

北海道における臨床調査個人票に基づく 特発性間質性肺炎の疫学調査(北海道 study)

千葉 弘文¹ 夏井坂元基¹ 白鳥 正典¹ 森 満² 高橋 弘毅^{1*}

【背景】平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。特発性間質性肺炎(IIPs)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断制度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が難しかった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全例からの申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に基づいた厳正な審査を施行している。また、北海道在住者は日本の各地からの移住者またはその子孫が殆どであり、日本人の平均的抽出集団として妥当性が高いと考えられる。【目的】IIPs患者の疫学調査を実施し、その実態を把握する。【方法】2003年から2007年に特定疾患新規受給者として登録された594例の患者データを元に有病率、発生率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後因子、死亡原因について検討した。【結果】有病率は10万人対11.8人であり、同時期の全国調査の約3倍に当たる高い値であった。 Kaplan-Meier法による予後因子の単変量解析では、年齢、ばち状指の有無、重症度、%VC、安静時PaO₂、%Dlco SP-D、KL-6、BAL中好中球に有意差を認めた。さらにコックスハザードモデルによる多変量解析では%VC、重症度、年齢に有意差を認めた。

Epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias using clinical personal records in Hokkaido

Hirofumi Chiba¹, Motoki Natsuizaka¹, Masanori Shiratori¹, Mitsuru Mori² and Hiroki Takahashi¹

¹Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

²Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine

【Background】Epidemiological study was conducted by using the clinical survey of individuals on idiopathic interstitial pneumonia newly received in Hokkaido during five years from 2003 to 2007. It was difficult to accurately understand the statistical facts from previous epidemiological studies on idiopathic interstitial pneumonia (IIP) due to insufficient systems for diagnosis of extracted populations as well as to institutional limitations that mild cases were not included in extracted populations. Unlike other prefectures, all applications including mild cases are accepted upon approval of benefits to receive medical care for specified diseases in Hokkaido, and strict judgment is conducted based on the diagnostic criteria stipulated by the Ministry of Health, Labor and Welfare. In addition, most residents in Hokkaido are settlers from various places in Japan and their descendent, which is considered as highly appropriate as the average extracted population of Japanese people. 【Purpose】An epidemiological study on IIP patients was conducted to understand their reality. 【Method】The prevalence rate and cause of death were reviewed based on the data on 594 patients newly registered as beneficiaries of benefits for specified diseases from 2003 to 2007. Furthermore, the survey on prognosis was mailed to each facility applied for the benefits, to review prognostic factors and cause of death. 【Results】The prevalence rate was 11.8 out of 100,000 people, equivalent to approximately three times the national survey for the same period. In the univariate analysis on prognostic factors with the Kaplan Meier method, a significant difference was recognized in age, presence of finger clubbing, severity, %VC, PaO₂ at rest, %Dlco SP-D, KL-6 and neutrophils in BAL. A significant difference was also recognized in %VC, severity and age in the case of multivariate analysis with the Cox hazard model.

はじめに

IIPsの疫学的検討は、患者の実態を把握する上で重要である。しかし、過去の疫学調査は、抽出集団の診断制度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が難しかった。北海道はI度II度軽症患者も医療需給対象者としており、審査においても厚生労働省の示す診断基準に基づき厳正に施行されている。よって、その臨床調査個人票から真の実態把握が可能である。今回、我々は2003年から2007年に特定疾患新規受給者として登録された594例の患者データを元に有病率、発生率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後因子、死亡原因についても検討した。

対象と方法

対象は、北海道において2003年から2007年に新規受理されたIIPs特定疾患医療受給者594名とした。2009年9月と2010年の9月の2回、各医療機関に各症例に対して予後調査票を北海道保健福祉部より郵送し、その回答と新規登録時の臨床調査個人票の記載事項を照合し解析した。個人情報の取り扱いについては、解析者は匿名化された情報のみを用いることとし、研究計画については札幌医科大学倫理委員会での承認を得ている。

解析内容

1. 有病率、発症率

有病率は、2008年8月の特定疾患医療受給継続患者数より算出した。発症率は各年度の北海道の人口と新規登録者数に基づき算出した。

2. 生存割合、死亡原因

予後調査票の結果から初診時からと申請時(診断時)からの生存割合を解析した。さらに、死亡者については死亡原因についても解析した。

3. 予後規定因子

性差、年齢差、喫煙歴、ばち状指、重症度、安静時PaO₂、%肺活量、%DLco、抗核抗体、SP-A、SP-D、KL-6、BAL中リンパ球比、BAL中好中球比の項目において、 Kaplan-Meier生存曲線とLog Rank検定を用いてそれぞれ予後への関与を検討した。さらに、コックスハザードモデルによる多変量解析を行い予後への関与を検討した。

結 果

2008年8月時点の道内特定疾患医療受給申請継続者数(有病者数)は、2008年8月1日時点の国基準(重症度III度IV度)に基づく申請継続者数220人であり、国基準に加えて特例として認定された重症度I度II度の申請継続者数439人であった。I度II度の軽症者は、III度IV度の重症者の約2倍存在していた。I度からIV度までの合計有病者数は659人であり、2008年の北海道の人口5,569,252人から算出される北海道におけるIIPsの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査¹⁾における有病率10万人対3.26人に比較して3.6倍という高い値であった。IIPsの発症率は、各年度の北海道の人口と新規登録者数に基づき算出した。1997年から2007年の11年間の平均は10万人対2.39人であった。

新規例の病型内訳は、全国と同様IPF 93.1%、NSIP 5.1%とこの2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。NSIPの割合5.1%は、全国の9.8%と比較して低い値であった(表1)。

予後調査は、対象者594名全てに対し、申請元の97医療機関に予後調査票を郵送し、99.0%の回収率

表1. 新規登録例の病型内訳

総合臨床診断	全 国	北海道
IPF	641 (83.2%)	553 (93.1%)
NSIP	76 (9.8%)	30 (5.1%)
COP	10 (1.3%)	6 (1.0%)
AIP	23 (3.0%)	0 (0%)
DIP	1 (0.1%)	3 (0.5%)
RB-ILD	2 (0.1%)	0 (0%)
LIP	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Others	10 (1.3%)	1 (0.1%)
Unknown	6 (0.6%)	0 (0%)
Total	771 (100%)	594 (100%)

¹⁾ 札幌医科大学第三内科

²⁾ 札幌医科大学公衆衛生

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

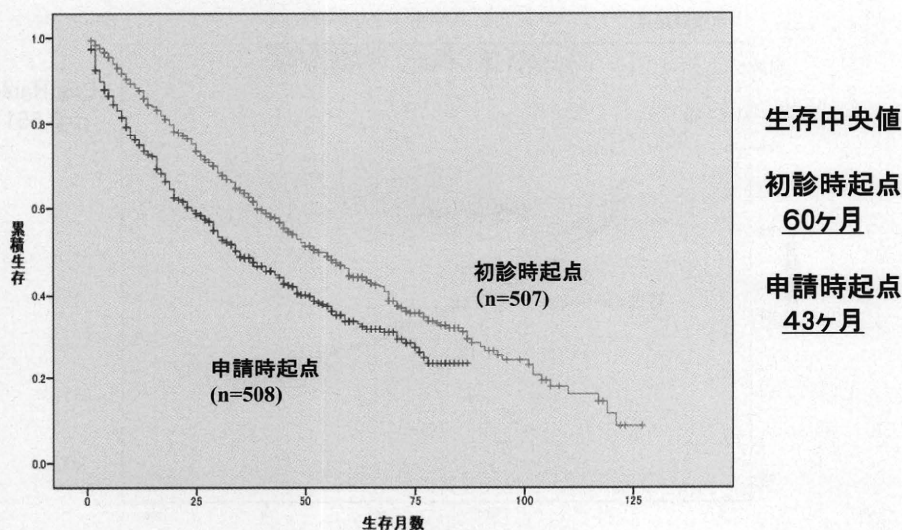


図1. IPF患者の生存曲線

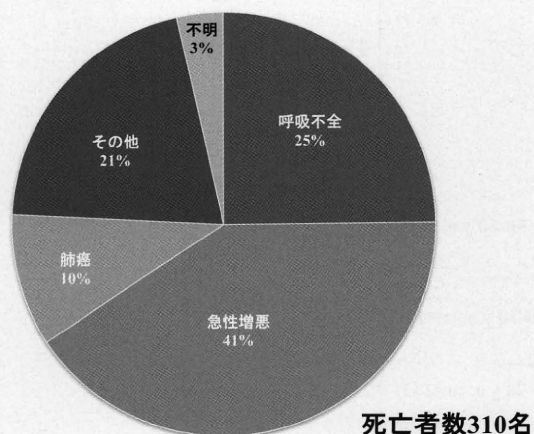


図2. IPFの死亡原因

表2. 多変量解析(比例ハザード分析)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比の95%信頼区 間	
				下限	上限
性別	0.230	0.205	1.252	0.880	1.770
年齢	<u>0.020</u>	<u>0.021</u>	<u>1.018</u>	<u>1.002</u>	<u>1.034</u>
喫煙歴	-0.080	0.671	0.928	0.656	1.311
ばち指	-0.190	0.207	0.830	0.622	1.109
重症度	<u>0.161</u>	<u>0.015</u>	<u>1.175</u>	<u>1.032</u>	<u>1.338</u>
%VC	<u>0.540</u>	<0.001	<u>1.709</u>	<u>1.415</u>	<u>2.065</u>

モデル χ^2 検定 p<0.01

を得た。患者数の大多数を占めるIPFについて解析を行った。

IPFの生存曲線から示される生存中央値は初診時、申請時を起点にするとそれぞれ約60ヶ月、43ヶ月であった(図1)。2009年9月の時点でIPF患者の死亡数は310例であり、その死亡原因は急性増悪が最も多く41%を占めた。合併した肺癌による死亡も10%存在した(図2)

予後規定因子の検討では、単変量解析において、申請時に年齢の高い群、ばち状指のある群、重症度の高い群、安静時PaO₂の低い群、%肺活量の低い群、%DLcoの低い群、血清SP-D値の高い群、血

清KL-6の高い群、BAL中好中球比の高い群において予後が悪くLog Rank検定で有意差を認めた(図4, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16)。性差、喫煙歴、抗核抗体、血清SP-A値、BAL中リンパ球比については有意差を認めなかった(図3, 5, 11, 12, 15)。さらに多変量解析を行い、独立変数として、年齢、性別、喫煙歴、ばち状指、重症度、%VCの6項目を検討した。血清マーカー、%DLco等、個人票に記載もれが多く、標本数の少ない項目は除外した。また、安静時PaO₂と重症度は相関が非常に強いため、重症度のみを解析に加えた。結果、%VC、重症度、年齢の順で有意な予後への関与がみられた(表2)。

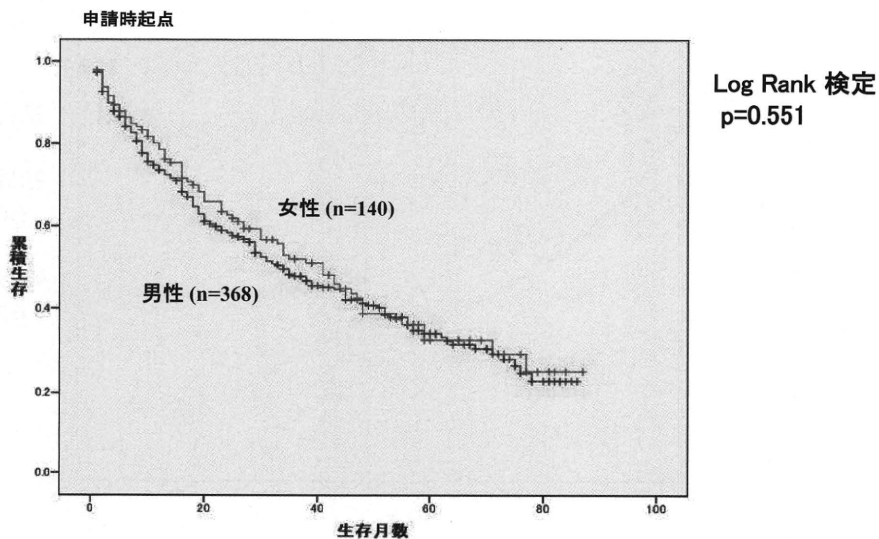


図3. IPF患者の生存曲線(性別)

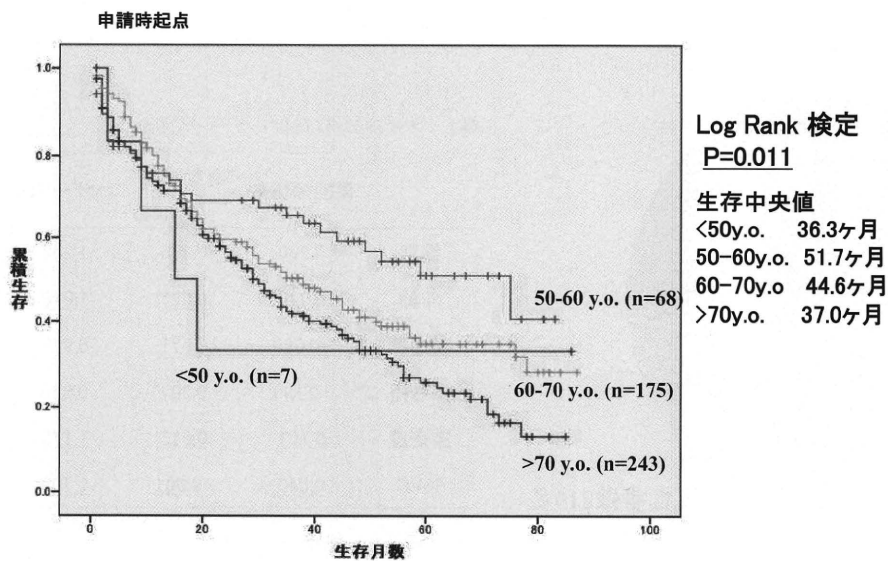


図4. IPF患者の生存曲線(年齢差)

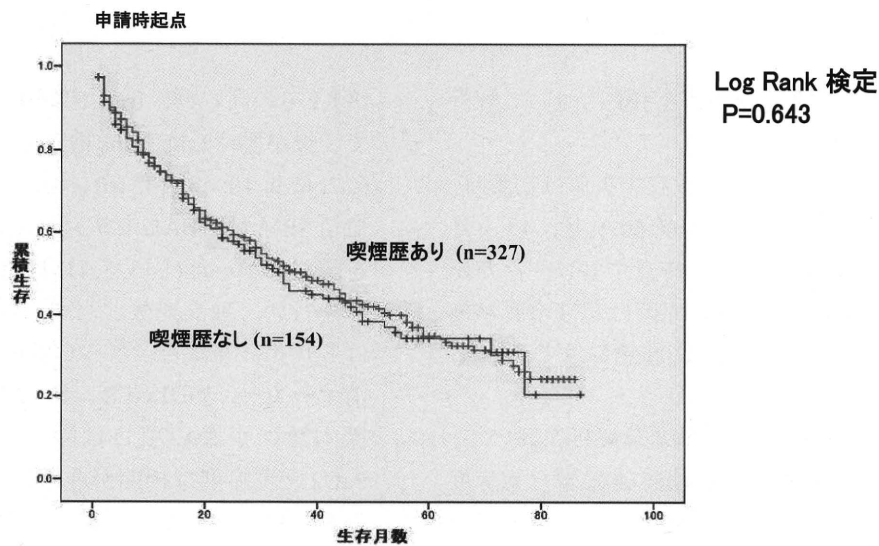


図5. IPF患者の生存曲線(喫煙歴)

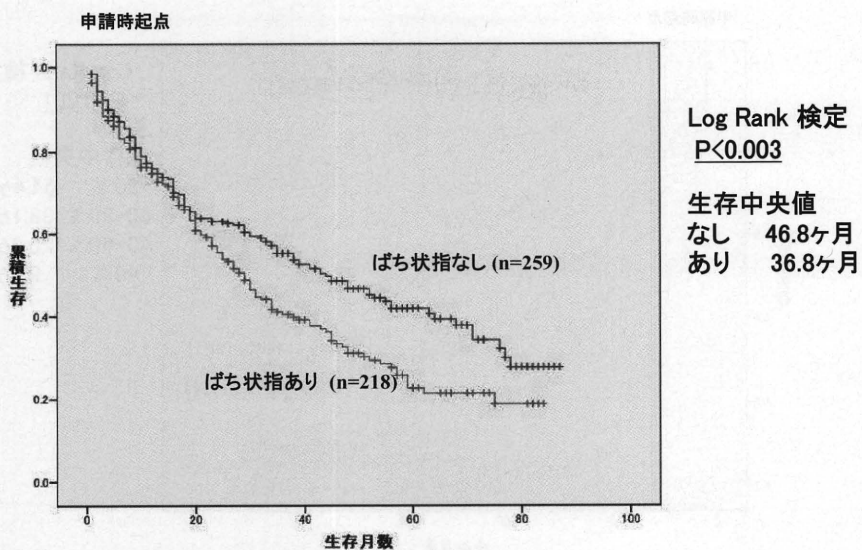


図6. IPF患者の生存曲線(ばち状指)

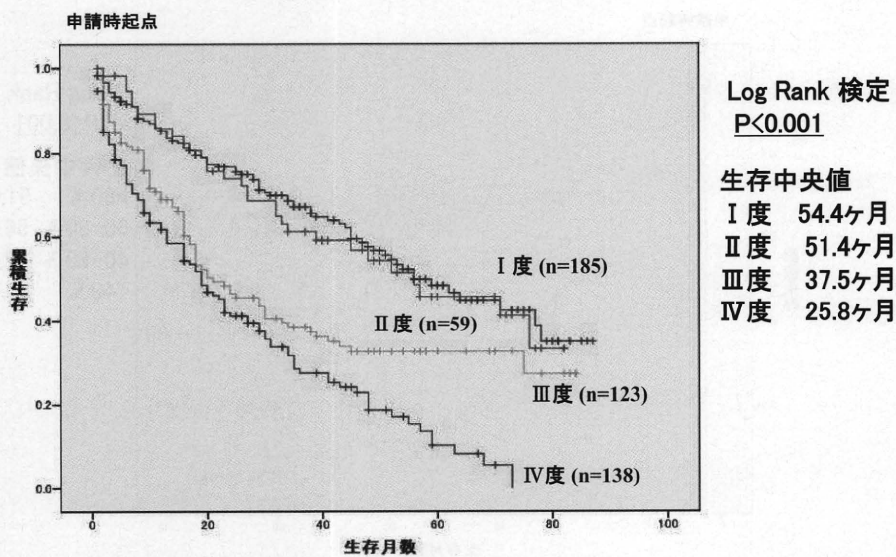


図7. IPF患者の生存曲線(重症度)

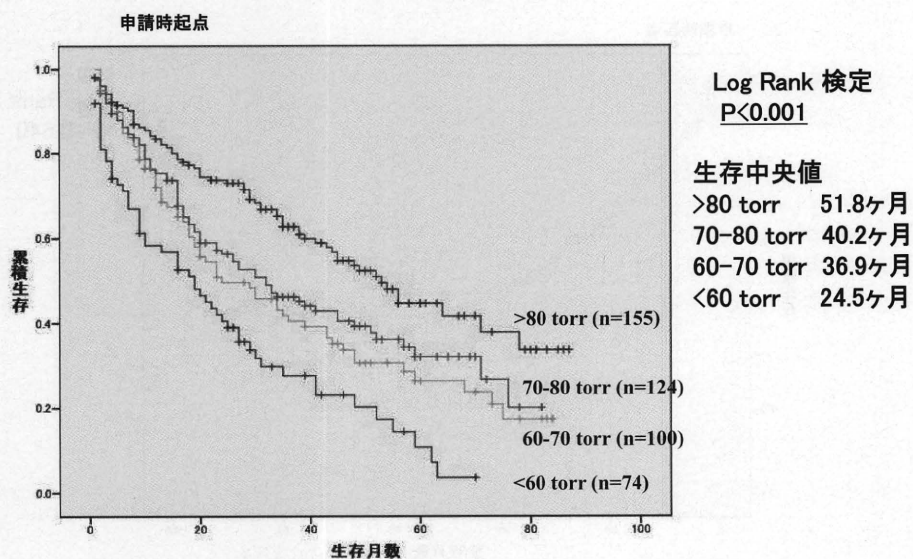


図8. IPF患者の生存曲線(安静時PaO₂)

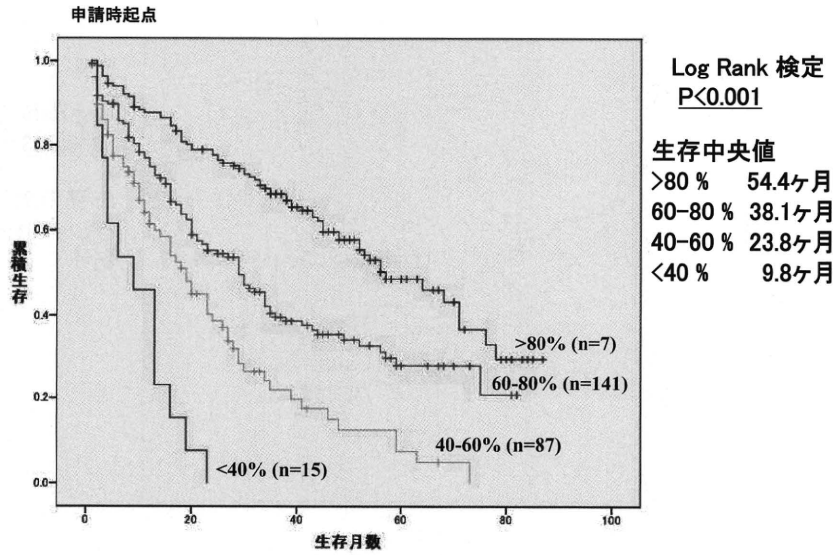


図9. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%肺活量)

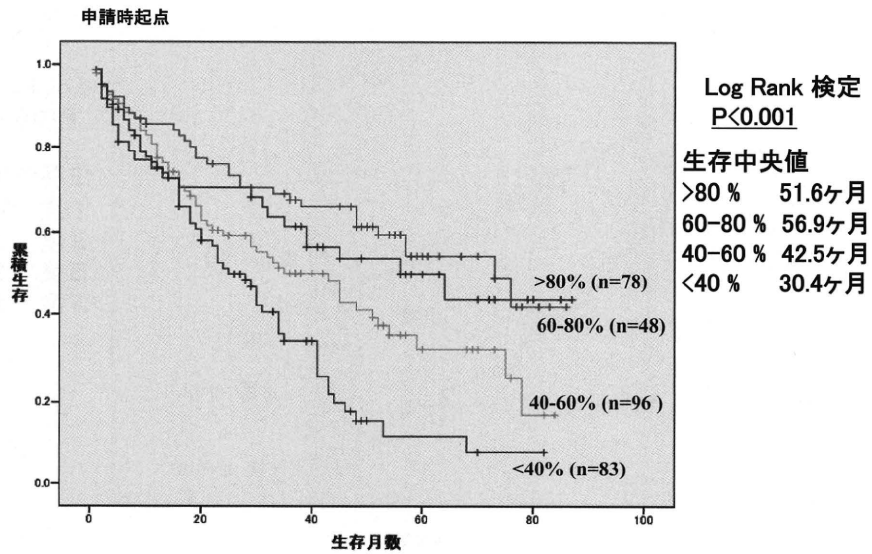


図10. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%DLco)

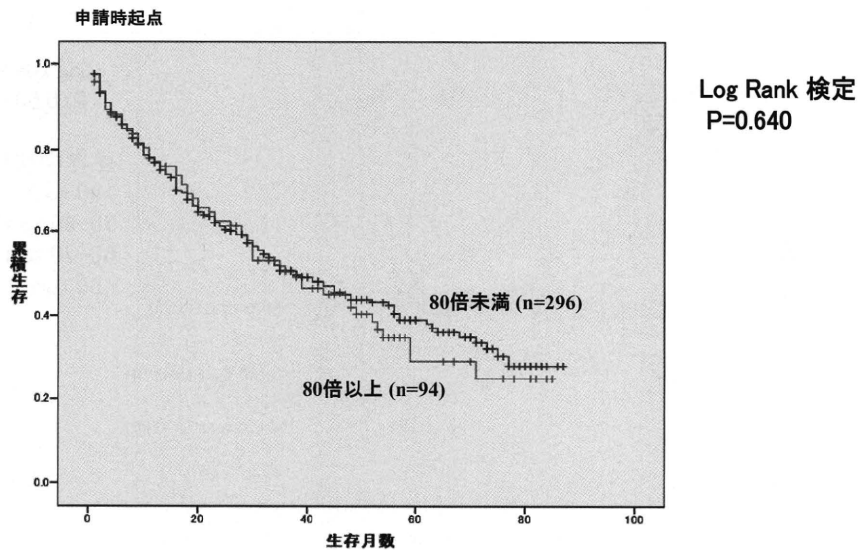


図11. IPF患者の生存曲線(抗核抗体)

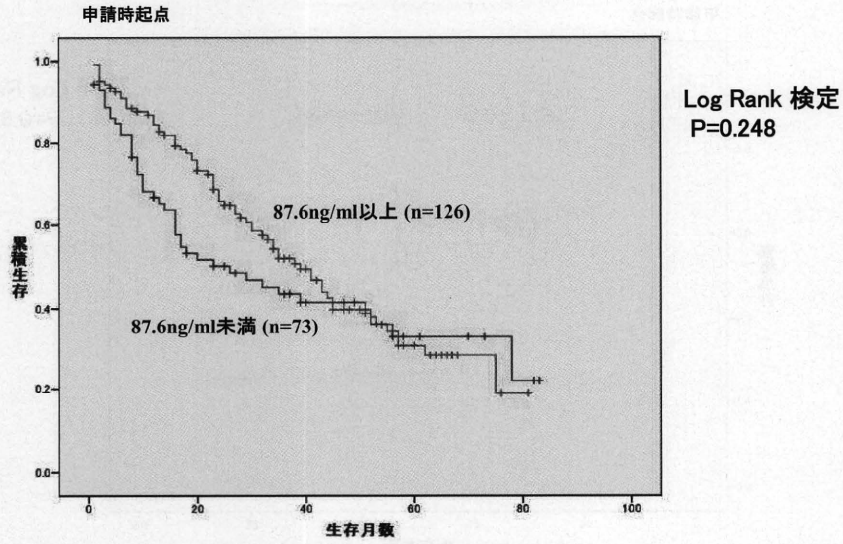


図12. IPF患者の生存曲線(SP-A)

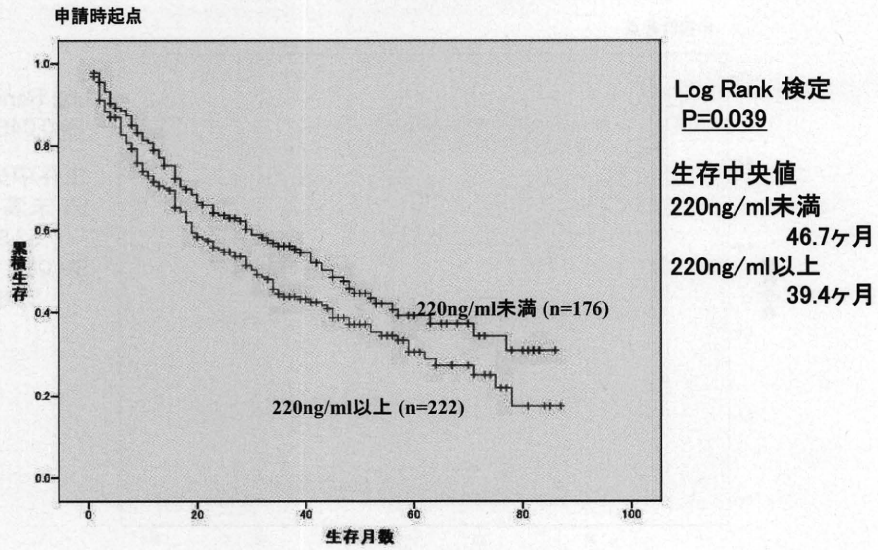


図13. IPF患者の生存曲線(SP-D)

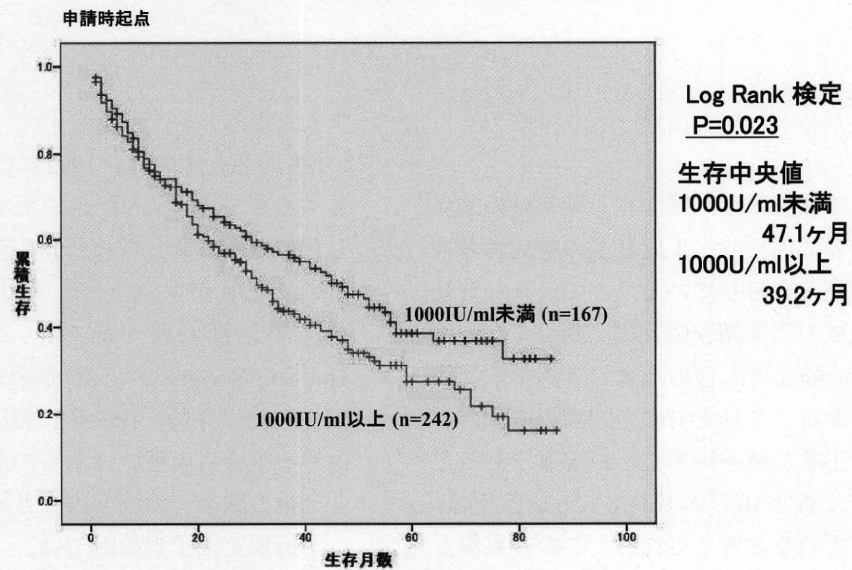


図14. IPF患者の生存曲線(KL-6)

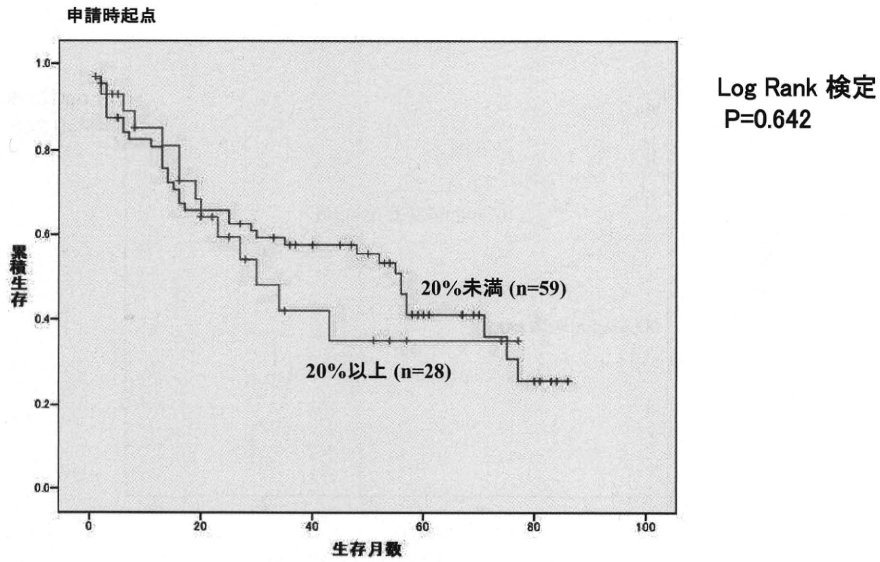


図15. IPF患者の生存曲線(BAL・リンパ球)

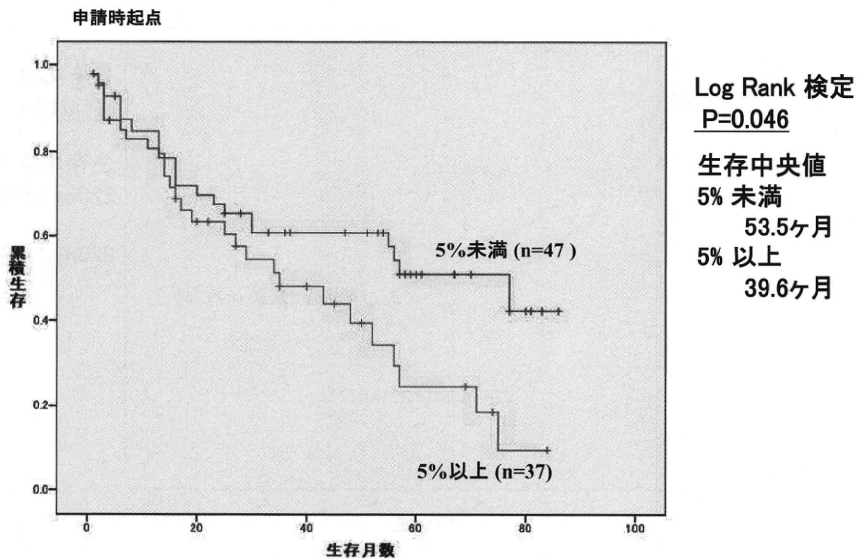


図16. IPF患者の生存曲線(BAL・好中球)

考 察

北海道は、他の都府県とは異なり、国基準の重症度Ⅲ度Ⅳ度の患者に加えて、Ⅰ度Ⅱ度の軽症者も特定疾患医療受給証を交付している。このような背景から、北海道地域の臨床調査個人票に基づく疫学調査によってIIPsの軽症者も含めた真の実態を把握することが可能である。これまでの全国調査では、有病率についても正確な値を得ることが困難であったが、今回の調査で得た10万人対11.8人という値は、真の値に近似していると考えられる。この結果をもとに全国人口から推計される有病者数は、約1万5

千人となる。

IPFの急性増悪は、1993年に本邦から近藤らが報告するも²⁾、世界的な認知までには暫くの時間を要した。今回対象となったIPF患者553名中、既に310名の死亡者があったが、実に41%と最も多い死亡原因が急性増悪であった。2007年にはAmerican Thoracic Societyより急性増悪に関するperspectiveが出された。今後、IPF死亡原因における急性増悪の占める割合に人種差はあるのか。今回の我々の数字と今後の欧米での疫学調査との比較が興味深い。

予後規定因子の検討では、コックスハザードモデルを用いた多変量解析を行った。FVC (あるいは

VC)は肺の線維化の定量的指標として用いられ、IPFではほぼ一定して年間100~200ml程度減少するとされている。今回解析した項目の中では、%VCが最も予後に関与するという結果であった。IPFの生存期間の延長を考えたとき、FVC(あるいはVC)を落とさず維持することが一つの目安となると考えられる。新規抗線維化薬ピルフェニドンは第Ⅱ第Ⅲ相臨床試験において肺活量低下の有意な抑制効果を示しており、投与が開始された以降の本疾患の生存期間の変化が興味深い。予後も考慮すると、現行のPaO₂による分類以外にも肺活量%VCを指標に加えた重症度分類についても検討の余地があると思われる。

以前行われた予後因子調査との比較では、米国から喫煙歴のない患者、血清SP-A値の上昇やBAL中の好中球比の高い患者の予後が悪いとの報告がある³⁾⁴⁾⁵⁾。今回の検討では、喫煙歴による予後の差は見られなかった。BAL中の好中球比については、単変量解析で同様の結果が見られた。血清マーカーについては、単変量解析において、SP-Aは予後に差がなく、むしろSP-DとKL-6のそれぞれ高値、低値群で予後に有意な差が認められた。海外の予後調査の結果と本調査の結果の違いについては、急性増悪同様、人種差や診断の統一性等の面から検討が必要であろう。

参考文献

- 1) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 日呼吸会誌 2007 ; 45 : 759-765.
- 2) Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. *Respir Med.* 2006 Oct;100(10):1753-9.
- 3) Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 1;164(7):1171-81.
- 4) Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. *Chest.* 2008 Jan;133(1):226-32.
- 5) Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, King TE Jr. *Chest.* 2009 Jun;135(6):1557-63.

間質性肺炎における画像病理対応(第1報) —蜂巢肺の理解のために—

野間 恵之¹ 田口 善夫^{2*} 小橋陽一郎³

剖検で得られた間質性肺炎の標本をハイツマン法によって伸展固定し、CTを行った。肺の線維化の形として蜂巢肺と牽引性気管支拡張があるが、この二つの鑑別のために、標本CTに種々の画像再構成を行い、生前の画像、標本の画像、病理像を1対1に対応した上で両者の鑑別を探った。その結果、う胞である蜂巢肺と気管としての管状構造を保持している牽引性気管支拡張とはミクロの標本より、厚みのある画像のほうが理解しやすいことが分かった。

Pathological-radiological correlation in pulmonary fibrosis focusing on the differential diagnosis between honeycomb and traction bronchiectasis

Satoshi Noma¹, Yoshio Taguchi² and Yoichiro Kobashi³

Department of radiology¹, respiratory medicine² and pathology³ of Tenri hospital

Pathological and radiological correlation was performed focusing on the differential diagnosis between honeycomb and traction bronchiectasis, using *in vivo* HRCT images, HRCT images of fixed and dried specimens, macroscopic observation and large sections of the specimens. HRCT images of fixed and dried specimens were reconstructed in various ways. The results showed the macroscopic observation of the specimens and the reconstructed images reflecting them were important for the differentiation of honeycomb and traction bronchiectasis.

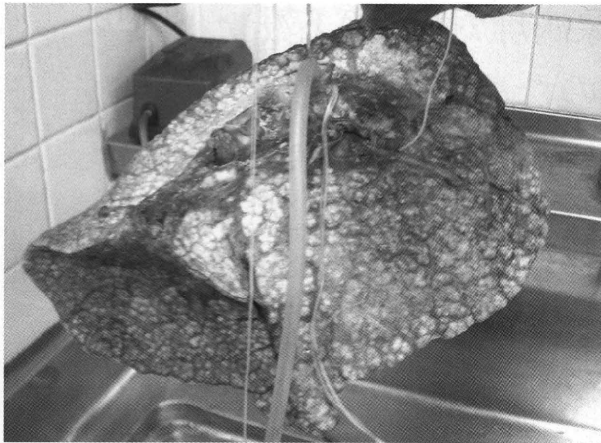


図1 伸展固定肺の標本
ハイツマン液を60cm水柱の圧で注入後48時間固定し、乾燥させている。

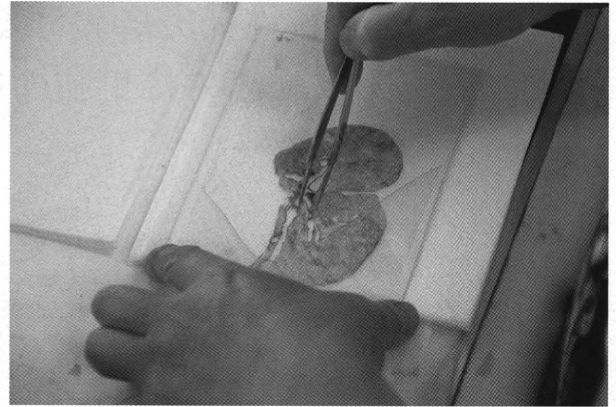


図2 標本の大切片の作成
伸展固定肺標本をCTと同じ断面で切り出しし、そのまま染色を行う。

目的

蜂巢肺と牽引性気管支拡張の画像上の鑑別点を探る。

対象

UIP2例, f-NSIP2例, 膠原病肺2例の剖検肺はハイツマンの方法を用いて伸展固定した(図1)。生前のCT画像, 伸展固定標本のCT像, その標本断面の観察, さらに標本は大切片を作製し(図2), これらを対象とした。

方法

生前の画像経過から明らかな蜂巢肺の部分(図3A)と牽引性気管支拡張の部分(図4A)を選び, 対応する部分のマクロ標本の観察(図3B,4B), その部分の標本のCT像(図3C,4C), 病理のマクロ所見(図3D,4D), ミクロ所見(図3E,4E)とをそれぞれ1対1に比較した。

結果

通常のマクロ標本(図3E,4E)では蜂巢肺の部分も牽引性気管支拡張の部分も共にのう胞として表わされるため, かえって両者の鑑別は難しくなっている。マクロ標本を作成前のマクロ標本の観察や, 切り出しをする前の標本のCT画像を, 気管支を3次元再構成したものや0.5mm厚の画像を重ね合わせ, 気管支を透見できるように処理した画像で見ると, のう胞としての蜂巢肺と気管支としての管状構造を保持している牽引性気管支拡張とは容易に鑑別しうる。

考察

従来, 画像は病理像に少しでも近づくことを目的にスライス厚を薄くする方向で進歩してきた。しかしながら, 蜂巢肺と牽引性気管支拡張との鑑別においては, むしろマクロ病理が重要で, それを反映する形の画像処理, つまり薄切の画像を気管支の形態に焦点をあてて処理した画像のほうがより鑑別には重要であることがわかった。

結論

蜂巢肺と牽引性気管支拡張との鑑別においては, マクロ病理像を反映する形の画像処理を行うことが重要である。

天理よろづ相談所病院

¹ 放射線科

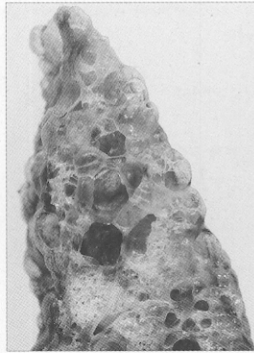
² 呼吸器内科

³ 病理

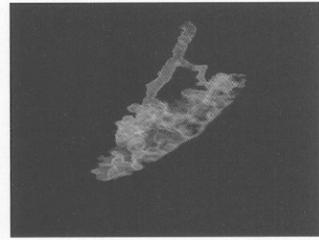
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



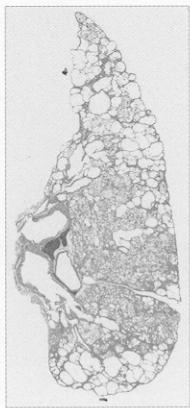
A



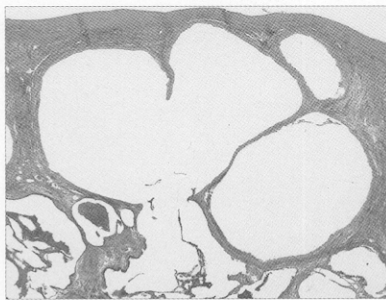
B



C



D



E

図3 UIP症例における画像—病理対応

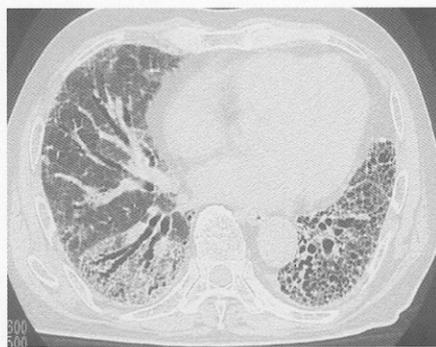
A: 生前最後のHRCT像(丸囲み; 蜂巢肺).

B: ハイツマン固定した標本断面の観察. 蜂巢肺はのう胞なので断面では底が見える.

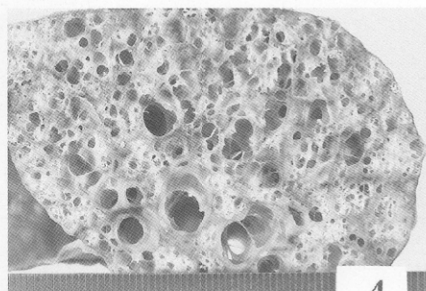
C: 同じ標本を0.5mm厚で連続スキャンしたデータから蜂巢肺の部位を3次元再構成した画像. 蜂巢肺は末梢から形成される.

D: 同じ標本の大切片(ルーペ像H&E染色). UIPにおける蜂巢肺の空間的不均一さが良く分かる.

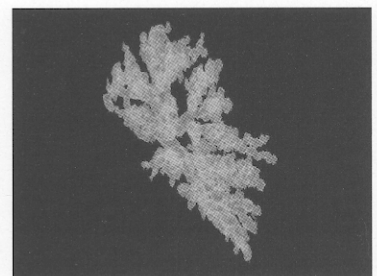
E: 同じ標本の通常のコク像(H&E染色x5). 牽引性気管支拡張との鑑別が難しい.



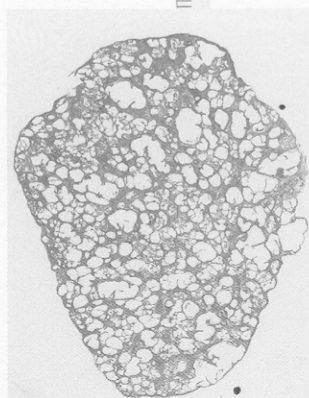
A



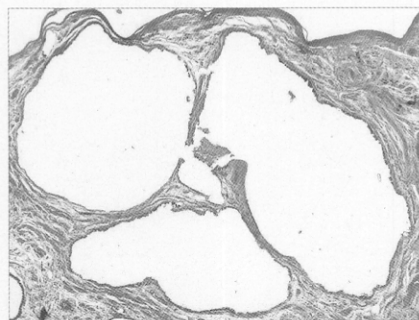
B



C



D



E

図4 f-NSIP症例における画像—病理対応

A: 生前最後のHRCT像. 牽引性気管支拡張が全肺野に均一に広がっている.

B: ハイツマン固定した標本断面の観察. 牽引性気管支拡張は長軸に連続するので底がない.

C: 同じ標本を0.5mm厚で連続スキャンしたデータから牽引性気管支拡張の部位を3次元再構成した画像. 牽引性気管支拡張はサンゴ樹のように連続した構造である.

D: 同じ標本の大切片(ルーペ像H&E染色). 全肺野に広がる牽引性気管支拡張は均一である.

E: 同じ標本の通常のコク像(H&E染色x5). 蜂巢肺との鑑別は難しい.

Usual Interstitial Pneumonia と Nonspecific Interstitial Pneumonia の 外科的生検局所 CT 像の診断能: 病理診断との対比

上甲 剛*

(目的)

外科的生検で診断された usual interstitial pneumonia (UIP) と nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) において、外科的生検局所 CT 像の意義を検討すること

(対象と方法)

25 例の UIP と 10 例の NSIP を対象とした。25 例の UIP からは 54 標本、10 例の NSIP からは 24 標本の計 91 標本が得られた。生検部位に対応する 2cm 四方の部位が高分解能 CT 像から切り取られた。2 名の画像診断医が、局所の CT 像及び、CT 像全体のそれぞれから、線維化の程度と診断を独立して記載し、病理診断と対比した。複数箇所生検された場合、部位毎の診断不一致を画像及び病理の両方で検討した。

(結果)

局所の CT 像では、網状影と不均一さが UIP で有意に多くみられた ($p=0.009$, 0.047)。局所の CT 像での診断は病理診断とは整合性が有意ではなかったが ($p=0.051$)、全肺の CT 像からの診断は病理診断とよく一致していた ($p<0.001$)。部位毎の診断の一貫性は NSIP で有意に多くみられた ($p=0.003$)。

(結論)

外科的生検部位に対応する部位の CT 像は UIP の方が NSIP より不均一である。画像、病理とも UIP は外科的生検部位毎に異なる診断が下されることが多い。

Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia: Correlation between CT Findings at the site of Biopsy with Pathological Diagnoses

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

Department of Radiology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public Health Teachers

Purpose: The aim of this study was to correlate high-resolution CT (HRCT) findings at the site of biopsy with the pathologic diagnoses in cases of usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP).

Material and Methods: The study included 35 patients (25 UIP and 10 NSIP) diagnosed both pathologically and clinically. Ninety surgical biopsy specimens (54 UIP, and 27 NSIP, 9 unclassified) were obtained, and the nine unclassified biopsies were excluded from analysis. Areas corresponding to biopsy sites 2 cm square on HRCT were extracted. Radiologists independently evaluated the fibrosis pattern and diagnosed UIP or NSIP from extracted images and whole lung HRCT. CT interpretations were compared with pathological diagnoses in both extracted images and the whole lung. Discordance of diagnosis in multiple extracted images was evaluated.

Results: In extracted sites, reticular opacity and heterogeneous appearance were more often seen in UIP ($p=0.009$ and 0.047 , respectively). Although the diagnoses in extracted sites were not significantly correlated with pathological diagnoses ($p=0.051$), whole lung HRCT diagnoses did significantly correlate with pathological diagnoses ($p<0.001$). There were more concordant diagnoses between extracted focal sites and whole lung on HRCT in cases with NSIP ($p=0.003$).

Conclusion: CT evaluation of focal biopsy sites, showed that a homogeneous appearance was more frequent with NSIP than with UIP. UIP had more discordant diagnoses in multiple extracted sites than NSIP both radiologically and pathologically.

はじめに:

米国呼吸器学会と欧州呼吸器学会の原因不明の科間質性肺炎に関する consensus classification では, 典型的な高分解能CT(high-resolution CT ; HRCT) が見られるならば, usual interstitial pneumonia (UIP)は診断可能で, 外科的生検は不要とされている (1). しながら, CT単独でUIPを nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) から鑑別することはしばしば困難である(2-7). 特にCT所見が非典型的な時は外科的生検が考慮される. 外科的生検施行時, CTの重要な役割として最適な生検部位を決定する資料となることが挙げられる(8).

外科的生検は原因不明の間質性肺炎の診断に極めて重要ではあるが, 複数個所の生検を行うと, 部位毎に診断が異なることもある(9). HRCT 所見も当然ながら, 局所毎の組織像を反映するが, 一般に放射線科医は全肺の所見を総合して診断している. 従って, 外科的生検部位に対応するせまい範囲のCT所見で診断が可能かどうかは不明である. もし局所の所見より病理像が推定可能ならば, CT像をして外科的生検部位決定の有力な手段である地位を一層確固としたものにするであろう. そこで今回の検討の目的は, 外科的生検で診断されたUIPとNSIPにおいて, 外科的生検局所CT像の意義を検討することである.

対象と方法:

診断方法

主務研究機関の倫理委員会はこのような後ろ向き研究では患者の同意と informed consent は要求されない. 外科的生検が施行され, American Thoracic Society/European Respiratory Society の International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias (1)のUIP,NSIP臨床, 組織診断基準を満たした38例を検討した. 各症例1-3箇所生検され, 計98箇所から標本が得られた. 2名の病理診断医が, UIP,NSIPあるいはそれ以外の疾患であるかを, 上述の診断基準にしたがって診断

公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

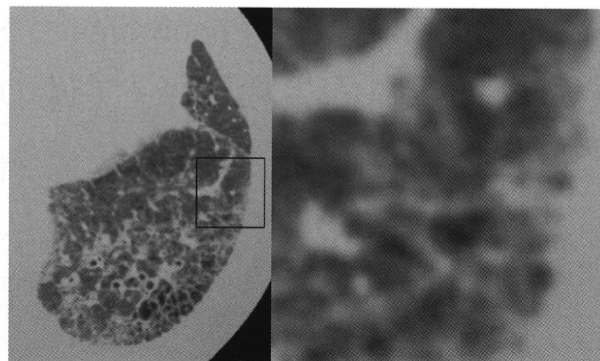


図1
 (a) 56歳UIP症例左下葉のCTでは, 末梢優位にすりガラス影, 網状影, 蜂巢肺が見られ
 (b) 四角領域の抽出CT像ではすりガラス影, 網状影, と微小嚢胞が見られた. 内部は不均一な印象である.

し, 解離が見られた場合は合議により最終診断を決定した.

CT所見の解析

組織所見との対比のため, 市販のscanner(GT-9500, EPSON, 東京). で取り込まれたCT像からCTでの相当する2cm四方の領域が市販のソフトウェア(Photoshop Elements 2.0, Adobe, San Jose, CA)で抽出された(図. 1). 抽出画像は, 300 dpi で Tagged Image File Format (TIFF) format で保存された. 2名の放射線科医(経験年数22年, 18年)が臨床情報を知らずに別々に抽出CT像とCT像全体を評価した. 抽出CT像で, 評価した内容は, CT所見の有無, 主たるCT所見, 抽出CT像から受ける印象, 異常影の境界所見であった. 抽出画像は以下のようにgradingされた. 1, 正常; 2, すりガラス影(微細網状影を伴うこともある); 3, 粗大網状影(微小のう胞を伴ってもよい); 4, 浸潤影; 5, 蜂巢肺. 抽出CT像から受ける印象は均一か不均一かに分けられた. 抽出CT像では異常正常の境界は, 明瞭ないし不明瞭に分類された. さらに, 抽出画像よりUIPと思われるかNSIPと思われるかの判定も行った. CT像全体では, 蜂巢肺の有無, 主たるCT所見, 分布, 画像から受ける印象と診断(UIP or NSIP)が評価された. 両者の意見が不一致な場合は第3の放射線科医(経験年数: 21年)が最終判定を行った. 組織像と抽出CT像の所見を比較して, 各症例を concordant と discordant に分けた.

統計解析

全ての統計解析は、市販のソフトウェア (SPSS 12.0J, 2003, SPSS Inc., Chicago, IL). で行った。観察者間の再現性は以下の grading を用い kappa 検定で検討した ; : poor, $\kappa=0-0.20$; fair, $\kappa=0.21-0.40$; moderate, $\kappa=0.41-0.60$; good, $\kappa=0.61-0.80$; excellent, $\kappa=0.81-1.00$. 全体CT像と病理診断の比較には, Fischer's exact test が用いられた。画像診断と病理診断の一致度も kappa 検定で検討された。Concordant 症例と discordant 症例間の画像, 病理像の違いは, Fischer's exact test で検討された。

結 果:

病理医間の再現性は個々の標本では moderate ($\kappa=0.48$) で, 全ての標本を総合した場合は good ($\kappa=0.62$) であった。病理の最終診断は 25 例が UIP で, 10 例は NSIP で, 3 例は分類不能であった。3 例の分類不能例は除外され, 残り 35 例。(男性 27 例, 女性 8 例, 年齢 35-71 歳 (平均; 60.2 歳) を検討対象とした。4 例は標本 1 個のみ, 8 例は 2 標本, 22 例は 3 標本, 残り 1 例では 4 標本の計 90 標本が得られた。この 90 標本中, 54 標本は UIP, 27 標本は NSIP, 残り 9 標本は分類不能と最終判断された。9 例の分類不能標本は除外され, 残り 81 標本が検討された。24 例は別の葉から得られた複数標本を有していた。3 例は葉毎に UIP ないし NSIP と診断され, 全標本を総合して UIP と診断された。

CT 所見の記載に関しては抽出 CT 像では, 読影者間の再現性は, poor から moderate ($\kappa=0.2$ to 0.54), であり, 全 CT 像では poor から good ($\kappa=0.18$ to 0.79), であった。抽出像での均一さの判定 ($\kappa=0.20$) と診断 ($\kappa=0.26$) および全肺 CT での下肺野, 背側優位な分布の (各 $\kappa=0.18$, 0.18). 再現性は poor であった。全肺 CT での蜂巢肺, 末梢優位の分布, 診断の再現性は good であった (各 $\kappa=0.71, 0.79, 0.79$).

抽出 CT 像の所見は, Table 1 に記載する。抽出 CT 像で UIP と NSIP の間で優位に差があったのは網状影のみであった ($p=0.009$). 病理診断が UIP である症例は NSIP よりも優位に不均一な印象であった ($p=0.047$). CT pattern には UIP と NSIP で優位な違いは無かった。すりガラス状影が最もよく見られる pattern であったが, 病理診断 UIP, NSIP の症例を問

表 1 Findings of Extracted Images

	Pathological UIP (n=54)	Pathological NSIP (n= 27)	P value
Air-space consolidation	17	10	0.63
Ground-glass attenuation	50	27	0.30
Reticular opacity	48	17	0.009
Microcyst	19	5	0.20
Traction bronchiectasis	39	22	0.42
Heterogeneous impression	23	5	0.047
Abrupt finding	16	6	0.78
CT pattern			0.29
Normal	3	0	
Ground-glass	34	22	
Coarse reticular	9	2	
Consolidation	8	3	
Honeycombing	0	0	
Radiological diagnosis			
UIP	31	22	0.047
NSIP	23	5	

表 2 Findings of Whole Lung CT

	Pathological UIP (n=25)	Pathological NSIP (n= 10)	P value
Honeycombing	14	1	0.022
CT pattern			
Ground-glass	8	5	0.133
Coarse reticular	12	1	
Consolidation	4	4	
Honeycombing	1	0	
Distribution			
Lower	21	8	1
Peripheral	22	4	0.007
Peribronchovascular	2	5	0.012
Heterogeneous Impression	20	1	0.001
Radiological diagnosis			0.001
UIP	20	1	
NSIP	5	9	

わず, 蜂巢肺が有意な pattern である症例はなかった。抽出 CT 像からの診断と病理診断は有意に相関していた ($p=0.047$)

全肺の CT 所見は表 2 に記載してある。蜂巢肺 ($p=0.022$), 末梢優位な分布 ($p=0.007$), 気管支血管に沿った分布 ($p=0.012$), 不均一な印象 ($p=0.001$) と診断は ($p=0.001$) 有意に病理診断のそれと相関していた。

抽出 CT 像との比較では, 13 例は完全に一致し, 15 例は部分的に一致し, 7 例は完全に不一致であった (表 3)。一致例 7 例は全肺 CT では全例 UIP と診断された (表 4)。全てが一致した症例は, 5 例が病理診断 UIP, 8 例が病理診断 NSIP であった。部分的に一致していた症例は, 13 例が病理診断 UIP であり, 2 例が病理診断 NSIP であった。

表3 Comparison between whole lung radiological diagnosis and concordance of extracted images.

	All concordant	Partially concordant	Not concordant	P value
Radiological UIP	4	10	7	0.008
Radiological NSIP	9	5	0	

表4 Comparison between pathological diagnosis and concordance of extracted images.

	All concordant	Partially concordant	Not concordant	P value
Pathological UIP	5	13	7	0.003
Pathological NSIP	8	2	0	

考 察

臨床的には、UIPはNSIPとの鑑別は容易ではなく、病理診断によるUIPはしばしば画像ではNSIPと診断される(2, 4, 5, 7, 10-12)。UIPとNSIPを鑑別するために、計量的診断を用いて有効であったとする報告もある(13-16)。原因は不明だが、画像診断医でも病理医でもUIPとNSIPの診断は一致をみないことがしばしばである(2-4, 10, 17-19)。加えて、複数個所で生検が行われると場所ごとに病理診断が異なることもある。Flahertyらの報告によれば、IPFの患者の26%で葉毎に異なった病理診断を見るという(9)。今回の検討では24例中3例(12.5%)で葉毎に異なる病理診断が得られた。画像にて領域ごとに異なる診断が得られたのはpathological UIP(22例中10例)ないしradiological UIP(22例中13例)のときが殆どであった。Radiologicalないしpathological UIPは抽出されたCT像ではNSIPと診断されることが多かった。このdiscrepancyはUIPのCT像の多彩さによる(2, 5)。一方、pathological NSIPで領域毎に異なる診断が得られるのは少なかった(10例中2例)。これは、NSIPのCT所見はUIPと比べて多彩さが乏しいことによる。

今回の検討では、画像診断医と病理医との間の診断の相関性は悪かった。1つには巨視的な分布といった情報量が、抽出CT像では少ないことによる。2つ目は、画像診断医は抽出画像の読影に不慣れたためかもしれない。今回の検討で観察者間の再現性が不良なこともそれを裏付けている。3番目の理由は、抽出CTではUIPは均一なもの(n=31, 57%)と不均一なもの(n=23, 43%)がほぼ半々であったのに対しNSIPはほぼ均一であった(n=22, 81%)ことである。

本研究にはいくつかの限界がある。まず一つ目はこの研究はretrospective studyであることである。2番目は症例数が少ないことである。3番目は外科的生検例に限ったため、非典型例が多く含まれていることである。最後に抽出画像が正確に病理標本を反映していない可能性があることである。

結論として、外科的生検部位に対応する部位のCT像はUIPの方がNSIPより不均一である。画像、病理ともUIPは外科的生検部位毎に異なる診断が下されることが多い。

文 献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15;165(2):277-304.
- 2) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Feb 15;177(4):433-9.
- 3) Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, et al. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. Radiology. 2006 Oct;241(1):258-66.
- 4) MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. Radiology. 2001 Dec;221(3):600-5.
- 5) Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, Desai SR, Copley SJ, Aziz ZA, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. Radiology. 2010 Mar;254(3):957-64.
- 6) Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific Interstitial

- Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Changes in Pattern and Distribution of Disease over Time. *Radiology*. 2008 April 2008;247(1):251-9.
- 7) Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: Radiologic-Clinical-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2008 September 2008;28(5):1383-96.
- 8) Chechani V, Landreneau RJ, Shaikh SS. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1992 Aug;54(2):296-300.
- 9) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 1;164(9):1722-7.
- 10) Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999 May;211(2):555-60.
- 11) Raghu G, Margeto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1168-74.
- 12) 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*. 2009 April 2009;251(1):271-9.
- 13) Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):407-14.
- 14) Do KH, Lee JS, Colby TV, Kitaichi M, Kim DS. Nonspecific interstitial pneumonia versus usual interstitial pneumonia: differences in the density histogram of high-resolution CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Jul-Aug;29(4):544-8.
- 15) Sumikawa H, Johkoh T, Yamamoto S, Takahei K, Ueguchi T, Ogata Y, et al. Quantitative analysis for computed tomography findings of various diffuse lung diseases using volume histogram analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 Mar-Apr;30(2):244-9.
- 16) Sumikawa H, Johkoh T, Yamamoto S, Oota M, Ueguchi T, Ogata Y, et al. Volume histogram analysis for lung thin-section computed tomography: differentiation between usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Nov-Dec;31(6):936-42.
- 17) Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003 Feb;58(2):143-8.
- 18) Elliot TL, Lynch DA, Newell JD, Jr., Cool C, Tuder R, Markopoulou K, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 May-Jun;29(3):339-45.
- 19) Johkoh T, Muller NL, Colby TV, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):199-204.

抗CADM-140抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺疾患の 臨床，画像所見

半田 知宏¹ 谷澤 公伸² 渡辺 創² 相原 顕作²
三嶋 理晃^{2*} 中嶋 蘭³ 細野 祐司³ 三森 経世³
久保 武⁴ 小賀 徹⁵ 陳 和夫⁵ 長井 苑子⁶

背景: 抗CADM-140抗体は、抗melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)抗体とも呼ばれるが、臨床的に筋炎を伴わない皮膚筋炎(clinically amyopathic dermatomyositis, C-ADM)患者の血清中で同定された筋炎特異的抗体であり、皮膚筋炎関連間質性肺疾患における予後不良と関連する。我々は抗CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎関連間質性肺疾患の臨床像と高分解能CT(high-resolution computed tomography, HRCT)画像の特徴を明らかにしようとした。

方法: 2005-2009年に京都大学医学部附属病院で新たに皮膚筋炎関連間質性肺疾患と診断された25例を後方視的に検討した。血清中の抗CADM-140抗体は全患者で初診時に測定した。治療前のHRCT画像所見は主所見とその分布に基づいて分類され、抗体陽性群と陰性群において臨床像と画像所見を比較した。

結果: 皮膚筋炎関連間質性肺疾患25例のうち、12例が抗CADM-140抗体陽性、13例が陰性であった。HRCT画像所見は抗体陽性群と陰性群で有意に異なった($P < 0.01$)。抗体陽性群では下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン(50.0%)およびランダムなスリガラス影パターン(33.3%)が大半を占めたが、抗体陰性群では下肺優位の網状影パターンが多く見られた(69.2%)。生存分析では、抗体陽性群の予後が有意に不良であったが($P < 0.01$)、C-ADM群と非C-ADM群で有意な差はなかった($P = 0.31$)。下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンおよびランダムなスリガラス影パターンは下肺有意の網状影パターンおよびその他のパターンと比べて、有意に予後が不良であった($P = 0.04$)。

結論

下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンおよびランダムなスリガラス影パターンは抗CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎関連間質性肺疾患に特徴的であり、皮膚筋炎関連間質性肺疾患において、抗CADM-140抗体とともに予後不良と関連する。

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器内科，リハビリテーション部

² 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

³ 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科

⁴ 京都大学大学院医学研究科放射線診断学

⁵ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

⁶ 京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Clinical and radiological features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody

Tomohiro Handa, MD, PhD^{1,2}, Kiminobu Tanizawa, MD¹, Ran Nakashima, MD, PhD³,
Takeshi Kubo, MD, PhD⁴, Yuji Hosono, MD³, Kizuku Watanabe, MD¹,
Kensaku Aihara, MD¹, Toru Oga, MD, PhD⁵, Kazuo Chin, MD, PhD⁵,
Sonoko Nagai, MD, PhD⁶, Tsuneyo Mimori, MD, PhD³ and Michiaki Mishima, MD, PhD¹

¹Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

²Department of Rehabilitation Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

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

⁴Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁵Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁶Kyoto Central Clinic/Clinical Research Center, Kyoto, Japan

Background: Anti-CADM-140 antibody (anti-CADM-140), also referred to as anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody, is a myositis-specific antibody identified in the sera of patients with clinically amyopathic dermatomyositis (C-ADM) and is associated with a worse prognosis in dermatomyositis-associated interstitial lung disease (DM-ILD). We sought to determine high-resolution computed tomography (HRCT) features of DM-ILD with anti-CADM-140.

Methods: Twenty-five patients newly diagnosed with DM-ILD at Kyoto University Hospital between 2005 and 2009 were retrospectively reviewed. Serum anti-CADM-140 was measured in all patients at their first visit. Chest HRCT images taken prior to treatment were classified based on the dominant findings and their distribution. Clinical and radiological features were compared between patients with and without the antibody.

Results: Of 25 DM-ILD patients, 12 were positive and 13 were negative for anti-CADM-140. HRCT patterns differed significantly between anti-CADM-140-positive and -negative patients ($P < 0.01$). Lower consolidation or ground-glass attenuation (GGA) pattern (50.0%) and random GGA pattern (33.3%) were the predominant patterns in anti-CADM-140-positive cases, while lower reticulation pattern (69.2%) was frequently seen in anti-CADM-140-negative cases. Survival analysis revealed a significantly worse prognosis in anti-CADM-140-positive patients ($P < 0.01$), but no significant difference between C-ADM and non-C-ADM patients ($P = 0.31$). Lower consolidation or GGA and random GGA patterns were also associated with a worse prognosis, compared to lower reticulation pattern and others ($P = 0.04$).

Conclusions: Lower consolidation or GGA pattern and random GGA pattern were characteristic of anti-CADM-140-positive DM-ILD and were associated with a worse prognosis in DM-ILD, as well as anti-CADM-140.

はじめに

間質性肺疾患 (interstitial lung disease, ILD) は多発筋炎 (polymyositis, PM) および皮膚筋炎 (dermatomyositis, DM) の 5-65% に見られ [1, 2], 有意な予後因子である [1]. 多発筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺疾患 (PM/DM-ILD) は急性型と慢性型に大別できる [3]. 急性型の多発筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺疾患はしばしば急速に進行して治療抵抗性であり致死的な転帰に至る [3].

多発筋炎および皮膚筋炎はまた, 筋炎特異的抗体 (myositis-specific antibodies, MSAs) と呼ばれる, 多発筋炎/皮膚筋炎に特異的な血清中の複数の自己抗体によっても特徴づけられる [4]. 抗 CADM-140 抗体は 2005 年に佐藤らによって臨床的な筋炎を伴わない皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis, C-ADM) の患者血清において同定された筋炎特異的抗体である [5]. 抗 CADM-140 抗体 interferon (IFN) induced with helicase C domain protein 1/melanoma differentiation-associated gene 5 (IFIH1/MDA5) を認識し [6], それゆえ抗 MDA5 抗体とも呼ばれる [7]. 抗 CADM-140 抗体は皮膚筋炎に特異的で急性型の皮膚筋炎関連間質性肺疾患と関連する [6, 7]. これらの結果から予測されるように, 抗 CADM-140 抗体は抗 aminoacyl-tRNA synthetase (ARS) 抗体と比較して, 皮膚筋炎関連間質性肺疾患患者において予後不良と関連することが報告されている [7]. 他方, 急性型と慢性型の皮膚筋炎関連間質性肺疾患は異なる画像所見を呈することが示されている [3]. そこで我々は皮膚筋炎関連間質性肺疾患患者において抗 CADM-140 抗体の有無は画像所見および生命予後と関連する, との仮説を立てた.

本研究の目的は抗 CADM-140 抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺疾患の臨床像および高分解能 CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 画像の特徴を明らかにすることである. 我々は皮膚筋炎関連間質性肺疾患において抗 CADM-140 抗体陽性例と陰性例の臨床像および HRCT 画像の特徴を比較し, 抗 CADM-140 抗体と HRCT パターンおよび生命予後の関連を検討した.

方 法

患者

対象は 2005-2009 年に京都大学医学部附属病院で皮膚筋炎と診断された全患者である. 皮膚筋炎は Bohan & Peter の診断基準を用いて診断した [8]. 臨床的な筋炎を伴わない皮膚筋炎 (C-ADM) は, 既報に従って, 患者が皮膚筋炎に特徴的な皮疹を有しながら筋症状を有さない, もしくは乏しく, かつ血清クレアチニン・キナーゼ (creatinine kinase, CK) 値が経過を通じて 300 IU/L 未満であるときに診断した [5, 6]. 活動性のある悪性新生物や他の結合組織病 (connective tissue disease, CTD) を合併している症例や当院への紹介前にコルチコステロイドの全身投与や免疫抑制剤で加療されていた症例は除外した. これらの条件を満たした皮膚筋炎 32 例のうち, HRCT に基づいて 25 例 (78.1%) で間質性肺疾患が確認された. 急性型および亜急性型は症状出現もしくは治療開始からそれぞれ 1 月間以内および 1-3 月間のうちに呼吸不全を生じたものとした.

全患者から血液検体採取に先立って書類によるインフォームド・コンセントを得た. 本研究は京都大学医学部附属病院医の倫理委員会ですみ承認を得た.

臨床像の評価

臨床情報は診療録から後方視的に収集した. 全患者は治療前に少なくとも 2 名のリウマチ医によって評価されており, 初診時に血液検査をされていた. 大半の患者は治療前に標準化された手法による呼吸機能検査もされており [9], 動脈血液ガス分析も行われていた. 呼吸機能検査の予測値は既報の日本人成人における予測式から求めた [10].

筋炎特異抗体の測定

血清検体は免疫抑制治療に先立ち初診時に採取した. 筋炎特異抗体の有無は既報のとおり, 抗 ARS 抗体に関しては RNA 免疫沈降法 (RNA-immunoprecipitation, RNA-IPP), 抗 CADM-140 抗体に関しては蛋白免疫沈降法 (protein-immunoprecipitation, P-IPP) を用いて測定した [6]. 患者を抗 CADM-140 抗体の有無により, 抗 CADM-140 抗体陽性群と陰性群に分類