

はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; 以下 IPF) は、慢性進行性で、診断からの生存期間が3-5年と予後不良の疾患である (1)。種々の検討から、呼吸機能、呼吸困難感、労作時の酸素飽和度低下、CT上の線維化所見等が予後因子として報告されている (2-9)。

近年、特発性肺線維症における肺高血圧症の合併の臨床的意義が注目を集めている (10)。肺高血圧症は線維化の進行とともに認められる以外に、間質性肺炎が比較的軽症な場合でも合併することが知られている (10)。

今回われわれは、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、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。

対象と方法

2001年1月～2007年7月の間に公立陶生病院で IPF と診断され、右心カテーテル検査を施行した連続72例を対象とした。IPFの診断は、本邦の特発性間質性肺炎診断と治療の手引きに従った。

右心カテーテル検査は当院初診時に行い、患者背景、肺機能検査、KL-6、SP-D、BALF所見と平均肺動脈圧との相関を検討した。また、呼吸困難の指標として modified MRC、運動耐容能検査として6分間歩行テストでの歩行距離と最低 SpO₂、心肺運動負荷テスト、健康関連 QoLとして SGRQ と、平均肺動脈圧 (MPAP) との相関も検討した。

ドップラー心エコーによる推定肺動脈圧の精度を検討するため推定肺動脈圧と右心カテーテル検査での収縮期肺動脈圧との比較検討を行い、±10mmHg以内を正確、推定肺動脈圧が10mmHgより大きい場合を過大評価、-10mmHgより小さい場合を過小評価とした。

また、2008年6月時点で生存状態を確認し、診断時の患者背景に肺高血圧症の有無を含め予後因子を検討した。

統 計

平均±標準偏差で示した。平均肺動脈圧と連続変数についての相関はピアソンの相関係数で検討した。平均肺動脈圧と modified MRC の相関はスピアマンの相関係数を用いて検討した。予後因子の検討にはCoxの比例ハザードモデルを使用し検討した。多変量解析には、単変量解析で有意差を認めた項目を用い検討した。

結 果

72例の IPF 症例が対象となった。患者背景では、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±19.6%と43.7±18.3%であった。PaO₂、modified MRC、6MWDは各々77.0±12.8 mmHg、1.6±1.0、486.4±148.2 mであった。

ドップラー心エコーによる推定肺動脈圧の精度は、正確53.1%、過大評価37.5%、過小評価9.4%であった。

MPAPと種々の指標との相関の検討では、肺機能検査では%VC (Figure 1)は有意な相関を認めなかったが、%DLco (R=-0.451, p=0.0001)(Figure 2)、PaO₂ (R=-0.571, p<0.001)は有意な負の相関を認めた。また、modified MRC (R=0.371, p=0.001)、および6MWD (R=-0.487, p<0.001)(Figure 3)とも有意に相関した。

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

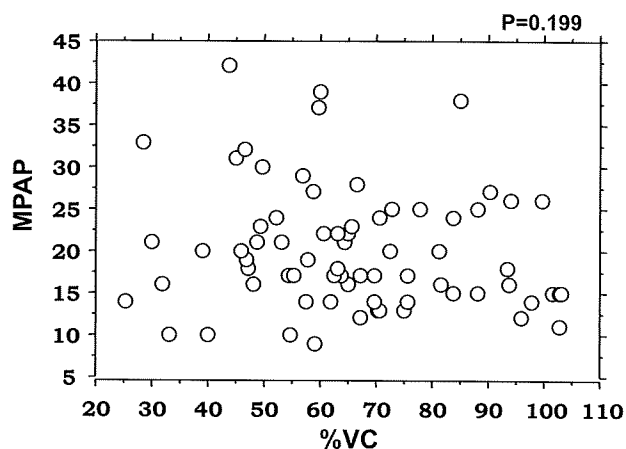


Figure 1 Relationships between %VC and MPAP

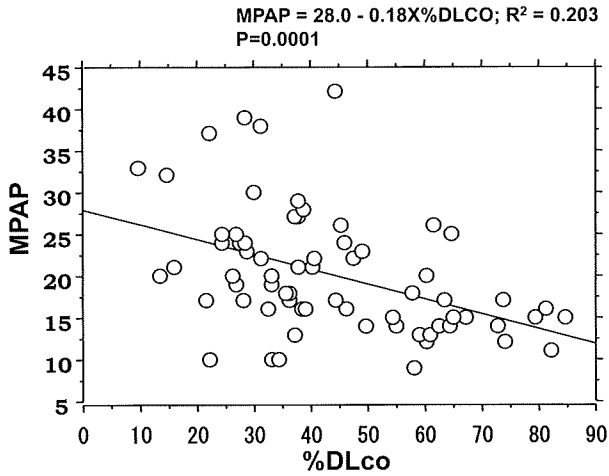


Figure 2 Relationships between %DLco and mPAP

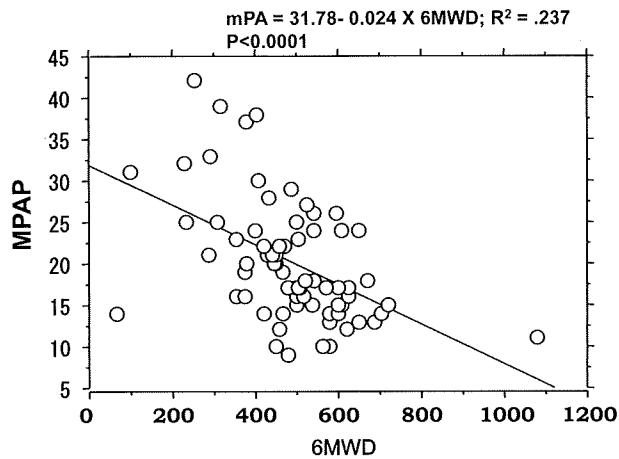


Figure 3 Relationships between 6MWD and mPAP

(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 (Table1), 多変量解析では, MPAP (HR=1.11, p<0.001) のみが独立した予後因子であった. (Table2).

考 案

今回の検討は, IPF 症例における初期評価での右心カテーテル検査による平均肺動脈圧が, 独立した予後因子であることをはじめて証明した報告である.

IPF での肺移植検討症例においては肺高血圧が独立した予後因子であることが報告されている. Lettieri らは, 79 例の肺移植検討 IPF 患者を検討し,

Table 1 Predictors of mortality

| Univariate analysis | | | | |
|---------------------|--------------|-------------------------|-------|---------|
| Variable | Hazard Ratio | 95% confidence interval | | p |
| | | lower | upper | |
| MPAP | 1.112 | 1.062 | 1.162 | <0.0001 |
| %VC | 0.966 | 0.948 | 0.985 | <0.0001 |
| %DLco | 0.976 | 0.959 | 0.994 | 0.0087 |
| PaO ₂ | 0.949 | 0.926 | 0.973 | <0.0001 |
| MMRC | 2.764 | 1.733 | 4.407 | <0.0001 |
| 6MWD | 0.994 | 0.992 | 0.997 | <0.0001 |

Table 2 Predictors of mortality

| Multivariate analysis | | | | |
|-----------------------|--------------|-------------------------|-------|--------|
| Variable | Hazard Ratio | 95% confidence interval | | p |
| | | lower | upper | |
| MPAP | 1.100 | 1.034 | 1.170 | 0.0024 |
| %VC | 0.973 | 0.947 | 1.000 | 0.0537 |
| %DLco | 1.013 | 0.988 | 1.039 | 0.2987 |
| PaO ₂ | 0.987 | 0.951 | 1.011 | 0.2115 |
| MMRC | 1.536 | 0.877 | 2.691 | 0.1331 |
| 6MWD | 1.001 | 0.997 | 1.005 | 0.6846 |

MPAP 25mmHg 以上の肺高血圧の存在が独立した予後因子であったが, %DLco は予後因子でなかったと報告した(10). Patel らは, 376 例の肺移植登録症例を検討し, 肺高血圧は HR3.6 と独立した予後因子であると報告している. いずれの報告も肺移植対象症例を検討していることから軽症, 中等症の症例は検討に含まれていない(11).

一方, IPF の初期評価における肺動脈圧の検討は, Hamada らにより報告されている(12). 彼らの IPF74 症例(52 例での平均 %VC 76%, %DLco 45%) の検討では, PAP 17mmHg 以下にくらべ 17mmHg より大きい群では予後不良であることが認められた. しかしながら stepwise 法による多変量解析では %DLco のみが有意な予後因子であり肺動脈圧は独立した予後因子とはならなかった. 彼らの検討結果と今回の検討結果の違いの原因については明らかでないが, 対象症例の差による可能性が推測される. IPF の診断が外科的肺生検でされた症例は, 彼らの検討では 77.4% と極めて高率であるのに対し, われわれの検討では 31.6% であった. 外科的肺生検例, 臨床診断例での肺高血圧の臨床的意義に差があるのかもしれない. また, 彼らの検討対象における平均 %VC 76% と MPAP > 25 mm Hg の肺高血圧の頻度 8.1% は, われわれの検討での平均 %VC 65.5%, 肺高血圧の

頻度22.2%に対し良好であり、より軽症例が多く含まれている可能性が推測される。前述のように肺移植症例という重症例での肺高血圧の予後因子としての意義が報告されているから、より軽症例での検討では肺動脈圧の意義の検証が困難になるのかもしれない。

ドップラー心エコーによる推定肺動脈圧の測定はその簡便性、非侵襲性から日常臨床では普及しているが、精度については限界があることが報告されてきた(13)。今回の検討では、実測値と±10mm Hg以内の正確51.5%、+10mm Hgより大きい過大評価36.4%、-10mm Hgより小さい過小評価12.1%であった。この結果は、進行性肺疾患患者におけるドップラー心エコーによる推定肺動脈圧測定の実測値と±10mm Hg以内は約半数で認めるのみであるという従来の報告と合致する。

以上、特発性肺線維症における肺動脈圧の予後に与える意義につき検討し、独立した予後因子であることを報告した。ドップラー心エコーによる推定肺動脈圧は精度に問題があり、右心カテーテル検査による肺動脈圧測定は重要であると思われる。

文 献

- 1) 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.* 2000; 161(2): 646-664.
- 2) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19(2):275-83.
- 3) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9.
- 4) Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(5):1448-53.
- 5) King TE, Jr, Toozee JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-81.
- 6) 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(5):531-7.
- 7) Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5): 538-42.
- 8) 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(5):543-8.
- 9) Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):639-44.
- 10) Steven D. Nathan, Paul W. Noble, and Rubin M. Tuder. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension: Connecting the Dots. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 875 - 880.
- 11) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746-52.
- 12) Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(3):998-1006
- 13) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):650-6
- 14) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735-40

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

谷口 博之^{1*} 三嶋 理晃^{2*} 坂東 政司^{3*}
井上 義一^{4**} 小倉 高志^{5*} 杉山幸比古^{3***}

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。回答が得られた全 15 施設で IPF に対して LTOT は有用と考えられており、全施設で IPF に LTOT が使用されていた。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大きなばらつきがあった。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。リハビリテーションは外来より入院で行われることが多いという結果であった。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。今後、IPF という疾患の共通理解や施設間での重症度比較、また多施設共同研究も見据えて各種評価法に関しては施設間での一定の基準作成が望まれる。

Current Practice in Long Term Oxygen Therapy and Pulmonary Rehabilitation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Questionnaire Survey in Japanese Academic Physicians

Hiroyuki Taniguchi¹, Michiaki Mishima², Masashi Bando³,
Yoshikazu Inoue¹, Takashi Ogura⁵, and Yukihiko Sugiyama³

¹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

²Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital

³Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

⁴National Hospital Organization: Kinki-Chyuo Chest Medical Center

⁵Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Little is known about the practice of long term oxygen therapy (LTOT) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Pulmonary rehabilitation has recently been studied in patients with interstitial lung disease. Recently some controlled trials of pulmonary rehabilitation in IPF have demonstrated an improvement in walk distance and symptoms or quality of life. To investigate current practice in long term oxygen therapy and pulmonary rehabilitation of IPF in Japan, 794 patients with IPF in centers having expertise in IPF clinics were studied by using a questionnaire survey.

LTOT was recognized as effective therapy and was used in all centers. PaO₂ of less than 60 mmHg was used for the criteria of LTOT in 12 of 15 centers. Oxygen therapy for desaturation during exercise was used frequently. Six minutes walk test was used in all centers with various protocols. Pulmonary rehabilitation programs of other than interstitial lung disease, such as COPD was used for IPF in all centers. Pulmonary rehabilitation was used more frequently in inpatients than in outpatients. Although doppler echocardiogram was an inaccurate tool for the evaluation of pulmonary artery pressure (PAP), it was used frequently; right heart catheterization was used only in one center. Uniform standards of various evaluation methods for IPF are needed for the future multicenter studies in Japan.

はじめに

特発性肺線維症(IPF)に慢性呼吸不全を伴った場合の長期酸素療法(LTOT)の臨床的有用性、また運動時低酸素血症に対する酸素療法の意義については明確な根拠がない。慢性閉塞性肺疾患(COPD)をはじめとする他の慢性呼吸不全の経験を参考に、各診療担当医の裁量で導入されているのが現状と考えられている。また、IPFに対する呼吸リハビリテーションの効果については、呼吸困難の改善、運動耐容能の改善、健康関連QOLの改善などが報告^(1,2)されているが、本邦におけるIPFの呼吸リハビリテーションの実態については明らかではない。本研究では、現在、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を目的とした。また、IPFの予後因子とされる運動時低酸素や呼吸機能検査、肺高血圧、運動耐容能などの客観的な生理学的指標がどのように評価されているのかを調査した。

対象と方法

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を企画し、IPF患者の日常診療をしている施設から回答を得る方式で調査した。アンケート内容は以下のごとく4パートから構成された。

【IPFの診療実態】

診療中のIPF患者数、IPF診断の基準、重症度別IPF患者数。

【IPFに対するLTOTについて】

必要性を感じているか、LTOT施行の実態、LTOT開始基準、夜間使用の実態、運動時低酸素血症への

対応、酸素供給機器のタイプなど。

【IPFに対する運動耐容能検査について】

6分間歩行テストの施行頻度、施行方法、6分間歩行テスト以外の評価検査の施行頻度など。

【IPFに対する呼吸リハビリテーションについて】

入院と外来のリハビリテーションそれぞれについて調査した。必要性を感じているか、施行の実態、リハビリテーションプログラムの有無、リハビリテーションの内容、施行基準、頻度や期間、対象など。

結 果

【IPFの診療実態 Q.1～3】

16施設(表1)から回答を得た。解析可能であった15施設のアンケート解析を行い、診療患者数のデータ解析した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。IPF診断には13施設が本邦の第4次改定基準を採用していたが、2施設ではATS/ERS consensus statementの基準を採用していた。全施設のIPF患者合計の重症度別うちはI度が34.6%、II度が20.5%、III度が22.4%、IV度が22.4%であった。

表1 アンケート協力施設(五十音順)

| |
|--------------------|
| 神奈川県立循環器呼吸器病センター |
| 九州大学胸部疾患研究施設 |
| 京都大学医学部附属病院呼吸器内科 |
| 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科 |
| 埼玉医科大学呼吸器内科 |
| 札幌医科大学医学部附属病院 第三内科 |
| 自治医科大学呼吸器内科 |
| 帝京大学医学部附属病院 |
| 東京医科歯科大学 呼吸器内科 |
| 東京慈恵会医科大学 |
| 東邦大学大森病院 |
| 虎の門病院 |
| 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 |
| 浜松医科大学附属病院 第二内科 |
| JR 東京総合病院呼吸器内科 |
| NHO 近畿中央胸部疾患センター |

¹ 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

² 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

³ 自治医科大学 呼吸器内科

⁴ NHO 近畿中央胸部疾患センター

⁵ 神奈川県立循環器呼吸器病センター

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

*** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

*****全般的質問*****

Q1. 現在、貴施設に通院されている IPF 患者は何人いますか。 計 794 人 1 施設あたり 56.7 人

Q2. IPF 診断の際に、どの基準を用いていますか。

第 4 次改定（診断と治療の手引き）13 施設、ATS/ERS consensus statement 2 施設

Q3. 貴施設の IPF 患者の重症度分類別の患者数はそれぞれ何人ですか。

I 度 275 人
II 度 163 人
III 度 178 人
IV 度 178 人

*****長期酸素療法について*****

Q4. IPF 患者に長期酸素療法（LTOT）は有効（必要）と思いますか。

はい 15 施設 いいえ 0 施設

Q5. IPF 患者に LTOT を行なうことがありますか。

ある 15 施設 ない 0 施設

Q6. 現在、貴院にて LTOT を使用している総患者数は何人ですか。 計 1285 人 1 施設あたり 91.8 人

Q7-1. 現在、LTOT を使用している IPF 患者は何人いますか。 計 202 人 全 LTOT 患者の 15.7%

Q7-2. LTOT を安静時も含めて 24 時間使用している IPF 患者は何人いますか。 125 人 61.9%

Q7-3. LTOT を夜間のみ使用している IPF 患者は何人いますか。 5 人 2.5%

Q7-4. LTOT を労作時のみ使用している IPF 患者は何人いますか。 45 人 22.3%

Q7-5. LTOT を夜間と労作時のみ（安静時以外）使用している IPF 患者は何人いますか。
13 人 6.4%

IPF 患者に対する LTOT の導入基準の貴施設における一般的なスタンスとして

Q8-1. 安静時 PaO₂ が〇〇torr 以下であれば導入する（cut off 値）

55torr 1 施設 60torr 11 施設 70torr 1 施設 無回答 2 施設

Q8-2. 安静時 PaO₂ が 55-60torr であり、労作時低酸素を認める場合は、

安静時にも酸素吸入させる 14 施設 労作時のみ酸素吸入させる 1 施設 LTOT なし 0 施設

Q8-3. 安静時 PaO₂ が 60torr 以上あり、労作時低酸素を認める場合は、

安静時にも酸素吸入させる 2 施設 労作時のみ酸素吸入させる 13 施設 LTOT なし 0 施設

Q8-4. 安静時 PaO₂ が 60torr 以上あっても、酸素吸入により症状の改善を認める場合は、

安静時にも酸素吸入させる 12 施設 安静時には酸素吸入させない 3 施設

Q9. 貴施設で IPF 患者に使用している在宅長期酸素療法の機器は

吸着型のみ 6 施設 液体酸素型のみ 0 施設 吸着型と液体酸素型 9 施設

【IPF に対する LTOT について Q.4～9】

全 15 施設にて IPF に LTOT は有効と認識されており、実際に全施設において IPF に LTOT が導入されていた。IPF を含めた LTOT を使用している総患者数は全施設にて 1220 人（91.8 人／施設）であり、そのうちの 15.7%、202 人（14.4 人／施設）が IPF であった。IPF の LTOT は 61.9% が 24 時間使用であり、次

いで 22.3% が労作時のみの使用であった。施設間で LTOT の導入基準は一定でないが、安静時 PaO₂ が 55torr もしくは 60torr 以上であっても安静時から LTOT 導入される傾向が大半の施設に見られた。LTOT 用の酸素供給機器は吸着型が全施設で使用されており、液体酸素型は 15 施設中の 9 施設で使用されていた。

*****運動耐容能検査について*****

Q10. IPF 患者に対する 6 分間歩行テストについて（治験で規定されるような必須のときではなく、日常診療において）

ほぼ全例に行なう **6 施設** なるべく行なう **5 施設** 特定の症例には行なう（例：難病申請症例のみ） **4 施設** 一般的には行なわない **0 施設** 一度も行なったことがない **0 施設**

Q11. IPF 患者に対する 6 分間歩行テストについて、歩行中の SpO₂での休止ルールを設けていますか。

SpO₂低下では休止ルールなし **6 施設**

SpO₂低下での休止ルールあり **9 施設**（80% **2 施設**、82% **1 施設**、85% **4 施設**、88% **1 施設**、90% **1 施設**）

Q12. IPF 患者に対する 6 分間歩行テストについて、歩行中の心拍数での休止ルールを設けていますか。

心拍数では休止ルールは設けていない **11 施設**

心拍数が〇〇/分以上となれば休止する **4 施設**（140/分 **3 施設**、150/分 **1 施設**）

Q13. IPF 患者に対する 6 分間歩行テスト以外の運動耐容能検査について、施行頻度はいかがですか。

| | ほ ぼ 全 例 に 行 う | な る べ く 行 う | 特 定 の 症 例 に 行 う | 一 般 的 に は 行 わ な い | 一 度 も 行 な っ た こ と が な い |
|---------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---|--|
| シャトルウォーキングテスト | 1 | 1 | 1 | 3 | 9 |
| 呼気ガス分析 | 1 | 0 | 0 | 6 | 8 |
| 定常運動負荷テスト | 1 | 0 | 1 | 4 | 8 |

（無回答 1）

Q14. IPF 患者の診療に際して、以下の評価をどのような頻度で行いますか。

| | 毎 回 行 う | 年 に 何 回 か 行 う | 年 に 一 回 行 う | 不 定 期 に 行 う | 一 般 的 に は 行 わ な い | 一 度 も 行 わ な い |
|---------------------|------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|---------------------------------|
| SpO ₂ 測定 | 14 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ボルグスケールによる呼吸困難評価 | 1 | 6 | 0 | 3 | 5 | 0 |
| 心電図検査 | 0 | 2 | 8 | 5 | 0 | 0 |
| 心臓超音波検査 | 0 | 0 | 6 | 8 | 1 | 0 |
| QOL 評価 | 2 | 3 | 0 | 4 | 6 | 0 |
| 筋力測定 | 0 | 3 | 0 | 1 | 11 | 0 |
| 肺機能検査 | 0 | 11 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 右心カテーテル検査 | 0 | 0 | 1 | 0 | 14 | 0 |

【IPFに対する運動耐容能検査について Q.10～14】

6分間歩行テストは全15施設で行われていたが、IPF全例に対して施行されるのは6施設であり、5施設は「なるべく行う」、4施設は「(難病申請症例などの)特定の症例には行う」という結果であった。

また、6分間歩行テストの施行方法は施設間で大きなばらつきがあり、SpO₂低下時や心拍数上昇時の休止には様々な基準が採用されている。6分間歩行テスト以外の運動耐容能検査は特定の施設では積極的に行われていたが、9割以上の施設では「一般的

*****リハビリテーションについて (1) *****

Q15. 外来 IPF 患者にリハビリテーションは有効 (必要) であると思いますか。
はい 12 施設 いいえ 3 施設

Q16. 外来 IPF 患者にリハビリテーションを行なっていますか。
1. COPD 患者とは別に作成した外来リハビリプログラムがある 0 施設
2. COPD をはじめとする他の慢性呼吸不全患者と同一の外来リハビリプログラムがある 3 施設
3. プログラム化されていないが外来リハビリを行なうことがある 6 施設
4. 外来リハビリは行っていない 6 施設

Q17. 現在、貴施設にてリハビリをされている外来 IPF 患者は何人いますか。
施行施設のみでの集計 計 24 人 一施設あたり 3.0 人

Q18. 最近 1 年間に、貴施設にて外来リハビリを施行した IPF 患者は何人いますか。
施行施設のみでの集計 計 34 人 一施設あたり 4.25 人

Q19. 貴施設にて IPF 患者に対して外来リハビリを施行する際に、ターゲットとするのはどの程度の患者層を意識しますか。
重症度分類 (I、II、III、IV のうち複数選択可) I 3 施設、II 4 施設、III 11 施設、IV 8 施設
安静時 PaO₂ 下限 55torr 1 施設、60torr 3 施設、なし 8 施設、無回答 3 施設
安静時 PaO₂ 上限 75torr 1 施設、なし 11 施設、無回答 3 施設
肺活量 (VC) 下限 50% 1 施設、なし 11 施設、無回答 3 施設
肺活量 (VC) 上限 80% 1 施設、なし 11 施設、無回答 3 施設
拡散能 (DLco) 下限 10% 1 施設、なし 11 施設、無回答 3 施設
拡散能 (DLco) 上限 80% 1 施設、なし 11 施設、無回答 3 施設
LTOT 導入している患者に対して 行なう 10 施設、行なわない 2 施設、無回答 3 施設

Q20. 外来 IPF 患者のリハビリテーション通院の頻度はどの程度ですか。1 カ月の回数を記入してください。
1 回~8 回

には行わない」もしくは「一度も行ったことがない」という結果であった。IPF の診療に際しての評価頻度の集計では SpO₂ 測定や肺機能評価は高頻度に施行されていた。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 施設のみで施行されており、一般的には施行されていなかった。
【IPF に対する呼吸リハビリテーションについて Q.15 ~ 26】

「リハビリテーションは有用と思うか」という質問に対して、外来 IPF 患者に対しては 12 施設が「はい」、3 施設が「いいえ」との回答であったのに対して、入院 IPF 患者に対しては全 15 施設が「はい」と回答した。実施状況の回答から、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。入院リハビリテーションの期間としては平均 21 日間 (7 ~ 40 日間) であった。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。リハビリテーションを検討する際の PaO₂ や肺機能の基準について、特別な制限は意識されていなかった。リハビリテーションの内容としては四肢筋力強化、呼吸筋力強化、歩行トレーニングが主体であり、運動中の積極的な酸素吸入の併用も多くの施設で行われていた。

考 察

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

*****リハビリテーションについて(2)*****

Q21. 入院 IPF 患者にリハビリテーションは有効（必要）であると思いますか。
はい 15 施設 いいえ 0 施設

Q22. 入院 IPF 患者にリハビリテーションを行なっていますか。
COPD 患者とは別に作成した入院リハビリプログラムがある 0 施設
COPD をはじめとする他の慢性呼吸不全患者と同一の入院リハビリプログラムがある 4 施設
プログラム化されてはいるが入院リハビリを行なうことがある 9 施設
入院リハビリは行っていない 2 施設

Q23. 貴施設にてリハビリをされている入院 IPF 患者は 1 年間に何人いますか。
計 122 人 一施設あたり 8.6 人

貴施設にて IPF 患者に対して入院リハビリを施行する際に、ターゲットとするのはどの程度の患者層を意識しますか。

重症度分類 (I、II、III、IV のうち複数選択可) I 3 施設、II 5 施設、III 14 施設、IV 12 施設
安静時 PaO₂ 下限 55torr 1 施設、60torr 2 施設、なし 12 施設
安静時 PaO₂ 上限 65torr 1 施設、なし 14 施設
肺活量 (VC) 下限 50% 1 施設、なし 14 施設
肺活量 (VC) 上限 70% 1 施設、なし 14 施設
拡散能 (DLco) 下限 10% 1 施設、なし 14 施設
拡散能 (DLco) 上限 10% 1 施設、なし 14 施設
酸素吸入している患者に対して 行なう 14 施設、行なわない 1 施設

Q25. 入院 IPF 患者のリハビリテーションの期間はおよそ何日間ですか。 平均 21 日 (7 日~40 日)

Q26. 外来もしくは入院の IPF 患者のリハビリテーションの際に以下の介入を施行していますか。

| | 施全 行例 しに て い る | 施部 行分 的 に て い る | 施 行 し て い な い | |
|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------|
| 歩行トレーニング | 6 | 6 | 3 | |
| トレッドミル | 0 | 4 | 11 | |
| エアロバイク | 3 | 4 | 8 | |
| 四肢筋力強化 | 8 | 4 | 3 | |
| 呼吸筋力強化 | 6 | 5 | 4 | |
| 運動療法中の積極的な酸素吸入の併用 | 5 | 8 | 2 | |
| 栄養指導 | 2 | 9 | 4 | |
| 客観的な運動強度設定 | 2 | 6 | 6 | (無回答 1) |

状を調査した。

IPF に対する LTOT の臨床的有用性、また運動時低酸素血症に対する酸素療法の意義については明確な根拠がない。IPF を対象とした 1 つの後ろ向きコホート研究⁽³⁾では 27% の症例が酸素療法を受けており、その多変量解析にて酸素療法は生命予後に寄

与しなかったと報告されている。一方でよく研究されている COPD を対象とした 2 つの大規模比較試験^(4,5)では LTOT は明確に生命予後を改善させているが、この際の低酸素の定義は PaO₂ 55-65torr とされていた。今回のアンケート調査では全施設において IPF 患者に LTOT は有用であると認識され、実際

に使用されていたが、大多数の施設において、PaO₂ 60torr程度を低酸素の基準と認識しているという実態であった。また、IPF患者が安静時に低酸素を認めなくても、労作時低酸素を認める場合には、全施設で、酸素療法の導入が検討されていた。

IPFに対する呼吸リハビリテーションプログラムは最近の2つの比較試験^(4,2)やメタアナリシスにて歩行距離、呼吸困難感、健康関連QOLを改善させることが証明されており、比較試験でない研究でも類似の結果が得られている。今回の調査では各施設とも、「呼吸リハビリテーションは有用と思うか」との質問に、全施設が「はい」と回答しており、ターゲットとする患者層として多くの施設で重症度IIIとIVのIPF症例を挙げていた。呼吸リハビリテーションの有益性はベースラインの機能障害が重篤なほど有益性が高いといわれており、これを反映する結果と解釈できる。実際に呼吸リハビリテーションを行っているのは、入院症例では1年間で122例と比較的行われているものの、外来では34例と少数にとどまっている。IPFにおけるリハビリテーションの普及には、長期効果のエビデンスが乏しいことや、重症IPFでは病状が安定した期間が比較的小さいこと、IPFに特化したプログラムの整備がなされていないこと、運動負荷による肺高血圧が危惧されること、などの問題点の検討が必要であろう。

6分間歩行テストは運動耐容能の評価として汎用性が高いといわれる。今回の調査結果からはIPF患者ほぼ全例に6分間歩行テストを行う施設は約半数にとどまった。また、各施設間で6分間歩行テストの施行方法はばらつきが大きく、低酸素や頻脈で休止の基準を設けている施設は半数以上に見られた。将来的に、リハビリテーション介入に関連した多施設共同研究を企画する場合、安全性を担保した上で6分間歩行検査の均一化を図る必要性がある。さらに6分間歩行テスト以外の運動負荷検査は一般的には行われておらず、特定の研究対象に限定して施行されているという実態であった。

近年、IPFにとって肺高血圧の合併は予後不良因子ということが証明され、重要視されるようになってきた⁽⁶⁻⁸⁾。心臓超音波検査での肺高血圧の評価は右心カテーテル検査と相関性が悪いことも多く、正確な評価には右心カテーテル検査が推奨されている⁽⁹⁻¹¹⁾。今回の調査にて、大半の施設において、心

臓超音波検査は年に1回～不定期に行われているものの、右心カテーテル検査を行っているのはごく限定された施設のみであった。右心カテーテル検査による肺高血圧の評価は侵襲的ではあるものの予後評価に重要であり本邦においても更なる普及が期待される。

結 語

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。運動耐容能評価の中では6分間歩行テストが最も施行頻度が多かったが、その手法は統一されていなかった。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限定的な施設のみであった。

今後、IPFという疾患の共通理解や施設間での重症度比較、また多施設共同研究も見据えて各種評価法に関しては施設間での一定の基準作成が望まれる。その際には国際的に標準化され、患者にとって有用でかつ日常臨床の現場に見合ったものの普及が期待される。

謝 辞

お忙しい中アンケートにご協力頂いた各施設の先生方に心より感謝致します。

引用文献

- 1) Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549-554.
- 2) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-399.
- 3) Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir*

- Crit Care Med* 2000;161:1172-1178.
- 4) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
 - 5) Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-686.
 - 6) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Decreased Survival Associated With Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2009;136:10-15.
 - 7) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752.
 - 8) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:616S-617S.
 - 9) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-740.
 - 10) Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggat R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggat R, Libre E, Lynch JP, 3rd, Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305-1310.
 - 11) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-621.

Fibrosing IP 診断一致度の現状把握

福岡 順也^{1,2*} 江頭 玲子¹ 谷口 博之^{3*}
近藤 康博³ 熊谷 直子⁴ 折笠 秀樹⁴

間質性肺炎の病理診断において慢性経過を有し線維化を伴う病変の占める割合は多く、中でもUIPの正確な診断が重要である。しかし、これらの疾患では診断者間の不一致が存在することが知られており、病理診断の標準化が望まれている。標準化を行うにあたり、診断一致度の現状がどの程度であるかを把握するため、29名の国内外パネリスト(4名のATS/ERS コアメンバーおよびレビューボード, Group A; 7名の北米呼吸器病理医, Group B; 9名の日本人呼吸器病理医, Group C; 9名の一般病理専門医, Group D)にて20例の線維化を所見に含む連続症例に対し組織型の決定とその確診度および機序の推察を行った。その結果、Group A,B,C,Dの一致度(κ 値)はそれぞれ0.40, 0.30, 0.18, 0.13であった。機序の推察ではGroup CにおいてGroup A, Bよりも特発性間質性肺炎を推察する頻度が低く、中でも膠原病関連、過敏性肺炎を推察する頻度が高い傾向にあった。

診断一致度は全体に低い傾向であったが、診断確信度は呼吸器病理医において差異はなく、低いわけでは無い。差異は診断根拠の違いを反映していると考えられた。予後や臨床経過に結びつく要素がどこにあるか、今後の検討が必要である。また、一般病理医では一致率、確信度ともに低い傾向がみられ、診断補助ソフトウェアの構築・活用が期待される。

¹ 富山大学附属病院病理部

² 富山大学附属病院外科病理学講座

³ 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

⁴ 富山大学大学院医学薬学研究部 バイオ統計学・臨床疫学

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Agreement of Pathological Diagnosis in Fibrosing Interstitial Pneumonia

J Fukuoka^{1,2}, R Egashira¹, H Taniguchi³, Y Kondoh³, N Kumagai⁴, H Origasa¹

¹Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

²Department of Surgical Pathology, Toyama University Hospital

³Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

⁴Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology, University of Toyama School of Medicine

Background

Despite the expectations after publication of 2002 ATS/ERS classification of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), interobserver variability in the pathological diagnosis of IIPs is still problematic. To assess whether these criteria have been accepted and is applicable, we examined interobserver agreements for histologic diagnosis among 29 pathologists.

Design

We selected 20 consecutive VATS cases from Tosei Hospital where interstitial fibrosis was described as a major histological finding. Twenty nine panelists, blinded to clinical and radiological data, sub-categorized into 4 experts involved in ATS/ERS classification/review (EX), 8 US/EU pulmonary pathologists (USEP), 10 Japanese pulmonary pathologists (JP) and 7 general pathologists (GP), reviewed slides, classified cases by histological pattern and graded degree of certainty, 1–3. Histological diagnosis outside of the seven patterns of ATS/ERS IIPs classification were categorize as “Others”. Generalized Kappa co-efficient was calculated for interobserver agreement with respect to each geographic region and category. Student’s T-test was used to analyze if level of agreements is associated with degree of certainty.

Results

The agreement for 20 cases for all pathologists was 0.22. If limited to pulmonary pathologists, kappa was 0.27. When agreements of the diagnosis was analyzed by sub-category, kappa were 0.41 for EX, 0.30 for USEP, 0.18 for JP and 0.13 for GP. When kappa was calculated by diagnosis, agreement was higher in UIP than in NSIP showing kappa of 0.30 vs. 0.25 for all, 0.35 vs. 0.30 for 22 pulmonary pathologists, 0.48 vs. 0.51 for EX, 0.40 vs. 0.35 for USEP, 0.24 vs. 0.21 for JP and 0.17 vs. 0.22 for GP. When the analysis was done by region in 22 pulmonary pathologists, kappa in 6 panels from North America, 5 panels from EU and 11 panels from Japan were 0.40, 0.40 and 0.17 respectively. The degree of certainty was not different among JP, EX and USEP, although it was significantly lower in GP ($p < 0.001$). The level of agreement in diagnosis was significantly associated with degree of certainty. ($p < 0.001$)

Conclusion

The agreement of pathological diagnosis in IIPs is still low. The level of agreement is generally associated with the degree of certainty. Diagnosis from JP and GP showed poor agreement. The low agreement in JP does not probably reflect the degree of certainty but the difference of diagnostic assessments. Further analysis including association between findings and the clinical data is needed to refine the criteria to standardize pathological diagnosis. Internationally available images for comparison may be needed for further discussion.

A. 研究目的

間質性肺炎の病理診断において慢性経過を有し線維化を伴う病変の占める割合は多く、中でもUIPの正確な診断が重要である。しかし、これらの疾患では診断者間の不一致が存在することが知られており、病理診断の標準化が望まれている。標準化を進めるにあたり、国内外を通じた現時点でのFibrosing IP 診断一致度がどの程度であるか、を把握する。

B. 研究方法

<症例>

公立陶生病院にて2009年度に施行された間質性肺炎を疑う症例に対する外科的肺生検連続症例より、線維化性間質性肺炎の所見を有する連続症例20症例を使用。各症例に対し、生検にて得た全てのHE染色切片、1切片以上のEvG染色切片を用意。

<パネリスト>

Group Aとして4名のATS/ERSコアメンバーおよびレビューボード、Group Bとして8名の北米及びヨーロッパの呼吸器病理医、Group Cとして10名の日本人呼吸器病理医、Group Dとして7名の一般病理専門医、計29名の国内外パネリストを選出。

<組織学的検討>

パネリスト29名にて、症例のスライド・ガラス、スコア・シートを渡し、性別・年齢や臨床診断・経

過を完全に伏せた状態にて、以下の項目に対するスコアリングを施行。

検討項目

1. ATS/ERS2002に基づいた7つの組織パターン(合致しない場合は個別に記載)
2. 1.で記載した診断の確信度 (1:definite, 2:probable, 3:possible)
3. 間質性肺炎の病因・病態の予測(Etiology)を3つまで

<統計学的解析>

グループ(A~D)ごとの診断一致度を統計解析し、各々のκ値を計算した。また、それぞれのグループ別(A~D)の確信度について、平均値を算出、診断一致度との関連性を検討した。検討にはStudent's T testを用いた。さらに、呼吸器病理医(Group A~C)によるEtiology推定に関して、最も考えやすいと思われるEtiologyに選択された項目を採用し、Group間において傾向の差異があるかどうかにつき検討を行った。

C. 研究結果

Group A, B, C, Dの診断一致度(κ値)はそれぞれ0.40, 0.30, 0.18, 0.13であった。一般病理医に比して呼吸器を専門にする病理医では、UIPとNSIP、もしくはIIPs以外の組織パターンで診断する率が高いと考えられ、一版病理医では、IIPsの種々の組織型が含まれる傾向がうかがわれた。(図1)

| Pathologists' No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | |
|-------------------|---|---|----|-----|----|---|---|----|---|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Category | A | A | A | A | B | B | B | B | B | B | B | B | C | C | C | C | C | C | C | C | C | C | D | D | D | D | D | D | D | |
| Area | I | I | II | III | II | I | I | II | I | I | II | II | III | III | III | III | III | III | III | III | III | III | X | X | X | X | X | X | X | |
| Case1 | 0 | 0 | | | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case3 | 2 | 2 | 2 | | 2 | | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Case4 | | | | | 0 | | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case5 | | | | | | | | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case7 | 2 | 2 | 2 | | 2 | | 2 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Case8 | | | | | | | | 2 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case10 | | 0 | 2 | | 0 | | 0 | 2 | 0 | | 0 | 0 | | | | | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| Case11 | 2 | 2 | 0 | 0 | | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Case12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case13 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Case14 | 2 | 2 | 2 | | 2 | | 2 | | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Case15 | 0 | | | | 2 | 0 | | 2 | 0 | | 2 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case16 | 2 | 2 | 2 | | 2 | | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Case17 | | | | | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case18 | 0 | | | | 0 | | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case19 | | | | 2 | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Case20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

図1 全パネリストによる20症例の診断
4つのグループに分別された全パネルにおける全症例の診断分布。AreaのIは米国、IIは欧州、IIIは日本、Xは評価なし。診断のうち、1: UIP pattern, 2: NSIP pattern, 3: DIP pattern, 4: RB pattern, 5: OP pattern, 6: DAD pattern, 7: LIP pattern, 0: 黒はその他の型をしめす。

| Pathologists' No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
|-------------------|---|---|----|-----|----|---|---|----|---|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Category | A | A | A | A | B | B | B | B | B | B | B | B | C | C | C | C | C | C | C | C | C | C | D | D | D | D | D | D | D |
| Area | I | I | II | III | II | I | I | II | I | I | II | II | III | III | III | III | III | III | III | III | III | III | | | | | | | |
| Case1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | - | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case5 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case6 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | - | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case7 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case8 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case9 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case10 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case11 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | - | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case12 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case13 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | - | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case14 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | - | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case15 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case16 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case17 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case18 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case19 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Case20 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

図2 全パネリストにおける全症例の確診度分布
4つのグループに分別された全パネルにおける全症例の確診度の分布。AreaのIは米国，IIは欧州，IIIは日本，Xは評価なし。確診度のうち，1：definite，2：probable，3：possible，-は評価なし。

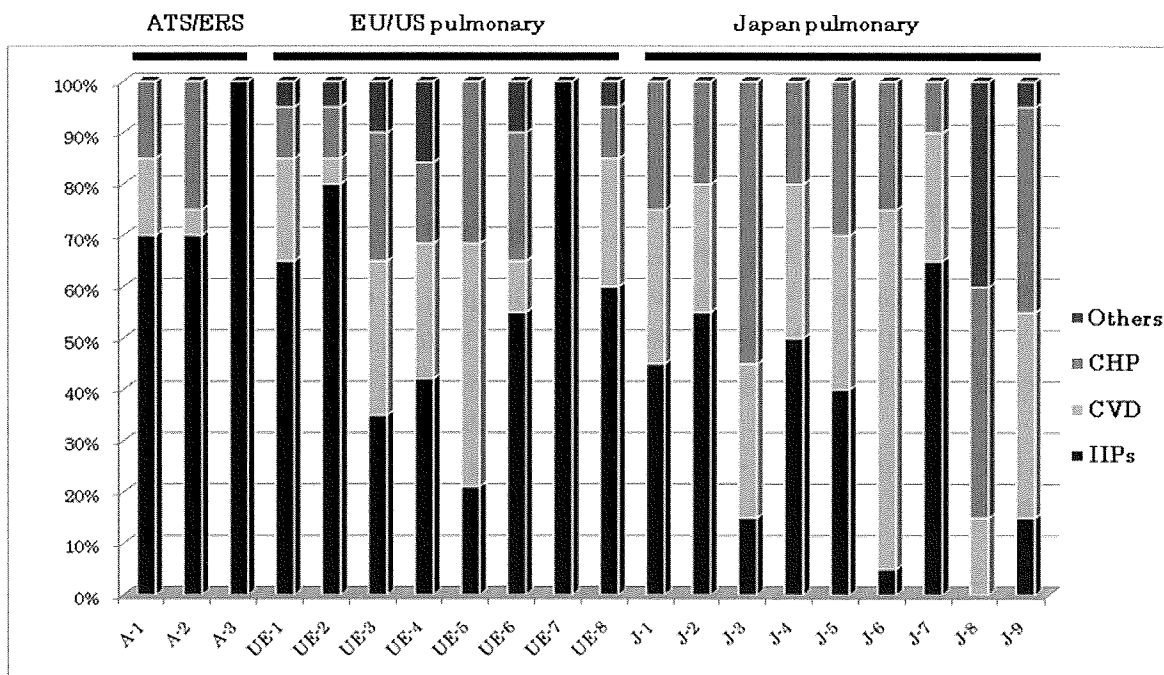


図3 全パネリストによるEtiologyの推察分布
3つのグループに分別された呼吸器病理を専門とするパネルにおける20症例のEtiology推測の分布。ATS/ERSはATS/ERSコンセンサス診断作成パネルもしくはレビューパネル，US/EUは欧米の呼吸器病理を専門とする病理医パネル，JPN Pulmonaryは本邦の呼吸器病理を専門とする病理医パネル。CHPは慢性過敏性肺臓炎，CVDは膠原病関連性肺病変。

確診度について，各グループにおける確診度の平均を算出した。その結果，Group A, B, C, Dの確信度の平均はそれぞれ，1.61, 1.72, 1.66, 2.35であった。確診度の低い症例と高い症例を検討するために，確診度の平均が2.00未満を高確診度グループ，平均が2.00以上を低確診度グループとして，各々の症例を分別し，症例における一致率(%)との関連性に

つき統計解析を行った。その結果，一般病理医では高確診度グループが1例のみとなり，解析するに十分なものでは無かった。Group B,Cでは確診度の低い症例について一致率が有意に低いことが確認された。(p= 0.002, 0.02)しかし，Group Aでは，確診度の低い症例においてより高い一致度が見られた。(p=0.009)

Etiologyの推定ではGroup C(Japan)において全10パネリストで181の有効な判断を得たが、その中でまず特発性疾患を疑うものは、58であり、その割合は32.04%であった。これは、Group Aの81.54%(53/65)、Group Bの56.96%(90/158)に比して低く、膠原病関連に関してはGroup Cにおいて35.91%(65/181)であり、Group Aの6.15%(4/65)とGroup Bの20.25%(32/158)に比し高い傾向を示した。また、過敏性肺炎を推察する頻度においても、Group Cでは%(/181)であるのに対し、Group Aでは%(/65)でGroup Bでは%(/158)であり、高い傾向を示した。

D. 考 察

Fibrosing IPの病理診断は診断一致率 κ 値が低い。診断確信度は呼吸器を専門とする病理医で1.61-1.72とそれほど低くはない。特に日本の呼吸器病理医においては明らかに診断一致率が低い傾向にあるが、確信度の平均は1.66であり、診断に困難を感じる症例が多いために一致度が下がるわけではなく、確診を持って診断しているが、診断根拠とするところが異なっている可能性があると考えられた。現時点では診断に「正解」と呼べるものはないが、診断の一致度の改善が望まれることは確かであり、標準化が必要と考えられる。今後、予後や治療反応性などの臨床経過に反映する因子および診断が何であるか、の臨床・画像・病理的な検討が必要と思われる。

今回の検討から判断すると、日本の呼吸器病理医は特発性間質性肺炎(CHP)よりも、過敏性肺臓炎や膠原病関連疾患(CVD-IP)のように特定可能な原因を有する間質性肺炎である可能性をより強く考える傾向にあると言えよう。IIPsとCVD-IP、CHPの鑑別は国内外で温度差があると考えられる。今後、どの程度、病理所見からEtiologyの推察が可能かを検討することが必要であるが、日々の臨床医とのやり取りや症例検討会の中でも最も焦点の当てられる点でもあり、経過との相関にて検証を行い、標準化をしていく必要を感じた。

一般病理医にてUIP、NSIP以外のIIPsの診断が

目立つのに比して呼吸器病理医の診断ではUIPかNSIPを主として、説明し、それらで説明できないものに関しては、IIPsの他型ではなく、IIPsに当てはまらないパターンで説明を行う頻度が高いと考えられた。またその中には、組織パターンを記載する欄に推測する機序であるCHPをパターンとして記載する例も比較的多く観察され、特に欧米では7つのパターンとは独立して、CHPと感ずる組織像を、一つの病理パターンとして容認している傾向があると思われた。組織パターンとして認識されたCHPのうち、実際にCHPとして臨床・画像・病理のコンセンサス診断として診断されるものがどの程度を占めるかを検討する必要があると考えられる。

一般病理医は診断一致率が低く、また確信度も全体に低い傾向にあり、よくわからない、自信を持っていない思いながら診断していることが伺える。一般病理医に向けては、診断をサポートするもの(データベース・ソフトウェアなど)が必要と考えられ、後続の研究にて作成する診断補助ソフトウェアの活用による改善が期待される。具体的な方法としては、上記29名のパネリストにより、ソフトウェアとバーチャルスライドを用いた診断を行い、今回の研究にて取得された診断結果と比較を行う。これにより、本研究での診断結果との対比が明瞭となり、異診断者間および同一診断者内における診断の一致について検討する。

E. 結 論

Group別(A～D)の診断一致度(κ 値)はそれぞれ0.41, 0.30, 0.18, 0.13であり、全体に低い傾向であったが、診断確信度は呼吸器病理医において差異はなく、低いわけでは無い。差異は診断根拠の違いを反映していると考えられた。予後や臨床経過に結びつく要素がどこにあるか、今後の検討が必要である。機序の推察では日本の呼吸器病理医において特発性間質性肺炎を推察する頻度が低く、膠原病関連、過敏性肺炎を推察する頻度が高かった。また、一般病理医では一致率、確信度ともに低い傾向がみられ、診断補助ソフトウェアの活用が期待される。

リンパ路に沿った吸入物質沈着の二次小葉内分布は上肺野と下肺野で異なる

江頭 玲子^{1,2} 田中 伴典¹ 今泉 猛²
仙田 一貴³ 土岐 善紀³ 福岡 順也^{1,*}

<背景>

肺のリンパ還流は吸入物質をはじめとする病原体から肺を守るために重要な役割を呈している。びまん性肺疾患の病変分布はリンパ流とも密接に関わるといわれているが、その二次小葉内分布が部位によって異なるか否かはあまり評されていない。我々は肺内物質のリンパ路を介した排泄を代表するものとして、炭分沈着及び気腔内マクロファージに注目し、採取切片の頭尾方向の位置関係と二次小葉内分布の関連について検討を行った。

<材料及び方法>

肺癌切除肺連続108例の非癌部背景肺正常部より、1症例につき1例のHE染色切片をランダムに選択。進行肺癌症例及び活動性炎症性病変、術前放射線治療施行例は除外した。炭分沈着(carbon dust deposition (CDD)), 気腔内マクロファージ(airspace macrophage (AM))集積の程度を主な2つのリンパ還流ルートである気管支血管束周囲(peribronchiolovascular areas (BV)), 小葉間隔壁及び胸膜近傍/内(subpleural/intrapleural or septal areas (SP))のそれぞれに対し0-4の5段階にて評価。これらの値を基にその切片におけるBV-SPスコアを算出し、その切片におけるBVルートの優位性を見た。BV-SPスコアと切除肺葉、切除部位(頭尾方向での部位)を検討した。統計学的検討はMann-Whitney U検定, Kruskal-Wallis検定を用いた。

<結果>

61例が最終的な検討対象となった。うち33例が上肺野から、28例が下肺野から採取されていた。CDDに関して、上肺野から採取された切片は下肺野に比し有意に高いBV-SPスコアを示した。肺葉とは明らかな相関が見られなかった。AMにおいても、CDD同様、上肺野にて有意に高いBV-SPスコアが得られた。

<結論>

炭分沈着は上肺野にて気管支血管束優位、下肺野にてやや小葉辺縁/胸膜側優位に観察されると言える。個々の二次小葉内における主たるリンパ還流ルートは頭尾方向の位置関係によって異なることを反映している可能性があり、この違いが同一びまん性肺疾患において生検部位によって異なる小葉内分布を示す場合があることを説明するものと成り得るかもしれない。肺の上下における小葉内分布の違いが診断に重要な意味を持つ可能性もあり、原因のわからないびまん性肺疾患の生検を行う際には、異なる2肺葉以上からの採取、という視点のみならず、上肺野、下肺野を含めた組織を採取することが望ましいと考えられる。

¹ 富山大学附属病院病理部

² 佐賀大学医学部放射線科

³ 富山大学医学部第一外科学

⁴ 富山大学附属病院外科病理学講座

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Inconsistent Distribution of Carbon Dust Deposition in the Secondary Lobule between the Upper and Lower Lung

Egashira R^{1,2}, Tanaka T¹, Imaizumi T², Senda K³, Doki Y³, Kudo S², and Fukuoka J^{1,4}

¹Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

²Department of Radiology, Faculty of Medicine, Saga University

³Department of First Surgery, Toyama University

⁴Department of Surgical Pathology, Toyama University Hospital

Background:

Lymphatic clearance is one of the important saviors of the lung from pathogenic materials. Although important, its proportional difference in the secondary lobules by lung areas is not well examined. We observed the features of carbon dust deposition (CDD) and airspace macrophage (AM) as candidate of tracing marker for the lymphatic clearance and compared them by cranio-caudal levels.

Method: 108 lobectomy cases of lung cancer were collected. One H&E slide per patient obtained from “normal lung” area was obtained. Cases with active inflammation, advanced tumor status, T3 and T4, as well as with preoperative radiotherapy, or secondary changes due to cancer were excluded from the series. The distribution of CDD and AM were grouped into either peri-bronchiolovascular areas (BV) or subpleural/intrapleural or septal areas (SP). The intensity of CDD was scored into 5 degrees (0–4), separately in BV and SP. BV–SP score was defined as subtraction of SP score from BV score showing BV predominance of the route. To compare the BV–SP scores among different areas with other clinical factors, Mann–Whitney *U* test and Kruskal–Wallis test was performed.

Result: Eventually, 61 slides were obtained where 33 were obtained from upper lung area and 28 slides were from the lower. The slides obtained from upper lung showed significantly larger BV–SP score than those from the lower ($p < .01$). Whereas, the scores by pulmonary lobes did not show significant difference. The distribution of AM showed consistent data as CDD.

Conclusion:

Our results indicate that CDD in BV is more predominant in the upper lung whereas that in SP is more predominant in the lower. Main route of lymphatic clearance may differ by cranio-caudal levels not by the lobes. The proportional difference may explain the histological variations seen in the biopsies from diffuse lung disease.

A. 研究目的

肺の上下において、リンパ路に沿った吸入物質沈着の二次小葉内分布の違いがあるかを検討する。

<はじめに>

びまん性肺疾患の診断において、肺の上下の分布というのは非常に重要な意味を持つ。上下の分布に影響を与えるものとして、重力や血流、換気、胸郭運動、体位、その他の解剖学的要素など、さまざまなものが挙げられ、いずれも肺の上下で著しく異なる。中でもリンパ流は、肺の過剰水分排泄や吸入物質のクリアランスにおいて大きな意味を有するのは周知で、排泄不良によって、さまざまな病態が生じ得るとされる。肺のリンパ流に関しわかっていることとして、以下の4項目が挙げられる。(1)肺尖からよりも肺底部からのリンパ流速が大きい(2)リンパ路は全体として肺底側でより発達している。(3)重力や胸郭運動の違いによって、肺自体の収縮に上下差があり、リンパ管へ働く力が違う(4)胸膜リンパ管は上肺野で発達が悪い。これらを踏まえ、リンパ還流の二次小葉内分布を理解することは、びまん性肺疾患の病理組織学的診断に重要と考える。しかしながら、肺の上下における組織学的所見の二次小葉内分布の違いに関しては、これまで十分な検討がなされていない。

我々は切除肺にしばしば観察される炭粉沈着に着目し、リンパ路へ向かう通路に沿って集積する道しるべ的なマーカーと考えた。

肺胞領域からは2つのリンパ還流ルートがあるとされる。ひとつは小葉内の際静脈周囲より始まり、小葉間隔壁および胸膜内リンパ管を通り、肺静脈周囲リンパ管を介して肺門へ向かうルート、もうひとつは肺泡道～呼吸細気管支周囲の肺動脈周囲より始まり、気管支血管束周囲を通り、肺動脈周囲リンパ管を介して肺門へ向かうルート、である。吸入された物質が肺胞へ到達すると、大部分は呼吸とともに排泄される。肺胞領域に残存した物質は直接リンパ管に流入もしくはマクロファージの貪食を受け、リンパ管を通じて排泄される。動物モデルを使用した実験によっても、肺胞領域に投入され炭粉がリンパ路を通じて排泄されるのが確認されている。

塵肺ではCTにて上肺野の内層寄りに分布する所

見が強く見られることが多く、リンパ流に関連していると考えられている。つまり、上肺野におけるリンパ流の遅延および胸膜リンパ流の発達不良により、相対的に気管支血管束周囲への沈着が目立つようになるのかも知れないということだ。我々は、二次小葉内のリンパ還流の比率は上肺野と下肺野で異なり、びまん性肺疾患の生検組織でしばしば採取部位によって所見分布に一貫性がないことを説明する根拠となりうるかも知れないとの仮説を立てた。吸入物質のリンパ路への排泄が採取部位によって違いがあるかを検討するため、我々は日常的な沈着物質である炭粉に目を向け、リンパ路への沈着経路を反映するものと考えて、肺の上下における分布傾向の違いを検討した。

B. 研究方法

<サンプリング>

富山大学附属病院にて施行された直近の肺癌葉切連続症例108例を対象にした。肺癌病変部より離れた部位より、正常背景肺のサンプリングとして採取されたHE標本を各症例につき1枚ランダムに選んだ。T3,T4の症例は含まず、術前の臨床・画像的に活動性炎症性病変が疑われる症例、肺癌による二次性変化を来している症例、術前に放射線治療が行われた症例は除外し、軽微な気腫性変化を有するものは除外対象としなかった。また、癌性リンパ管症を来した症例も除外した。

<組織学的検討>

二次小葉内にはリンパ路の還流ルートが主に2系統あることに基づき、二次小葉内の炭粉沈着を peri-bronchiolovascular areas (BV) と subpleural/intrapleural or septal areas (SP) に分けて検討した。炭粉沈着の程度および広がり Grade 0 から Grade 4 (0; none, 1; subtle, 2; mild, 3; moderate, 4; marked) の5段階で評価した。各切片は、臨床情報、その他の情報を伏せた状態で、2人の2 trained pathologistsにより評価し、2人の平均スコアをその切片のスコアとして使用した。また、気腔内マクロファージに関しても、炭粉沈着に影響する要素の一つと考え、その分布、程度についても同様の評価を行った。

その他、非病的範囲と考えられる軽微な組織学的所見に関しても、見られた場合には記載した。評

価項目としては、細気管支における peribronchiolar metaplasia (PBM), macrophage accumulation and cellular infiltration, constrictive changes and dilatation, 肺胞領域における centrilobular emphysema and bullae, tiny focus of organizing pneumonia, inflammation and fibrotic scars, dust macules, smooth muscle nodules, granulomas, and minute meningothelial-like nodules を挙げた。

<臨床情報>

切片は切り出し図を参照し、採取部位によって、上肺野と下肺野に分けた。上肺野と下肺野の境界線は肺門下縁とした。性別、年齢、喫煙歴、粉塵曝露歴などの臨床情報はカルテより取得した。

<統計学的検討>

炭粉沈着および気腔内マクロファージの程度を肺葉や上下肺野別に比較検討するため、BV-SPスコアを算出した。BV-SPスコアはBVスコアよりSPスコアを引いて求め、BV-SPスコアが高いということは、その切片において、BV領域への沈着傾向がSP領域への沈着よりも強いという指標に考えた。リンパ流量自体が肺尖部と肺底部によって著しく異なるため、単にBVスコアやSPスコアを比較することは好ましくないと考えた。なお、BV-SPスコアと肺の上下、臨床情報との相関を見

るにあたり、Mann-Whitney *U* testとKruskal-Wallis testを、臨床情報やincidentalな組織学的所見の相関を見るにあたり、 χ^2 検定および Fisher検定を使用した。統計解析にはJMP6.0.0 (SAS International Inc., Cary, NC).を使用、*P* 値は0.05未満を有意とした。

<倫理面への配慮>

各切片および臨床情報には、患者個人情報と完全に切り離した状態で独自の研究用番号をつけ、使用し、倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

最終的に61例が検討対象として選出された。61例の臨床情報をTable 1に示す。61例中、33例が上肺野より、28例が下肺野より採取されていた。上肺野および下肺野の2グループ間で臨床的、有意な差は見られなかった。炭粉沈着はリンパ路に沿って認められ、リンパ管を取り巻くように認められた[図1]。上肺野から採取された切片はBV-SPスコアが0.59 ± 1.18, 下肺野から採取されたものは-0.46 ± 1.05で、上肺野のものが有意に大きなBV-SPスコアを呈した(*P* = 0.001)。BV-SPスコアを各肺葉との関係で検討したところ、上葉が0.26 ± 1.16, 中

Table 1. Characteristics of patients

| | Area | | Total | |
|---------------|-------|-------|-------|------|
| | upper | lower | | |
| No. of cases | 33 | 28 | 61 | N.S. |
| Age (yr) | | | | |
| Mean | 69 | 66 | 68 | N.S. |
| Range | 23-82 | 52-79 | 23-82 | |
| Sex | | | | |
| M | 16 | 17 | 33 | N.S. |
| F | 17 | 11 | 28 | N.S. |
| Resected lobe | | | | |
| Upper | 18 | 16 | 34 | N.S. |
| Middle | 1 | 2 | 3 | N.S. |
| Lower | 14 | 10 | 24 | N.S. |
| Smoking | 17 | 14 | 31 | N.S. |
| Dust exposure | 5 | 1 | 6 | N.S. |

N.S.; No significant difference was seen.