

であると思われる。症例を限定した前向き検討や血液細胞成分の解析まで含めた解析が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Dinna N Cruz, Claudio R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical Care* 11:R47, 2007
- 2) Kushi H, Tanjoh K, et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care* 9: R653-661,2005
- 3) Shoji,H.et al.:Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge :Designing and antiendotoxin efficacy inthe clinical application. *Therapeutic Apheresis*,2:3-12,1998
- 4) Tsushima,K.et al,:Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome.*J.Clin. Apheresis*,17:97-102,2002
- 5) Wang,Y.et al.:Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect.*FEBS Lett*,470:151-155,2000
- 6) Yokoyama T, Tsushima K, Polymyxin B-immobilized Fiber Column Hemoperfusion Treatment for Drug-Induced Severe Respiratory Failure: Report of Three Cases *Inter Med* 49: 59-64, 2010
- 7) Kakugawa T, Kohno S, et al. Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated with Clinically Amyopathic Dermatomyositis Successfully Treated with Polymyxin B-immobilizes Fiber Column Hemoperfusion. *Inter Med* 47:785-790, 2008
- 8) Noma S, Arimura K, et al. Two Cases of Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Treated with Polymyxin B-immobilized Fiber Column Hemoperfusion Treatment. *Inter Med* 46:1447-1454, 2007
- 9) Enomoto N, Suda T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology* 13, 452-460,2008
- 10) Seo Y, Kudoh S, et al. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Inter Med* 45:1033-1038, 2006
- 11) 津島健司 小泉知展 ARDSのすべて 編集 石井芳樹 医歯薬出版株式会社 p293-296
- 12) Nishibori M, Takahashi H, et al. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column *Acta Med Okayama* 63:65-69,2009

線維化性特発性間質性肺炎(UIP, NSIP)の高分解能CT所見: 肺気腫合併の影響

審良 正則^{1,2} 井上 義一^{2*} 北市 正則^{2,4} 山本 暁^{2,4}
新井 徹^{2,3} 豊川 和成¹ 坂谷 光則³

線維化性特発性間質性肺炎(IIPs)の高分解能CT (HRCT)画像鑑別診断に、肺気腫の合併の及ぼす影響を明らかにするため、外科的肺生検でusual interstitial pneumonia (UIP) pattern (n=42), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern (n=54)と診断されたIIPs 96名の高分解能CTについて解析した。肺気腫非合併UIPと非合併NSIPでは多くの所見で有意差を認めた。それに比べて肺気腫合併UIPと合併NSIPで有意差認めたのは、extent of ground-glass attenuation, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio, subpleural sparing, traction bronchiolectasisと僅かであった。Receiver-operator curveによる解析で、気腫合併例でUIPとNSIPを鑑別する良い指標はtraction bronchiolectasis, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratioであった。

Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias (UIP, NSIP) with Concurrent Emphysema: Thin-Section CT Findings

Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K, and Sakatani M.

National Hospital Organization Kinki-Chuo-Chest medical Center

To determine whether concurrent emphysema influences the distinction between usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) at high resolution computed tomography (HRCT), 54 patients with NSIP and 42 with UIP were studied. Two independent readers assessed the CT images and made a firstchoice diagnosis. Sensitivity, specificity, and accuracy for diagnosis were lower in patients with concurrent emphysema than in patients without concurrent emphysema. In patients with concurrent emphysema, there were no significant differences in extent of fibrosis, extent of honeycombing, extent of consolidation, coarseness of fibrosis score, extent of traction bronchiectasis, upper lung irregular lines, peribronchovascular distribution, and nodules between UIP and NSIP. According to receiver-operator curves, the CT feature that helped best differentiate UIP from NSIP in patients with emphysema was traction bronchiolectasis.

喫煙者では間質性肺炎に肺気腫が合併する事がしばしば認められ近年注目されている。高分解能CT (HRCT)はびまん性肺疾患、とりわけ特発性間質性肺炎 (IIPs)の診断に有用である⁽¹⁾。中でも usual interstitial pneumonia (UIP) と nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)の画像所見に関する報告は多い⁽²⁾⁽³⁾。しかしながら肺気腫合併がUIP, NSIPの鑑別診断に及ぼす影響については明かではない。線維化性特発性間質性肺炎(UIP, NSIP)のHRCT画像診断に、肺気腫の合併が及ぼす影響について検討した⁽⁴⁾。

【対象と方法】

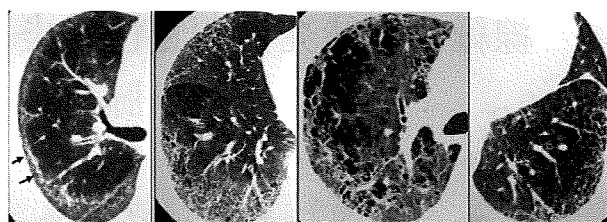
外科的肺生検でUIP pattern, NSIP patternと診断され、初期診断時原因不明の特発性間質性肺炎と考えられた96名(NSIP 54名, UIP 42名)が対象である。外科的肺生検は3人の病理医が診断した。明かな膠原病、職業環境性疾患等、またDiscordant UIPは除外した。

病理診断UIP pattern, NSIP patternそれぞれ、年齢61.4 ± 8.7(SD)歳, 59.2 ± 9.5歳, 既喫煙者数/非喫煙者数31名/11名, 29名/35名, 気腫合併者数は20名, 14名であった。

HRCT画像を2名の放射線科医が独立して読影し解析した。NSIP, UIP患者のHRCT各所見とその広がりを検討した。気腫合併の有無で画像診断, 病理診断の一致, 気腫合併の及ぼす影響を検討した。

【結 果】

図1に代表的な画像所見を示す。表1に示す項目に関して読影を行った。全患者を対象とし、NSIP患者とUIP患者で有意差を認めたのは、extent of fibrosis, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio, extent of honeycombing, extent of consolidation, coarseness of fibrosis score, subpleural sparing, traction



NSIP (64y, F) UIP (54y, M) UIP (56, M) NSIP (61, F)

図1 気腫合併IIPs患者のHRCT所見(文献4から引用改変)。

表1 UIP患者とNSIP患者のHRCT象の比較(全対象者)(文献4から引用改変)

CT Feature	Patients with NSIP	Patients with UIP	P Value
Disease extent (%)	15.6 ± 6.9	14.0 ± 6.8	0.386
Extent of ground-glass attenuation (%)	5.5 ± 3.2	7.2 ± 5.2	0.164
Extent of fibrosis (%)	10.8 ± 5.8	6.3 ± 4.9	0.002**
Reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio	2.2 ± 1.0	0.9 ± 0.6	0.001**
Extent of honeycombing (%)	1.4 ± 1.8	0.2 ± 0.7	0.001**
Extent of consolidation (%)	1.2 ± 1.4	3.2 ± 2.7	0.003**
Coarseness of fibrosis score	5.5 ± 1.4	3.2 ± 1.5	0.001**
Extent of traction bronchiolectasis score	8.8 ± 3.4	7.4 ± 4.3	0.194
Generations of traction bronchiolectasis score	3.4 ± 1.0	3.0 ± 1.1	0.131
Subpleural sparing*	0 (0)	18 (45)	0.001**
Traction bronchiolectasis*	15 (68)	1 (3)	0.001**
Peribronchovascular distribution*	1 (5)	18 (45)	0.001**
Nodules*	0 (0)	11 (28)	0.005**
Upper lung irregular lines*	21 (95)	15 (38)	0.001**
Emphysema extent (%)	3.2 7.3	8.8 9.7	0.047**
Ground-glass appearance of 15% or greater*	8 (15)	2 (5)	0.101
Honeycombing of 8% or greater*	0 (0)	6 (14)	0.006**
Reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio of 1 or greater*	25 (46)	39 (93)	0.001**

Note.—Unless otherwise indicated, data are means standard deviations.
* Data are numbers of patients, with percentages in parentheses. ** P<0.05

bronchiolectasis, peribronchovascular distribution, nodules, upper lung irregular lines, emphysema extent, honeycombing of 8% or greater, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio of 1 or greaterであった(p < 0.05)。

NSIP, UIPでのHRCT各所見の、診断の感度、特異度, accuracyを表2に示す。各々の所見(subpleural sparing, nodules, peribronchovascular distribution, ground-glass appearance of 15% or greater, upper lung irregular lines, traction bronchiolectasis, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio of 1 or greater, honeycombing of 8% or greater)はNSIP, UIPの診断/鑑別に有用である。HRCTによるUIPの診断は、肺気腫合併例では非合併例に比べ診断accuracyは低かった(表3)。

肺気腫非合併UIPとNSIPでは、extent of fibrosis, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio, extent of honeycombing, extent of consolidation, coarseness of fibrosis score, subpleural sparing, traction bronchiolectasis, peribronchovascular distribution, nodules, upper lung irregular linesと多くの所見で有意差を認めた(p < 0.05, 表4)。それに比べて、肺気腫合併UIPとNSIPで有意差(p < 0.05)を認めたのは、

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

- 1 放射線科
- 2 呼吸不全難治性肺疾患研究部
- 3 内科
- 4 病理
- * びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

表2 NSIPの診断とUIPの診断の感度，特異度，accuracy (文献4から引用改変)。

CT findings	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Diagnosis of NSIP			
Subpleural sparing	41	100	67
Nodules	22	100	56
Peribronchovascular distribution	37	95	63
Ground-glass appearance of 15% or greater	15	95	50
Diagnosis of UIP			
Upper lung irregular lines	83	57	69
Traction bronchiolectasis	67	94	82
Reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio of 1 or greater	93	54	71
Honeycombing of 8% or greater	14	100	63

表3 全対象者，肺気腫合併例，非合併例でのHRCTによるUIP診断のsensitivity, specificity, accuracy (文献4から引用改変)。

Observation	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
All observations (n=84)	55	63	59
Confident diagnosis (n=56)	52	83	68
Possible diagnosis (n=28)	60	38	46
Patients without concurrent emphysema (n=44)			
Confident diagnosis (n=32)	47	88	72
Possible diagnosis (n=12)	86	50	61
Patients with concurrent emphysema (n=40)			
Confident diagnosis (n=24)	58	67	61
Possible diagnosis (n=16)	38	13	25

extent of ground-glass attenuation, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio, subpleural sparing, traction bronchiolectasis だけであった(表5)。

各所見に関して全対象患者，肺気腫合併患者，肺気腫非合併患者でUIP, NSIPの診断に関する receiver-operator curve を作成して解析したところ，気腫合併例ではUIPとNSIPを鑑別する良い指標は traction bronchiolectasis, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio であった。

【考 察】

これまでの報告の通り，蜂巢肺の広がりなど各種画像所見は，UIPとNSIPで有意差を認め，HRCTは有用である。また肺気腫非合併例では多くの所見でUIPとNSIPの差が認められるが，肺気腫合併例の画像読影では44%が病理所見と一致し，蜂巢肺の広がり，線維化の広がりなどいくつかの画像所見はUIPとNSIPで差を認めなかった。肺気腫合併患者のUIPとNSIPを区別する良い所見は牽引細気管支拡張であった⁽⁴⁾。

表4 肺気腫非合併UIPとNSIPのHRCT所見。(文献4から引用改変)

CT Feature	UIP without Concurrent Emphysema (n=22)	NSIP without Concurrent Emphysema (n=40)	P Value
Disease extent (%)	15.6 ± 6.9	14.0 ± 6.8	0.386
Extent of ground-glass attenuation (%)	5.5 ± 3.2	7.2 ± 5.2	0.164
Extent of fibrosis (%)	10.8 ± 5.8	6.3 ± 4.9	0.002**
Reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio	2.2 ± 1.0	0.9 ± 0.6	0.001**
Extent of honeycombing (%)	1.4 ± 1.8	0.2 ± 0.7	0.001**
Extent of consolidation (%)	1.2 ± 1.4	3.2 ± 2.7	0.003**
Coarseness of fibrosis score	5.5 ± 1.4	3.2 ± 1.5	0.001**
Extent of traction bronchiolectasis score	8.8 ± 3.4	7.4 ± 4.3	0.194
Generations of traction bronchiolectasis score	3.4 ± 1.0	3.0 ± 1.1	0.131
Subpleural sparing*	0 (0)	18 (45)	0.001**
Traction bronchiolectasis*	15 (68)	1 (3)	0.001**
Peribronchovascular distribution*	1 (5)	18 (45)	0.001**
Nodules*	0 (0)	11 (28)	0.005**
Upper lung irregular lines*	21 (95)	15 (38)	0.001**

Note.—Unless otherwise indicated, data are means ± standard deviations.

* Data are numbers of patients, with percentages in parentheses. ** P < 0.05

表5 肺気腫合併UIPとNSIPのHRCT所見。(文献4から引用改変)

CT Feature	UIP with Concurrent Emphysema (n=20)	NSIP with Concurrent Emphysema (n=14)	P Value
Disease extent (%)	20.3 ± 12.3	21.0 ± 11.7	0.868
Extent of ground-glass attenuation (%)	5.8 ± 3.9	11.4 ± 7.0	0.005**
Extent of fibrosis (%)	12.1 ± 8.6	8.1 ± 4.4	0.129
Reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio	2.5 ± 2.4	0.8 ± 0.4	0.010**
Extent of honeycombing (%)	4.7 ± 6.9	1.3 ± 2.3	0.084
Extent of consolidation (%)	0.9 ± 1.8	1.4 ± 2.9	0.572
Coarseness of fibrosis score	6.3 ± 2.7	4.8 ± 2.8	0.138
Extent of traction bronchiolectasis score	7.9 ± 4.9	6.3 ± 5.4	0.389
Generations of traction bronchiolectasis score	3.2 ± 1.4	2.6 ± 1.6	0.227
Subpleural sparing*	0 (0)	4 (29)	0.022**
Traction bronchiolectasis*	13 (65)	2 (14)	0.005**
Peribronchovascular distribution*	1 (5)	2 (14)	0.555
Nodules*	0 (0)	1 (7)	0.412
Upper lung irregular lines*	14 (70)	8 (57)	0.487

Note.—Unless otherwise indicated, data are means ± standard deviations.

* Data are numbers of patients, with percentages in parentheses. ** P < 0.05

【文 献】

- 1) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277–304, 2002.
- 2) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 181(1):163–9, 2003.
- 3) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, Sakatani M. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. Thorax. 55(10):854–9, 2000.
- 4) Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual Interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: Thin-section CT findings. Radiology 251: 271–279, 2009.

特発性間質性肺炎に潜在する ARS 抗体症候群の疫学と 臨床所見に関する検討

半田 知宏^{1,2} 渡辺 創² 谷澤 公伸² 細野 祐司³ 田口 善夫^{4*}
野間 恵之⁴ 小橋陽一郎⁴ 久保 武⁵ 相原 顕作²
陳 和夫⁶ 長井 苑子⁷ 三森 経世³ 三嶋 理晃^{2*}

抗ARS抗体陽性患者のうち、筋炎や関節炎症状に乏しい患者での肺病変の頻度と特性は明らかでない。本研究では、特発性間質性肺炎と診断された198名の患者6種類の抗ARS抗体を測定してその疫学と画像、病理所見を含めた臨床所見について検討を行った。

Detection of autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetases (ARS) in patients with idiopathic interstitial pneumonias.

Tomohiro Handa^{1,2}, Kizuku Watanabe², Kiminobu Tanizawa², Yuji Hosono³, Yoshio Taguchi⁴,
Satoshi Noma⁴, Yoichiro Kobashi⁴, Takeshi Kubo⁵, Kensaku Aihara²,
Kazuo Chin⁶, Sonoko Nagai⁷, Tsuneyo Mimori³, Michiaki Mishima²

¹Department of Rehabilitation Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

²Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

⁴Tenri Hospital, Nara, Japan

⁵Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

⁶Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

⁷Central Clinic of Kyoto/ Clinical Research Center, Kyoto, Japan

The purpose of this study was to identify an ARS-Abs positive subpopulation of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and characterize their lung disease. Screening for six ARS-Abs in 198 IIP patients revealed 13 patients (6.6%) with positive results. Lung biopsy specimens of 44 (8 ARS-Abs positive and 36 ARS-Abs negative) cases and high resolution computed tomography (HRCT) findings of 13 ARS-Abs positive cases were analyzed. ARS-Abs positive cases showed histological evidence of a nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern, whereas 26 of 36 ARS-Abs negative cases showed the usual interstitial pneumonia (UIP) pattern histologically. On HRCT, ground glass opacity was found in all ARS-Abs positive cases and traction bronchiectasis was found in more than 80% of cases, while honeycombing was absent in all cases. An ARS-Abs positive subpopulation was identified among IIP patients which shares histological and HRCT features with idiopathic NSIP, suggesting a possible role for antibody screening to ARS as a tool for identifying a specific group of NSIP cases.

はじめに

間質性肺炎の発症原因は、不明(特発性)が最多を占めるが、原因を特定する検索は必須である。膠原病などの全身性疾患の検索は薬剤や環境職業因子の検索とともに重要である[1]。膠原病に関連した肺病変の頻度は15%程度と報告されているが[2]、肺病変が他臓器病変に先行する場合や肺病変のみで他臓器病変が極めて軽微であることもあり、その場合臨床的に特発性間質性肺炎との鑑別は困難である[3]。

アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)は、種々のアミノ酸と固有のtRNAとの複合体を触媒する酵素群であり、20種類のアミノ酸に対するそれぞれのARSが細胞質内に存在する。8種類のARSに対する自己抗体がARS症候群として炎症性筋疾患との関連で報告されている[4]。ARS症候群(英字表現; Anti-synthetase syndrome)は、血中にARSに対する自己抗体を有し、筋炎、間質性肺疾患、関節炎、mechanic's hand、レイノー症状などを呈する疾患群である[5]。筋炎患者の中でもARS自己抗体を有する患者は、間質性肺疾患の頻度が高いといわれている[6]。筋炎症状がない、もしくは軽微な場合は特発性間質性肺炎とARS症候群の肺病変との鑑別は困難とされている。

ARS症候群ではステロイドに対する反応が良好であり[6, 7]、また免疫抑制剤に対する良好な治療成績も報告されており[8]、治療計画の上でもARS症候群を識別することは重要と思われる。

今回、特発性間質性肺炎の中にARS抗体陽性者、つまりARS症候群に分類される患者が存在すると仮説を立てて、6種類のARS自己抗体を測定し、そして抗体陽性患者の肺病変に関して、臨床、病理、画像の特性を検討した。

対象と方法

京都大学病院と天理よろづ病院を訪れたIIP患者198名を対象とした。198名の内訳は、UIP/IPF 53名(30名が病理診断, 23名が臨床診断), NSIP 11名, 3名が病理学的分類不能例, 131名が病理なしの非UIP症例であった。初診時に膠原病や血管炎と診断された患者, 明らかな薬剤や環境因子による肺病変, 悪性疾患合併例は除外した。年齢, 性別, 自覚症状, 検査所見, 生存情報などの患者情報は後ろ向きに診療録から収集した。ARS抗体はhistidyl- (Jo-1), threonyl- (PL-7), alanyl- (PL-12), isoleucyl- (OJ), glycy- (EJ), and asparaginyl- (KS) tRNA synthetasesの6種類を, 10%ポリアクリルアミドゲルを用いて免疫沈降法で測定した。また, 外科的肺生検で得られた44人の患者からの病理組織をATS/ERS国際分類[1]に準じて分類し, さらにfibroblastic foci, honeycombing(蜂巢変化), interlobular septal fibrosis and/or inflammation(広義間質病変), centrilobular fibrosis and/or inflammation(小葉中心性病変), organizing pneumonia(器質化肺炎), marked lymphocytic infiltrate(著明なリンパ球浸潤), lymphoid follicles(リンパ濾胞形成), granulomas and/or giant cells(肉芽腫)の所見の有無を半定量的に評価した。HRCT画像所見は2人の放射線科医がそれぞれ読影し, 最終的に合議の上で決定した。両肺の上, 中, 下肺野のそれぞれについて所見の有無が判定された。i) pleural irregularities and/or prominent interlobular septa, ii) ground glass opacity, iii) consolidation, iv) subpleural lines, v) centrilobular nodular opacity, vi) irregular peribronchovascular thickening, vii) traction bronchiectasis and bronchiolectasis, viii) honeycombingの8種類の所見についてそれぞれ検討した。データは中央値と4分位値で表記し, 連続尺度にはWilcoxon順位和検定, 名義尺度には, カイ2乗検定もしくはフィッシャー正確検定を適時適用した。HRCT所見の所見の一致率はカッパ係数を用いて評価し, カプラン・マイヤー生存曲線の比較はログランク検定を用いた。統計解析ソフトウェアはJMP(ver.6, 日本語版, SAS Institute Inc.)を用いた。p<0.05を統計学的有意とした。

¹ 京都大学医学部付属病院リハビリテーション部

² 京都大学医学部付属病院呼吸器内科

³ 京都大学医学部付属病院免疫・膠原病内科

⁴ 天理よろづ相談所病院

⁵ 京都大学医学部付属病院放射線部

⁶ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

⁷ 京都健康管理研究会中央診療所

^{*} びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1 初診時の患者背景

項目	ARS-Abs 陽性		ARS-Abs 陰性		p 値
	(n = 13)		(n = 185)		
Age at the onset (yr)	55.0	[44.5-60.8]	67.4	[60.6-73.2]	<0.001 **
Female (n; (ratio %))	6	(46.2)	53	(28.7)	0.20
Smoking history (n)	9	(69.2)	129	(69.7)	0.78
Surgical biopsy for diagnosis (n)	8	(61.5)	36	(19.5)	<0.01 **
Fever (>38 C) (n)	2	(15.4)	10	(5.4)	0.18
Body weight loss (n)	1	(7.7)	9	(4.9)	0.50
Dyspnea (n)	12	(92.3)	154	(83.2)	0.70
Cough (n)	5	(38.5)	71	(38.4)	1.00
Other respiratory symptoms (n)	1	(7.7)	9	(4.9)	0.50
Fine crackles (n)	12	(92.3)	167	(90.3)	1.00
Clubbed fingers (n)	1	(7.7)	34	(18.4)	0.47
Muscular symptoms (n)	1	(7.7)	3	(1.6)	0.24
Raynaud's phenomenon (n)	1	(7.7)	4	(2.2)	0.29
Cutaneous symptoms (n)	1	(7.7)	3	(1.6)	0.24
Oxygen administration (n)	1	(7.7)	18	(9.7)	1.00
Treatment (n)	9	(69.2)	81	(43.8)	0.08
Duration of the observation (months)	22.8	[17.0-35.1]	39.3	[17.0-65.0]	0.11
Survivor (n)	13	(100)	138	(74.6)	0.04 *

略語：ARS-Abs = 抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体

表中の数は 中央値 [括弧内は 25%-75%四分位点]もしくは データ数 (括弧内は%)

Fisher正確検定もしくはカイ2乗検定で検定; p<0.05 *, p<0.01 **.

治療は内服ステロイド、免疫抑制剤、静注メチルプレドニゾンパルス療法など。

結 果

ARS 抗体の頻度と抗体陽性患者の臨床像

ARS 抗体は 198 名中 13 名 (6.6%) で陽性であった。抗 EJ 抗体 6 名 (3%)、抗 PL12 抗体 3 名 (1.5%)、抗 Jo-1, KS, OJ, PL-7 抗体は各 1 名 (0.5%) で陽性であった。2 つ以上同時に陽性の患者は認められなかった。ARS 抗体陽性群は陰性群に比べて若年であった (Table 1)。ARS 抗体陽性群の男女比はほぼ同等であった。観察期間終了時点で ARS 抗体陽性者は全

員生存しており、生存者の割合は陰性群に比して有意に高かった。しかしながらログランク検定による生存曲線での比較では有意差は認められなかった。観察期間中、抗体の有無にかかわらず、Bohan と Peter の診断基準 [9] を満たす多発性筋炎 / 皮膚筋炎の出現例は認められなかった。

肺機能検査、血液ガス所見

肺機能検査では特に有意な所見を得られなかった。血液ガス所見では動脈血酸素分圧 (PaO₂) が

Table 2. 病理組織学的分類と特徴的所見

	ARS-Abs 陽性 (n=8)	ARS-Abs 陰性 (n=36)	p値
分類			
UIP	2 (25)	28 (77.8)	
NSIP	6 (75)	5 (13.9)	0.001 **
Unclassifiable	0 (0)	3 (8.3)	
主な所見			
Fibroblastic foci	2 (25)	24 (66.7)	0.04 *
Honeycombing	2 (25)	22 (61.1)	0.11
Interlobular septal fibrosis and/or inflammation	8 (100)	23 (63.9)	0.08
Centrilobular fibrosis and/or inflammation	8 (100)	28 (77.8)	0.32
Organizing pneumonia	5 (63)	2 (5.6)	<0.001 **
Marked lymphocytic infiltrate	7 (88)	21 (58.3)	0.22
Lymphoid follicles	7 (88)	7 (19.4)	<0.001 **
Granulomas and/or giant cells	1 (13)	2 (5.6)	0.46

略語 : ARS-Abs = 抗アミノアシル化tRNA合成酵素抗体 ; UIP = usual

interstitial pneumonia ; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia

データ 括弧内はパーセント。Fisherの正確検定もしくはカイ2乗検定を用いて

比較を行った ($p < 0.05$ *, $p < 0.01$ **)。

ARS抗体陽性群で陰性群に比して有意に高値であった。

気管支肺胞洗浄液所見

ARS抗体陽性群13名中9名(69.2%)、陰性群では185名中99名(53.5%)の気管支肺胞洗浄液所見では、総細胞数や細胞分画では有意差が認められなかったものの、陽性群ではCD8優位、陰性群ではCD4優位であった($p < 0.01$)。

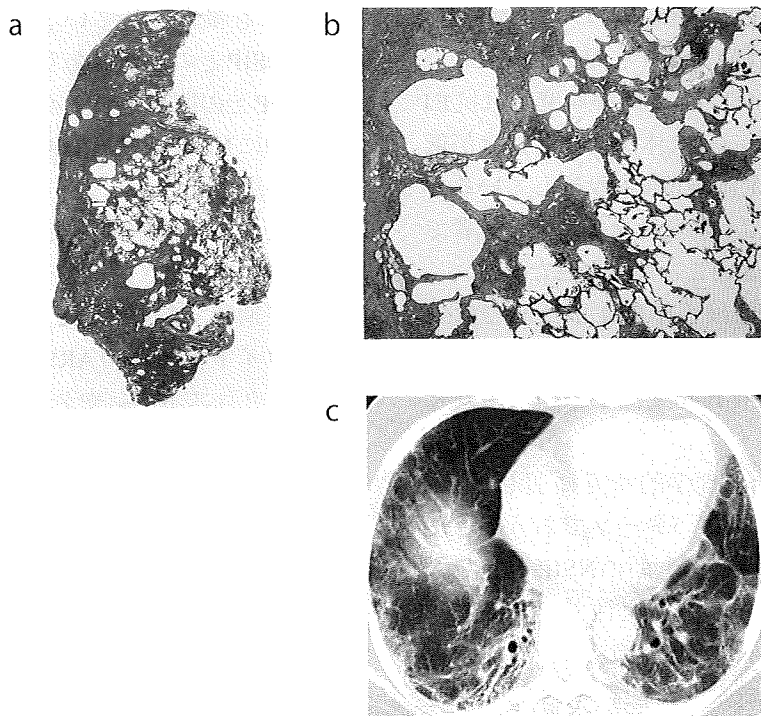
病理学的所見

44名の患者(8名のARS抗体陽性患者と36名の抗体陰性患者)での病理組織の検討では、抗体陽性者ではNSIPパターンが多く、陰性患者ではUIPパターンが多く認められた(Table 2)。組織分類別の抗体陽性の頻度はUIPでは6.7%(30例中2例)、NSIPでは54.5%(11例中6例)であった。各病理所見別には、ARS抗体陽性患者では、陰性者と比して器質化肺

炎、リンパ濾胞形成が有意に多く認められ、逆にFibroblastic fociは陰性者で有意に多く認められた。UIPパターンと診断されたARS抗体陽性患者の病理組織像でも細胞浸潤が比較的多く認められる点が非典型的であった(Figure参照)。

HRCT所見

ARS抗体陽性者についてHRCTの検討を行った。2人の放射線科医の所見の一致率(カッパ係数)は0.6~1.0であり、良好であった。異常所見は概して下肺野優位に認められ、胸膜および小葉間隔壁の肥厚、すりガラス陰影、気管支拡張所見は80%以上の患者で認められた。また、浸潤影、胸膜に沿ったCurve shadow、気管支血管壁の不整な肥厚は半数の患者で認められた。蜂巣肺変化は1例も認められなかった。病理学的にUIPと診断された症例でも、画像的にはIPF/UIPとは異なる像であった(Table 3)。



Figure

Table 3 ARS 抗体陽性患者の HRCT 所見

HRCT findings	κ coefficient*	Right**			Left**		
		upper	middle	lower	upper	middle	lower
Pleural irregularities and/or prominent interlobular septa	0.6	11 (85)	10 (77)	11 (85)	9 (69)	11 (85)	10 (77)
Ground glass opacities	0.67	8 (62)	12 (92)	13 (100)	8 (62)	12 (92)	13 (100)
Consolidation	0.67	0 (0)	2 (15)	5 (38)	0 (0)	1 (8)	7 (54)
Subpleural lines	0.66	3 (23)	6 (46)	8 (62)	3 (23)	6 (46)	9 (69)
Centrilobular nodular opacity	0.62	9 (69)	10 (77)	6 (46)	9 (69)	9 (69)	6 (46)
Irregular peribronchovascular thickening	0.92	0 (0)	1 (8)	6 (46)	0 (0)	1 (8)	7 (54)
Traction bronchiectasis and bronchiolectasis	0.73	1 (8)	6 (46)	11 (85)	0 (0)	6 (46)	10 (77)
Honeycombing	1.0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*カッパ係数は、2人の放射線科医が各々読影した結果の、所見別の一致を示す。

**提示した数は、コンセンサス後の各所見の数を表している(括弧内はパーセント)

考察・結論

われわれは、IIP患者の中でのARS抗体陽性患者の頻度を示し、その臨床、病理、画像所見の特性について検討した。ARS抗体陽性のIIPは若年発症であり、男女比率はほぼ同じで、病理所見はNSIPが最多であり、画像も非UIPパターンを示した。

ARS抗体陽性の間質性肺炎患者は、筋炎所見のないARS症候群ともいえる。ARS症候群を呈する

抗ARS抗体は今回測定した6種類に加えて症例報告で2種類報告されており、計8種類が報告されている[4]。間質性肺炎、筋炎、関節炎、mechanic's handなどARS症候群の臨床像は抗体の種類によらず類似しているが、肺病変の頻度は抗体によって異なることが報告されている[5, 10-13]。筋炎が明らかな症例では抗Jo-1抗体が最多であり、抗PL7、EJ抗体と続く。しかし、筋炎所見が明らかでない患者では抗Jo-1抗体の頻度は低い。抗Jo-1抗体陽性患者は

筋炎および間質性肺炎の合併例が多いのに対して、抗PL12, KS, OJ抗体は筋炎よりも間質性肺炎の合併が多く認められる[14-17]。今回の研究では抗EJ抗体が最多であり、KS, OJ抗体は比較的頻度が低かったが、これは抗体全体の頻度を反映していると思われる。今回の研究でも筋炎所見の乏しい患者では抗Jo-1抗体の頻度が低いことが示された。

臨床指標では、肺機能検査やBAL液所見では特に特徴的なものは認められなかったため、こういった検査からARS抗体の存在を予測するのは困難と考えられた。

ARS抗体陽性患者の病理学的所見に関しては、NSIPが最もよく認められたパターンであった。また、サンプルサイズは小さいもののNSIPと診断された症例の半数以上がARS抗体陽性であった。リンパ濾胞形成は膠原病肺、特に関節リウマチの肺病変によく認められる[18]が、今回もARS抗体陽性患者で有意に多く認められ、特徴的と思われた。最近の報告でもリンパ濾胞数の多少が膠原病肺と特発性間質性肺炎の鑑別に有用であると推察されている[19]。

HRCTではすりガラス陰影が全肺野にわたって認められ、下肺野優位に牽引性気管支拡張像を認めた。蜂巣性変化は一例も認められなかった。非UIPパターン画像特性であり、過去に報告されたPM/DM関連の間質性肺炎の所見では、浸潤影、胸膜に沿った線状陰影、不整な気管支血管束の肥厚、牽引性気管支拡張像が下肺野優位に認められ、蜂巣性変化は一例も認められていない[20]。今回の研究で既報とはほぼ同様の所見が認められた。また今回の結果は、最近ATSから報告されたNSIPの画像特性、つまり網状陰影と牽引性気管支拡張像が下肺野優位に認められるとの所見とも合致する[21]。

過去に報告されたいくつかの症例報告[22-24]では、筋炎所見の乏しいARS抗体陽性患者に病理学的にNSIPと診断された間質性肺炎を認めたことを報告しており、今回の研究結果も既報と同じく、ARS抗体陽性患者ではNSIPが最も多く認められる病理分類であることが示された。

さらに、特発性NSIPにUCTD(undifferentiated connective tissue disease)の診断基準を満たす症例が相当数いることも報告されており[25]、また、経時的観察研究で特発性NSIPの10%に膠原病を発症

したとも報告されている[26]。既報のとおり膠原病とNSIPとの関連もあり、今回ARS抗体陽性患者とNSIPとの関連も強く示唆されたため、特に病理、画像的にNSIP患者ではARS抗体を測定する意義があると思われた。

また、短い観察期間ではあったがARS抗体陽性患者は観察期間終了時点で全員生存しており、良好な予後が期待できるかもしれない。治療に対しても、ステロイド抵抗性のARS抗体陽性の肺病変に対して、シクロスポリンやタクロリムスなどのT細胞を標的とする薬剤の有用性が報告されている[8]。T細胞がARS抗体陽性患者の病態に関与していることを考えると[27]、ARS抗体陽性者に対して異なる治療選択が有用かもしれない。この仮説は更なる検証が必要ではあるが、抗体測定の意義を十分に裏付けるものである。

今回、後ろ向きの検討であったため臨床指標や特異抗体などのデータが不十分であった。また、病理組織でNSIPと診断された患者数が少なく、HRCT画像を抗体の陽性陰性別に比較することができなかった。予後や治療反応性を含めた前向き検討が必要と考えられる。

ARS抗体が病態にどのように関与しているのかは依然として不明であるが、同じような機能を有する異なった蛋白への免疫反応を引き起こし、結果として類似した臨床像を呈するのではないかと考えられている[28]。

結論として、ARS抗体陽性者がIIP患者にも認められ、その病理、画像的特徴はNSIPのそれと矛盾しないものであった。特に画像、病理所見でNSIPが疑われる症例ではARS抗体測定が有用であると思われた。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882-896.

- 3) Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008;31:11-20.
- 4) Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:523-529.
- 5) Targoff IN. Autoantibodies in polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:455-482.
- 6) Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, Usui T, Tanaka M, Nagai S, Umehara H, Mimori T. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:233-241.
- 7) Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;47:614-622.
- 8) Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-2446.
- 9) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis - I, II. *N Engl J Med* 1975;292:344-347, 403-407.
- 10) Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77:1019-1038.
- 11) Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, Craft J, Hardin JA, Homma M. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum* 1992;35:449-456.
- 12) Targoff IN, Trieu EP, Miller FW. Reaction of anti-OJ autoantibodies with components of the multi-enzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases in addition to isoleucyl-tRNA synthetase. *J Clin Invest* 1993;91:2556-2564.
- 13) Ohosone Y, Ishida M, Takahashi Y, Matsumura M, Hirakata M, Kawahara Y, Nishikawa T, Mimori T. Spectrum and clinical significance of autoantibodies against transfer RNA. *Arthritis Rheum* 1998;41:1625-1631.
- 14) Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:459-467.
- 15) Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007;56:1295-1303.
- 16) Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatol* 2007;46:842-845.
- 17) Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, Casciola-Rosen L, Hong G, Dellaripa PF, Highland KB. Clinical Profile of Anti-PL-12 Autoantibody. *Chest* 2009;135:1550-1556.
- 18) Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, Bois RMd, Hansell DM, Nicholson AG. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-596.
- 19) Song JW, Do K-H, Kim M-Y, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and Radiologic Differences Between Idiopathic and Collagen Vascular Disease-Related Usual Interstitial Pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30.
- 20) Mino M, Noma S, Taguchi Y, Tomii K, Kohri Y, Oida K. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *Am J Roentgenol* 1997;169:83-87.
- 21) Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, Brown KK, Chung MP, Cordier J-F, du Bois RM, Flaherty KR, Franks TJ, Hansell DM, Hartman TE, Kazerooni EA, Kim DS, Kitaichi M, Koyama T, Martinez FJ, Nagai S, Midthun DE, Muller NL, Nicholson AG, Raghu G, Selman M,

- Wells A. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338-1347.
- 22) Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern Med* 2005;44:319-325.
- 23) Rubinowitz AN, Moon M, Homer R. A 34-Year-Old Man Presenting With Gradual Onset of Shortness of Breath and Interstitial Lung Disease*. *Chest* 2008;133:1041-1047.
- 24) Okayasu K, Ohtani Y, Takemura T, Uchibori K, Tamaoka M, Furuiye M, Miyazaki Y, Inase N, Yoshizawa Y. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) associated with anti-KS antibody: differentiation from idiopathic NSIP. *Intern Med* 2009;48:1301-1306.
- 25) Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE, Jr. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:691-697.
- 26) Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;33:68-76.
- 27) Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, Nicod LP. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J* 1997;10:2907-2912.
- 28) Mimori T. Structures targeted by the immune system in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:521-527.

イムノキャップ特異IgGキットを用いたハト・オウム・セキセイインコIgG抗体値のカットオフ値の検討

羽白 高¹ 田口 善夫^{1*} 田中 栄作¹ 寺田 邦彦¹ 橋本 成修¹
安田 武洋¹ 加持 雄介¹ 遠渡 純輝¹ 池添 浩平¹
福永健太郎¹ 中塚 賀也¹ 稲瀬 直彦^{2**} 吉澤 靖之²

【背景】イムノキャップ特異IgGキットによる鳥関連IgG抗体値測定が、鳥関連慢性過敏性肺臓炎(以下鳥関連CHP)の診断に有用である可能性がある。

【目的】上記キットを用いて、ハト、オウム、セキセイインコに対する特異IgG抗体値を測定し、鳥関連CHPの診断に意義のあるカットオフ値を算出する。

【対象】健康人30名および鳥関連CHPと臨床診断した17名。

【方法】イムノキャップ特異IgGキット(ファディア社)を用いて、ハト、オウム、セキセイインコIgG抗体値を測定した。測定にはユニキャップシステムを使用した。

【結果】ハトIgG抗体では、カットオフ値を14.0mgA/Lとすれば、鳥関連CHP診断の感度は94%、特異度は88%となった。オウムIgG抗体では18.0mgA/L(感度94%、特異度93%)、セキセイインコIgG抗体では7.5mgA/L(感度94%、特異度97%)がカットオフ値として最適と考えられた。

【結論】イムノキャップを用いた鳥関連の各種IgG抗体は、簡便に測定でき今後の汎用が期待される。

Cut-off values of IgG antibodies to bird antigens measured by ImmunoCAP technology on diagnosing bird related hypersensitivity pneumonitis

Takashi Hajiro¹, Yoshio Taguchi¹, Eisaku Tanaka¹, Kunihiko Terada¹, Seishu Hashimoto¹,
Takehiro Yasuda¹, Yusuke Kaji¹, Junki Endo¹, Kohei Ikezoe¹,
Kentaro Fukunaga¹, Yoshinari Nakatsuka¹, Naohiko Inase², and Yasuyuki Yoshizawa²

¹Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital
²Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

We evaluated the ImmunoCAP technique for measurement of IgG specific to bird antigens in 30 healthy volunteers and in 17 patients with clinical diagnosis of bird related hypersensitivity pneumonitis (HP). Criterion for diagnosis of bird related HP included either positive antibody to pigeon dropping extracts (PDE) or positive results of lymphocyte stimulation tests (LST) to pigeon serum. Quantification of IgG to pigeon antigens was done with the UniCAP 100 system in accordance with the manufacturer's instructions. A cut-off value of IgG to pigeon antigens was 14.0mgA/L (sensitivity 94%, specificity 88%). Cut-off values of IgG to parrot and budgerigar antigens were 18.0mgA/L (sensitivity 94%, specificity 93%) and 7.5mgA/L (sensitivity 94%, specificity 97%), respectively. Quantifying IgG to bird antigens may be beneficial to diagnose bird related HP.

緒 言

慢性経過を示す特発性間質性肺炎(IIPs)の臨床診断において、鳥関連慢性過敏性肺炎(以下鳥関連CHP)の除外が重要である(1)。鳥関連CHPの診断には、詳細な問診聴取が不可欠であるとともに、吉澤らの診断基準が示すように、ハト血清リンパ球増殖試験や当該抗原に対する抗体試験が重要な意味を持つ(2)。しかし、これらの検査の実施は特定施設に限られており、臨床現場の多くでは検査の実施そのものが難しいのが現状である。

最近、イムノキャップ特異IgGキットを用いて、鳥に対する特異IgG抗体値を測定できるようになった(3)。このキットは、ユニキャップシステムで全自動でIgG抗体値を測定することができ、特異的IgE抗体測定に汎用されている検査装置である。

今回我々は、上記キットを用いて、ハト、オウム、セキセイインコに対する特異IgG抗体値を、鳥関連CHPと診断できた患者と同疾患が否定できる健常人において測定し、鳥関連CHPの診断に意義のあるカットオフ値を算出することとした。

対象・方法

対象は、鳥関連CHPが十分に否定できる健常人30名および鳥関連CHPと臨床診断できた17名とした。鳥関連CHPと診断された患者は、鳥接触歴のアンケートを用いて鳥との十分な接触歴が確認され、血清pigeon dropping extracts (PDE)に対する抗体

検査で、ELISA法のO.D.値が0.3以上(東京医科歯科大学呼吸器内科で測定いただいた)を示すか、または、ハト血清LST陽性(200%以上)を示している(4)。

イムノキャップ特異IgGキット(ファディア社)を用いて、血清のハト、オウム、セキセイインコのIgG抗体値を測定した。鳥の糞、羽毛などの抽出物がイムノキャップ内のセルローススポンジ固相に結合させてある。サンプルをユニキャップに通すことで、そのハト抗原と検体中の特異IgGが反応する。酵素標識された抗ヒトIgG抗体は、固相上の特異IgG抗体と結合し、酵素と反応する基質液を添加し、この反応で生成した蛍光物質の蛍光強度を測定する。この蛍光強度が固相上の特異IgG抗体量と比例する。測定にはユニキャップシステム(ユニキャップ100)を使用した。このシステムは、全自動アレルギー検査装置で、イムノキャップの架設から結果報告までが自動化されている。

結 果

ハトIgG抗体におけるカットオフ値と感度・特異度を表1に示す。14.0mgA/Lとすれば、鳥関連CHP診断の感度は94%、特異度は88%となった。ROC曲線を描くと図1のようになる。同様に、オウムIgG抗体では18.0mgA/L(感度94%、特異度93%)(表2および図2)、セキセイインコIgG抗体では7.5mgA/L(感度94%、特異度97%)がカットオフ値として最適と考えられた(表3および図3)。

表1. ハトIgG抗体値と感度・特異度

CutOff値	5	7	9	11	13	13.5	14	14.5	15	16	18	20	22	24	26
感度(%)	100%	100%	94%	94%	94%	94%	94%	88%	88%	88%	82%	82%	76%	76%	65%
特異度(%)	25%	55%	75%	83%	88%	88%	88%	98%	98%	98%	100%	100%	100%	100%	100%
1-特異度(%)	75%	45%	25%	18%	13%	13%	12%	3%	3%	3%	0%	0%	0%	0%	0%

表2. オウムIgG抗体値と感度・特異度

CutOff値	8	10	12	14	16	17	18	18.5	19	21	23	25	27	29	31
感度(%)	100%	100%	100%	100%	100%	94%	94%	88%	88%	82%	76%	76%	71%	61%	41%
特異度(%)	25%	35%	65%	70%	88%	90%	93%	95%	95%	98%	100%	100%	100%	100%	100%
1-特異度(%)	75%	65%	35%	30%	13%	10%	8%	5%	5%	3%	0%	0%	0%	0%	0%

表3. セキセイインコIgG抗体値と感度・特異度

CutOff値	2	3	4	5	6	7	7.5	8	8.5	9	10	11	12	13	14
感度(%)	100%	100%	100%	100%	100%	94%	94%	94%	88%	76%	71%	63%	53%	35%	35%
特異度(%)	0%	33%	64%	72%	86%	92%	97%	97%	97%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1-特異度(%)	100%	67%	36%	28%	14%	8%	3%	3%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

1 天理よろづ相談所病院呼吸器内科
 2 東京医科歯科大学呼吸器内科
 * びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者
 ** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

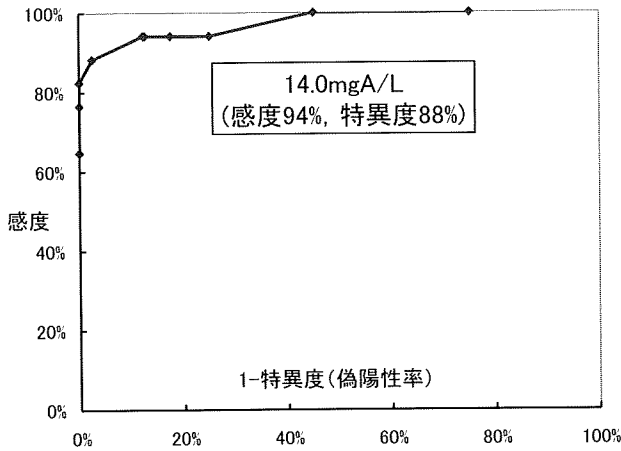


図1. ハトIgG抗体値のROC曲線

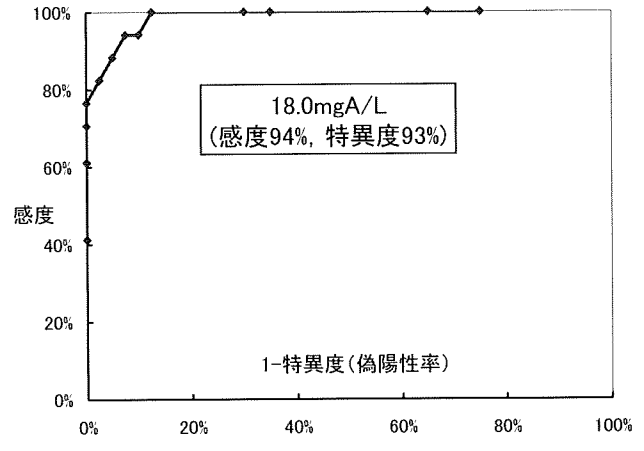


図2. オウムIgG抗体値のROC曲線

考 察

ユニキャップシステムを用いて、イムノキャップ特異IgGキットによるハト・オウム・セキセイインコIgG抗体測定を行い、鳥関連CHPの診断に意義のあるカットオフ値を算出した。いずれの抗体値のROC曲線も、左上隅近くに描かれ、この検査が疾患識別能の高い検査であることを示している。

これまでハトのIgG抗体値については、参考基準範囲は17.0 mg A/L以下とされ(5)、前回の我々の検討もこの基準を採用した(3)。今回の検討では、カットオフ値が若干下回ることとなった。

現在商業ベースにはなっていないが、ユニキャップシステムがアレルゲン特異IgE抗体測定のため汎用されていることを鑑みると、今後、一般病院でIgG抗体測定ができるようになる可能性がある。

鳥関連の特異IgG抗体値は、ユニキャップシステムで簡便に測定でき、また疾患識別能の高い検査である。今後の汎用が期待される。

文 献

- 1) 田口善夫. : IPFの多くは慢性過敏性肺炎か. 呼と循2008;56:1021-26.
- 2) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 大谷善夫, 古家正 : 特発性肺線維症とその周辺. 類縁疾患と治療. 3.

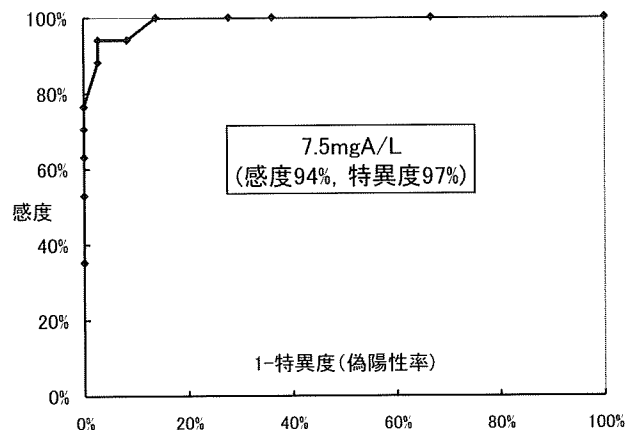


図3. セキセイインコIgG抗体値のROC曲線

慢性過敏性肺炎. 最新医学2005;60:2617-24.

- 3) 羽白高, 田口善夫, 田中栄作, 他:イムノキャップ特異IgGキットを用いたハトIgG抗体値測定の試み. 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. 158-161.
- 4) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本稔, 水口正義 : 鳥関連慢性過敏性肺炎8例の臨床的検討. 日呼吸会誌 2006;44:550-55.
- 5) Hoeyveld EV, Dupont L, Bossuyt X: Quantification of IgG antibodies to *Aspergillus fumigatus* and pigeon antigens by ImmunoCAP technology: an alternative to the precipitation test? *Clinical Chemistry* 2006;52:1785-93.

慢性過敏性肺炎の全国疫学調査

稲瀬 直彦* 安井 牧人 鶴浦 康司 宮崎 泰成

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。

Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan

Naohiko Inase, Makito Yasui, Koji Unoura, and Yasunari Miyazaki

Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

A nationwide epidemiologic survey of chronic hypersensitivity pneumonitis (HP) in Japan was reported in 1999. In the next decade, reported cases have been increasing and clinical characteristics of this disease seem to be changed. We conducted another nationwide epidemiologic survey of chronic HP in Japan. As for chronic HP diagnosed in the last ten years, a questionnaire regarding causative antigen, symptoms, physical findings, laboratory findings including KL-6 and SP-D, pulmonary function test, arterial blood gas analysis, 6-minute walk test, bronchoalveolar lavage, imaging, pathological findings, immunological findings, treatment, and prognosis was prepared. Data of 165 cases including 86 bird-related HP, 33 summer-type HP, 26 home-related HP, 2 humidifier lung, 1 isocyanates-induced HP, and 17 others were collected from 10 hospitals.

はじめに

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¹⁾。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。

対象と方法

対象はびまん性肺疾患に関する調査研究班員が所属する施設において、過去10年間に診断された慢性過敏性肺炎症例である。調査方法は調査票を用いたアンケート方式であり、調査項目は、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、予後である(表1, 2)。

表1 調査票①

貴施設名 _____ 記入者名 _____
 患者番号(貴施設の通し番号) _____ 診断時年齢 _____ 歳 性別 男・女
 診断名: 夏型・自宅関連(夏型以外)・鳥飼連・農夫肺・塗装工肺(イソシアネート)・その他
 発症時期: _____ 年 _____ 月 診断時期: _____ 年 _____ 月

1. 症状(診断時)
 発熱(微熱): 有・無 (_____ か月前から)
 咳: 有・無 (_____ か月前から)
 痰: 有・無 (_____ か月前から)
 労作時呼吸困難: 有・無 (_____ か月前から)
 その他:(_____) (_____ か月前から)

2. 身体所見
 捻髪音: 有・無
 ばち指: 有・無

3. 喫煙歴
 非喫煙者・既喫煙者・喫煙中、(_____ 歳から _____ 歳まで、 _____ 本/日)

4. 職業歴
 (具体的に、 _____)
 (イソシアネート・アスベスト・シリカ)の使用、 _____ 年~ _____ 年まで

4. 検査成績
 WBC _____ /ul, CRP _____ mg/dl, ESR _____ mm/h, LDH _____ IU/l
 KL-6 _____ U/ml, SP-D _____ ng/ml, SP-A _____ ng/ml, ACE _____ U/l
 RF _____ U/ml, ANA _____ 倍, MPO-ANCA _____ EU, PR3-ANCA _____ EU

5. 肺機能検査
 VC _____ L, %VC _____ %, FVC _____ L, %FVC _____ %, FEV1.0 _____ L, FEV1.0% _____ %
 DLCO _____ ml/min/mmHg, %DLCO _____ %, DLCO/VA _____ ml/min/mmHg/L, %DLCO/VA _____ %

6. 動脈血液ガス
 条件(room air・O2 _____ L/分)、pH _____、PaO2 _____ Torr、PaCO2 _____ Torr

7. 6分間歩行
 条件(room air・O2 _____ L/分)、歩行距離 _____ m、最低SpO2 _____ %

8. 気管支肺胞洗浄(BAL)
 注入量 _____ ml、回収量(%) _____ ml(_____ %)、総細胞数 _____ × 10⁵/ml
 AM _____ %, Lym _____ %, Neu _____ %, Eos _____ %, Bas _____ %, CD4/CD8

東京医科歯科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患調査研究班 分担責任者

表2 調査票②

9. 画像所見

1) 胸部X線

所見(✓を): □粒状影、□すりガラス影、□浸潤影、□結節影、□線状影、□輪状影
その他()

肺野縮小: 有・無、陰影の分布: 上肺野優位・下肺野優位・全肺野、左右差: 有・無

2) 胸部CT

所見(✓を): □粒状影、□すりガラス影、□consolidation、□蜂巣肺、□小葉間隔壁肥厚、□小葉内網状影、その他()

陰影の分布: 上肺野優位・下肺野優位・全肺野、肺外層優位の分布: 有・無、左右差: 有・無

10. 病理所見

肺生検(実施・未実施) 方法: TBLB・胸腔鏡下生検・開胸生検 病理診断: _____

所見(✓を): □胞隔炎(細気管支中心性)、□小葉中心性線維化、□小葉辺縁性線維化、□線維芽細胞巣、□胞巣肺、□架橋線維化、□リンパ滲胞、□細気管支炎、□巨細胞(コレステロール結晶+/-)

□類上皮細胞肉芽腫、□器質化肺炎(マッソン体)、その他(_____)

11. 免疫学的検査

1) 特異抗体(陽性・陰性・未実施)

抗体(_____)、検体: BALF・血清

抗体(_____)、検体: BALF・血清

2) 抗原添加リンパ球増殖試験(陽性・陰性・未実施)

抗原(_____)、検体: BALF・末梢血、SI: _____ 倍

抗原(_____)、検体: BALF・末梢血、SI: _____ 倍

3) 環境誘発試験(陽性・陰性・未実施) 場所(_____)

4) 抗原吸入誘発試験(陽性・陰性・未実施) 抗原(_____)

5) 抗原回避による改善(有・無・未実施) 抗原回避の期間(_____週間)

12. 薬物治療

1) ステロイド薬: 有・無

効果: 有効・無効・その他()

2) 免疫抑制薬: 有・無、(薬剤名)

効果: 有効・無効・その他()

3) その他の治療薬: 有・無、(薬剤名)

効果: 有効・無効・その他()

13. 在宅酸素療法 有・無

14. 予後 (診断後_____年_____か月) 生存中・死亡

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(表3)。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(図1)。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80例に胸腔鏡下肺生検が施行された。

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。まだ9施設とごく限られた施設のみ結果であり結論を出すのは時期尚早と思われるが、最近10年間で鳥関連過敏性肺炎の報告が増加したのは確実と思われる。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²⁾、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

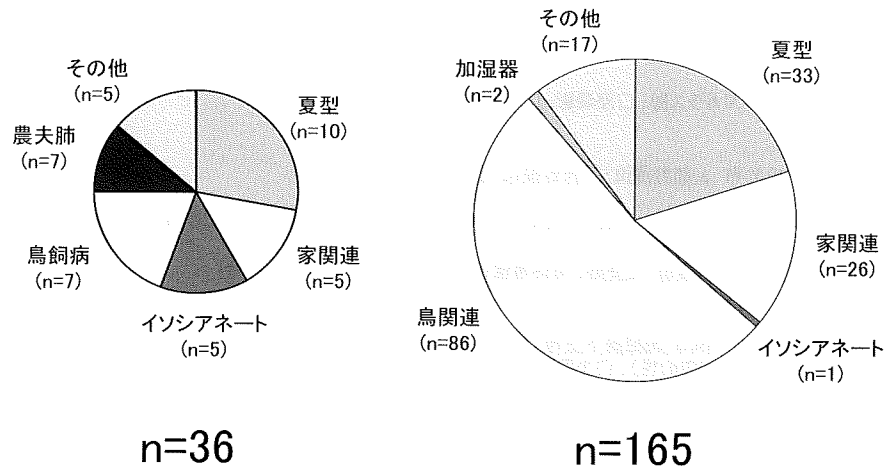


図1 慢性過敏性肺炎の内訳

表3 慢性過敏性肺炎の施設別内訳

	鳥関連	夏型	家関連 (夏型以外)	加湿器	イソシア ネート	不明	(計)
京都	1						1
東邦	2						2
公立陶生	1	1				6	8
広島	2		2			11	15
浜松	3		13		1		17
帝京	1						1
徳島	1						1
福島	1						1
神奈川	14	6	2	2			24
医科歯科	60	26	9				95
(計)	86	33	26	2	1	17	165

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³⁾。ただし、病理診断後に原因抗原の確定までは至らず、原因不明(その他扱い)とされる症例が一定数存在した。

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。

参考文献

- 1) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, Sato A, Suga M, Ando M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: A nationwide epidemiological survey. J Allergy Clin Immunol 1999;103:315-20.
- 2) Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. Chest 2008;134:133-8.
- 3) Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2008;14:440-454.

特発性肺線維症における肺動脈圧の予後に与える意義

谷口 博之* 近藤 康博 木村 智樹 片岡 健介 木村 元宏

背景：特発性肺線維症(IPF)の進行に伴い肺高血圧が合併するが、線維化の程度に見合わない肺高血圧を認める症例がある。また、肺高血圧がIPFの予後因子であると報告がある。

目的：IPF患者の初期評価における肺動脈圧の予後に寄与する影響を検討する。

方法：右心カテーテル検査を施行したIPF症例を対象に、平均肺動脈圧(MPAP)、患者背景、呼吸機能検査、6分間歩行試験結果の予後因子としての意義を検討した。

結果：72例のIPF症例が対象となった。男性61例、女性11例、平均年齢 66.1 ± 7.6 才、非喫煙者14例、外科的肺生検診断例22例、であった。MPAPは 20.2 ± 7.3 mmHgであり、%VCと%DLcoは各々 $65.5 \pm 19.6\%$ と $43.7 \pm 18.3\%$ であった。

PaO₂, modified MRC, 6分間歩行距離(6MWD)は各々 77.0 ± 12.8 mmHg, 1.6 ± 1.0 , 486.4 ± 148.2 mであった。MPAPは、%DLco ($R=-0.451$, $p=0.0001$), PaO₂ ($R=-0.571$, $p<0.001$), modified MRC ($R=0.371$, $p=0.001$), および6MWD ($R=-0.487$, $p<0.001$)と有意に相関した。Cox 比例ハザードモデルによる予後因子の単変量解析では、MPAP ($HR=1.11$, $p<0.001$), 6MWD ($HR=0.994$; $p<0.001$), modified MRC ($HR=2.76$, $p<0.001$), %VC ($HR=0.97$, $p=0.0005$), %DLco, ($HR=0.98$, $p=0.009$), PaO₂ ($HR=0.95$, $p<0.001$) が有意な予後因子であり、多変量解析では、MPAP ($HR=1.11$, $p<0.001$)が独立した予後因子であった。

結語：IPF症例における初期評価でのMPAP高値と%VC低値は独立した予後因子である。

Prognostic significance of Pulmonary Arterial Pressure in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, Tomoki Kimura, Kensuke Kataoka, Motohiro Kimura

Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

Background: The development of pulmonary arterial hypertension (PAH) can complicate idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Objectives: To evaluate the survival impact of pulmonary artery pressure (PAP) of initial work up in patients with IPF

Methods: We retrospectively analyzed consecutive IPF patients undergoing right heart catheterization for initial evaluation covering the period from April 2001 to February 2008. Mean pulmonary artery pressure (MPAP), demographic, spirometric, and 6-min walk test (6MWT) results were studied as prognostic factors.

Results: Seventy-two patients with IPF (61 men, 11 women; mean age 66.1 ± 7.6 y.o.; non-smoker, 14; diagnosed by pathology, 22) were included in the study. Mean MPAP was 20.2 ± 7.3 mmHg. Mean %VC and %DLco were $65.5 \pm 19.6\%$, $43.7 \pm 18.3\%$, respectively. Mean PaO₂, modified MRC, 6MWD were 77.0 ± 12.8 mmHg, 1.6 ± 1.0 , 486.4 ± 148.2 m, respectively. MPAP correlated with %DLco ($R=-0.451$, $p=0.0001$), PaO₂ ($R=-0.571$, $p<0.001$), modified MRC ($R=0.371$, $p=0.001$), and 6MWD ($R=-0.487$, $p<0.001$), respectively. Univariate Cox regression model demonstrated that MPAP ($HR=1.11$, $p<0.001$), 6MWD ($HR=0.994$; $p<0.001$), modified MRC ($HR=.76$, $p<0.001$), %VC ($HR=0.97$, $p=0.0005$), %DLco, ($HR=0.98$, $p=0.009$), and PaO₂ ($HR=0.95$, $p<0.001$) have statistically significant impact on survival. A stepwise multivariate Cox regression model demonstrated that MPAP ($HR=.11$, $p<0.001$) and %VC ($HR=0.98$, $p=0.025$) have statistically significant impact on survival.

Conclusion: Initial high MPAP was a significant independent prognostic factors of IPF.