

した。

HRCT撮影プロトコール

薄層スライス (thin-section) CT画像はマルチスライス CT スキャナー (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) を用いて撮影した。7mm厚の連続画像と2mm厚のHRCT画像を再構成し読影した。

HRCTの評価

全患者は治療前に胸部HRCTを撮影しており、HRCT画像は3名の医師 (TK, THおよびKT, 経験年齢はそれぞれ15, 12, 10年) が臨床情報なしで読影した。読影者間の見解の相違は合議により解決した。

HRCT画像はスリガラス影, 浸潤影, 小葉内網状影, 小葉間隔壁肥厚, 非隔壁性線状・板状影, 小粒状影, 蜂巣肺, 気腫性変化, 牽引性気管支拡張および肺葉容量減少の有無を評価した。縦隔リンパ節腫脹, 胸水の有無および異常所見の片側性・両側性も評価した。HRCT所見はthe Nomenclature Committee of the Fleischner Societyの用語に従って評価した[11]。非隔壁性線状・板状影は軟部組織のCT濃度を有する線状影のうち, 小葉間隔壁や気管支血管束とは異なるものと定義し, 胸膜下弓状線状影 (subpleural curvilinear lines) や胸膜下帯状影を含むものとした[12]。

HRCT全画像を読影する過程で, 我々は各症例の全体的な特徴をCT主所見とその頭尾方向と軸方向の分布 (craniocaudal and axial distributions) に基づいたHRCT画像所見として整理できることに気付いた。CT主所見はスリガラス影, 浸潤影, 網状影 (小葉内網状影, 小葉間隔壁肥厚, 非隔壁性線状・板状影) のなかから1つを選び, その主所見の頭尾方向の分布は上肺優位, 下肺優位, びまん性の分布, ランダムな分布の4つに分類した。主所見が下肺静脈よりも上の肺野に優位であるものを上肺優位の分布, 下肺静脈よりも下の肺野に優位であるものを下肺優位の分布と定義し, 全肺野に広がっていればびまん性の分布, 分布に規則性がなければランダムな分布とした。軸方向の分布は, 主所見が気管支や血管に沿っていれば傍気管支血管束性, 肺野の外側1/3に優位であれば末梢性, 全肺野に広がっていれば

びまん性, 規則性がなければランダムな分布と分類した。これらに基づき, 各症例のHRCT画像所見を「下肺優位かつ末梢性のスリガラス影」のように「頭尾方向および軸方向の分布とCT主所見」の形式で記載した。

統計学的処理

統計解析はJMP® version 6 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いて行った。定量的なデータの変動は標準偏差を用いて表記し, $P < 0.05$ を統計学的有意とした。群間比較はフィッシャーの正確検定, カイ2乗検定もしくはマン・ホイットニーのU検定を用いて行い, 累積生存率はカプラン・マイヤー法とログランク検定を用いて推定した。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。

結 果

初診時の臨床像

抗CADM-140抗体陽性群と陰性群の患者背景と臨床所見は表1に示したとおりである。抗CADM-140抗体陽性群では発熱 (38.0°C 以上) と食思不振をより高頻度に認めた。2群間で皮膚症状および筋症状に有意な違いはなく, C-ADMの頻度にも有意な差はなかった (50.0% vs. 30.8% , $P = 0.43$)。急性型間質性肺疾患は陽性群の25%, 陰性群の0%で診断されたほか ($P = 0.10$), 急性型と亜急性型を併せると陽性群の41.7%, 陰性群の7.7%に相当した ($P = 0.07$)。血液検査と呼吸機能検査の結果は表2に示した。治療前の白血球数, 血小板数, クレアチニン・キナーゼ, アルドラーゼは抗CADM-140抗体陽性群で有意に低値であった。治療前のフェリチンと経過中のフェリチンの最高値は抗CADM-140抗体陽性群で有意に高かった。抗CADM-140抗体陰性群では10例 (76.9%) が抗ARS抗体陽性であり, その内訳は抗EJ抗体3例, 抗PL-7抗体3例, 抗Jo-1抗体2例, 抗OJ抗体1例, 抗PL-12抗体1例であった。表2に示したように抗CADM-140抗体陽性群と陰性群で動脈血液ガス分析および呼吸機能検査に有意な差はなかった。いずれの群でも外科的肺生検を施行された症例はなかった。

表1. 患者背景と初診時の臨床所見

	Anti-CADM-140 (+) (n = 12)	Anti-CADM-140 (-) (n = 13)	P
Sex, male/female	4 / 8	4 / 9	>0.99
Smoking	0 (0.0%)	6 (46.2%)	0.01
Age (years)	53.5 ± 9.4	52.7 ± 7.7	>0.99
Fever ≥38.0° C	10 (83.3%)	3 (23.1%)	<0.01
Appetite loss	5 (41.7%)	0 (0.0%)	0.01
MRC	1.3 ± 0.7	1.6 ± 1.0	0.45
Myalgia	5 (41.7%)	4 (30.8%)	0.69
Muscle weakness [§]	9 (75.0%)	7 (53.8%)	0.41
Gottron's sign	10 (83.3%)	7 (53.8%)	0.20
Heliotrope rash	3 (25.0%)	3 (23.1%)	>0.99
C-ADM at diagnosis	6 (50.0%)	4 (30.8%)	0.43
Acute ILD [†]	3 (25.0%)	0 (0.0%)	0.10
Acute or subacute ILD [‡]	5 (41.7%)	1 (7.7%)	0.07

All values are number (percentage) or mean ± standard deviation.

*≥6 月間で 6 kg 以上

§ 自覚症状または神経学的診察での所見による

† 症状出現もしくは治療開始から 1 月間以内に呼吸不全を発症

‡ 症状出現もしくは治療開始から 1-3 月間のうちに呼吸不全を発症

Abbreviations: anti-CADM-140, anti-CADM-140 antibody; MRC, Medical Research Council dyspnea scale; C-ADM, clinically amyopathic dermatomyositis; ILD, interstitial lung disease

表2. 診断時の血液検査および呼吸機能検査の結果

	Anti-CADM-140 (+) (n = 12)			Anti-CADM-140 (-) (n = 13)			P
Laboratory tests							
WBC (/mm ³)	5140 ± 1390	(n = 12)	8860 ± 2940	(n = 13)	<0.01		
Plt (× 10 ⁴ /mm ³)	19.8 ± 7.09	(n = 12)	29.9 ± 9.38	(n = 13)	<0.01		
ESR (mm/hr)	41.8 ± 19.5	(n = 12)	40.7 ± 31.1	(n = 13)	0.64		
CRP (mg/dL)	1.03 ± 0.84	(n = 12)	1.52 ± 1.76	(n = 13)	0.81		
LDH (IU/L)	423.2 ± 199.4	(n = 12)	429.2 ± 161.7	(n = 13)	0.96		
CK (IU/L)	261.3 ± 314.6	(n = 12)	1348.8 ± 1707.0	(n = 13)	<0.01		
Aldolase (IU/L)	9.0 ± 4.4	(n = 12)	25.1 ± 26.5	(n = 13)	0.03		
Ferritin (ng/mL)	1267.6 ± 2077.3	(n = 10)	196.7 ± 252.0	(n = 10)	0.01		
Maximal ferritin* (ng/mL)	3035.7 ± 5253.2	(n = 10)	1575.2 ± 4117.5	(n = 10)	0.04		
KL-6 (U/mL)	511.8 ± 162.3	(n = 12)	907.2 ± 750.4	(n = 12)	0.32		
SP-D (ng/mL)	44.0 ± 20.0	(n = 8)	154.1 ± 119.4	(n = 8)	<0.01		
Anti ARS antibodies	0 (0.0%)		10 (76.9%)		<0.01		
Arterial gas analysis while breathing ambient air							
PaO ₂ (Torr)	78.9 ± 13.2	(n = 11)	82.5 ± 16.4	(n = 10)	0.89		
PaCO ₂ (Torr)	40.8 ± 14.3	(n = 11)	38.6 ± 5.7	(n = 10)	0.70		
Pulmonary function tests							
%FVC (%)	86.8 ± 14.8	(n = 9)	87.3 ± 19.4	(n = 12)	0.86		
%FEV ₁ (%)	82.7 ± 11.4	(n = 9)	82.7 ± 16.1	(n = 12)	0.89		
FEV ₁ /FVC (%)	82.4 ± 8.3	(n = 9)	80.2 ± 9.6	(n = 12)	0.78		
%DLco (%)	53.3 ± 12.7	(n = 5)	56.1 ± 14.0	(n = 11)	0.69		

データは中央値 ± 標準偏差(症例数)もしくはは症例数(パーセンテージ)で表記。

*全経過での最高値

Abbreviations: WBC, white blood cell; Plt, platelet; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; CK, creatine kinase; SP-D, surfactant protein-D; ARS, aminoacyl-tRNA synthetase; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; PaCO₂, arterial partial pressure of carbon dioxide; %VC, the percentage of the predicted vital capacity; %FVC, the percentage of the predicted forced vital capacity; %FEV₁, the percentage of the predicted forced expiratory volume in one second; FEV₁/FVC, the ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity; %DLco, the percentage of the predicted diffusion capacity for carbon monoxide

表3. 抗CADM-140抗体陽性群と陰性群のHRCT所見

	Anti-CADM-140 (+) (n = 12)		Anti-CADM-140 (-) (n = 13)		P
Ground glass attenuation	10	(83.3%)	13	(100.0%)	0.22
Consolidation	7	(58.3%)	6	(46.2%)	0.70
Substantial micronodules	1	(8.3%)	1	(7.7%)	>0.99
Intralobular reticular opacities	0	(0.0%)	11	(84.6%)	<0.01
Interlobular septal thickening	8	(66.7%)	6	(46.2%)	0.43
Nonseptal linear or plate-like opacities	10	(83.3%)	7	(53.8%)	0.20
Emphysema/cysts	0	(0.0%)	2	(15.4%)	0.48
Honeycombing	0	(0.0%)	0	(0.0%)	N.A.
Peribronchial thickening	0	(0.0%)	0	(0.0%)	N.A.
Traction bronchiectasis	0	(0.0%)	3	(23.1%)	0.22
Lobular volume loss	5	(41.7%)	7	(53.8%)	0.70
Mediastinal lymphadenopathy	1	(8.3%)	4	(30.8%)	0.32
Pleural effusion	0	(0.0%)	3	(23.1%)	0.22
Unilateral abnormalities	2	(16.7%)	1	(7.7%)	0.59
Major HRCT pattern					
Lower consolidation/GGA	6	(50.0%)	2	(15.4%)	
Lower reticulation	0	(0.0%)	9	(69.2%)	<0.01
Random GGA	4	(33.3%)	0	(0.0%)	
Others	2	(16.7%)	2	(15.4%)	

データは症例数(パーセンテージ)。

Abbreviations: N.A., not available; GGA, ground-glass attenuation

HRCTの評価

HRCT所見は表3に示した。抗CADM-140抗体陽性群に共通した所見はスリガラス影(83.3%)、非隔壁性線状・板状影(83.3%)、小葉間隔壁肥厚(66.7%)であり、抗CADM-140抗体陰性群ではスリガラス影(100.0%)、小葉内網状影(84.6%)、非隔壁性線状・板状影(53.8%)および肺葉容積減少(53.8%)であった。HRCT所見のうち、小葉内網状影は2群間で有意な違いが見られた(抗CADM-140抗体陽性群0% vs. 陰性群84.6%, $P < 0.01$)。

次に我々は各症例のHRCT画像所見をCT主所見とその頭尾方向および軸方向の分布に基づいて記載した。画像所見はさらに4つのカテゴリーに分類可能であった。すなわち下肺有意の末梢性もしくは傍気管支血管束性浸潤影もしくはスリガラス影(下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン)、下肺優位の末梢性もしくは傍気管支血管束性網状影(下肺優位の網状影パターン)、ランダムな末梢性スリガラ

ス影もしくは浸潤影(ランダムなスリガラス影パターン)、その他であった。下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンは、胸膜下もしくは気管支血管束に沿って分布する非区域性の浸潤影もしくはスリガラス影を特徴とした(図1・2)。下肺優位の網状影パターンは比較的均一な分布を示し、胸膜直下ではむしろ陰影が乏しい、すなわち胸膜直下をspareする症例も含まれた(図3)。ランダムなスリガラス影パターンでは小スリガラス影がまだら状に分布し、浸潤影は見られなかった(図4)。その他に含まれた症例の画像所見は、抗CADM-140抗体陽性群では上肺優位のびまん性スリガラス影が1例、頭尾方向、軸方向ともにびまん性に広がるスリガラス影が1例、陰性群では下肺優位のびまん性スリガラス影が1例、頭尾方向はびまん性に広がる末梢性スリガラス影が1例であった。

HRCT画像所見は抗CADM-140抗体陽性群と陰性群で有意に異なった($P < 0.01$)。すなわち、抗

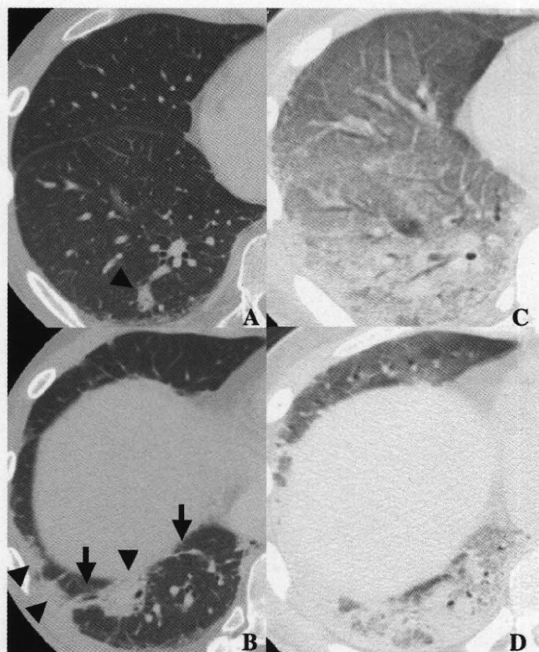


図1. 抗CADM-140抗体陽性の44歳男性のHRCT画像：下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン。

A・B: 診断時には末梢性および傍気管血管束性浸潤影を認めた(矢印頭). 小葉間隔壁肥厚と非隔壁性線状・板状影も見られた(矢印). C・D: 6週間の治療にかかわらず, 重篤な呼吸不全を生じ, 人工呼吸管理を要した. 気管支透亮像を伴うびまん性のスリガラス影と浸潤影が全肺野に広がった. この時点での精査で感染症を示唆する所見はなかった. 患者は1週間後に呼吸不全死した.

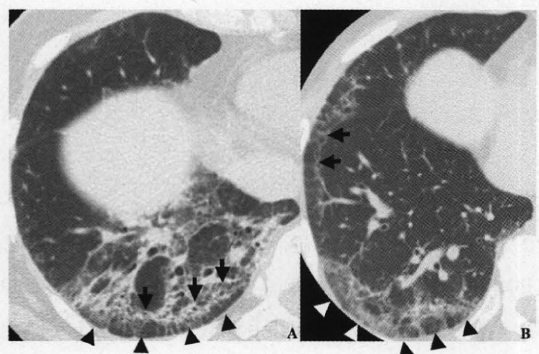


図3. 下肺優位の網状影パターン。

A: 抗CADM-140抗体陰性(抗PL-7抗体陽性)の47歳女性. 末梢性だが胸膜直下を spare する小葉内網状影が主たる所見であった(矢印頭). スリガラス影, 小葉間隔壁肥厚, 非隔壁性線状・板状影, 牽引性気管支拡張(矢印)も見られた. 患者は診断後6年間生存していた. B: 抗CADM-140抗体陰性(抗Jo-1抗体陽性)の52歳女性. 末梢性だが胸膜直下を spare する小葉内網状影が主たる所見であった(矢印頭). 小葉間隔壁肥厚と非隔壁性線状・板状影も顕著であった(矢印). 患者は診断後6年間生存していた.

CADM-140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%)であり, 陰性群では下肺優位の網状影パターン(69.2%)であった. 抗CADM-140抗体陰性群の抗ARS抗体陽性例10例のうち, 6

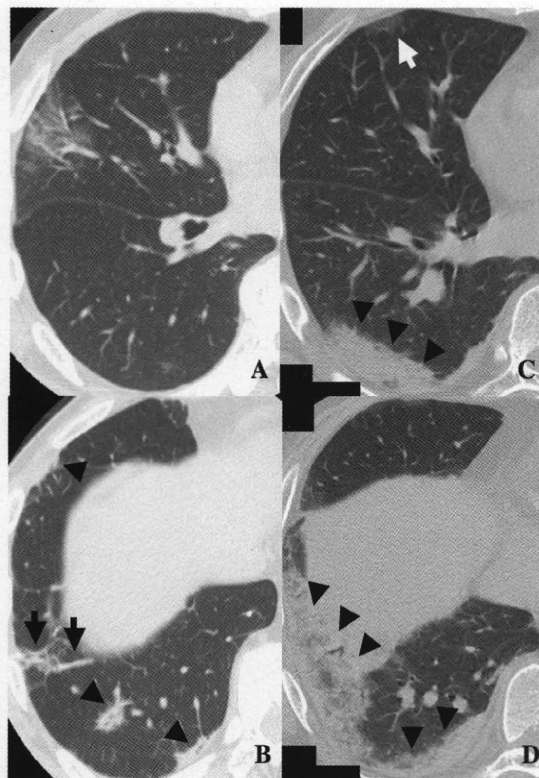


図2. A・B: 抗CADM-140抗体陽性の51歳男性のHRCT画像：下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン。

A: 診断時には胸膜下の非区域性スリガラス影を認めた. B: 末梢性および傍気管血管束性浸潤影(矢印頭), 小葉間隔壁肥厚と非隔壁性線状・板状影(矢印)も見られた.

C・D: 抗CADM-140抗体陽性の60歳男性のHRCT画像：下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン. 気管支透亮像を伴う胸膜下の非区域性浸潤影を認めた(矢印頭). 胸膜下の非区域性スリガラス影も見られた(矢印).

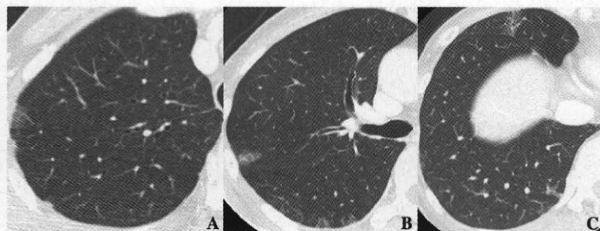


図4. 抗CADM-140抗体陽性の56歳女性のHRCT画像：ランダムなスリガラス影パターン. 限局性の小スリガラス影がまだら状に分布しており, 浸潤影は見られなかった. 患者は診断後4年間生存していた.

例(60.0%)が下肺優位の網状影パターン, 2例(20.0%)が下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンであった. 抗CADM-140抗体と抗ARS抗体がともに陰性の3例は下肺優位の網状影パターンを示した.

表4. 治療と転帰

	Anti-CADM-140 (+) (n = 12)		Anti-CADM-140 (-) (n = 13)		P
Treatment					
Corticosteroid	12	(100.0%)	13	(100.0%)	>0.99
Initial dose (mg/day at PSL)	343.8 ±	546.7	145.0 ±	332.2	0.53
Maximal dose (mg/day at PSL)	645.0 ±	632.0	328.8 ±	525.2	0.74
mPSL pulse therapy*	6	(50.0%)	3	(23.1%)	0.23
Immunosuppressive agents	10	(83.3%)	9	(69.2%)	0.66
Cyclosporin A	9	(75.0%)	6	(46.2%)	0.43
Cyclophosphamide	7	(58.3%)	1	(7.7%)	0.01
Tacrolimus	2	(16.7%)	0	(0.0%)	0.22
Plasma exchange	2	(16.7%)	0	(0.0%)	0.22
IVIg	3	(25.0%)	0	(0.0%)	0.10
Mechanical Ventilation	5	(41.7%)	0	(0.0%)	0.01
Outcome					
Duration of follow-up [§] (days)	109.5	(41-1237)	791	(196-1617)	
Dead/Alive	7 /	5	0 /	13	

治療に関するデータは症例数(パーセンテージ)。経過観察期間は中央値(範囲)で表記。

*メチルプレドニゾロン 1g×3日間

§リウマチ医による皮膚筋炎の診断からの経過観察期間

Abbreviations: PSL, prednisolone; mPSL, methylprednisolone; IVIG, intravenous immunoglobulin

治療と転帰

治療と転帰は表4にまとめた。全症例でコルチコステロイド治療がなされており、免疫抑制剤は抗CADM-140抗体陽性群の83.3%、陰性群の69.2%で用いられていた(P = 0.42)。両群においてシクロスポリンA(CsA)が最も高頻度で用いられており、シクロフォスファミド(CYC)と人工呼吸管理は経過不良のために陽性群でより多く用いられていた。

診断時からの経過観察期間の中央値は588日(41-1617日)であった。抗CADM-140抗体陽性の12例のうち、7例が死亡し5例が生存していたが、抗CADM-140抗体陰性の13例は、抗ARS抗体陽性の10例も含めて全例生存していた。抗CADM-140陽性群の7例の死亡例のうち、5例は初期治療に抵抗性を示し、進行性の間質性肺疾患で死亡した。他の2例は数ヶ月間病勢が良好にコントロールされた後に死亡した。1例はPneumocystis jiroveci肺炎および敗血症で死亡しており、もう1例は感染症を伴わない間質性肺疾患の急性増悪で死亡した。死亡した7

例全例でコルチコステロイドとシクロスポリンAが用いられており、6例ではシクロフォスファミドも用いられていた。

Kaplan-Meier法を用いた生存分析では、抗CADM-140抗体陽性群と陰性群で生命予後に有意な違いを認めたが(P<0.01, 図5A)、C-ADM症例と非C-ADM症例では生命予後に有意な差はなかった(P = 0.31, 図5B)。

抗CADM-140抗体陽性の死亡例7例のHRCT画像所見は、4例が下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン、2例がランダムなスリガラス影パターン(Pneumocystis jiroveci肺炎および敗血症で死亡した1例を含む)、1例が頭尾方向および軸方向ともにびまん性に広がるスリガラス影(パターン分類ではその他)であった。対象症例全25例において、下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンまたはランダムなスリガラス影パターンは、下肺優位の網状影パターンおよびその他と比較して、予後不良と有意に相関した(P = 0.04, 図5C)。

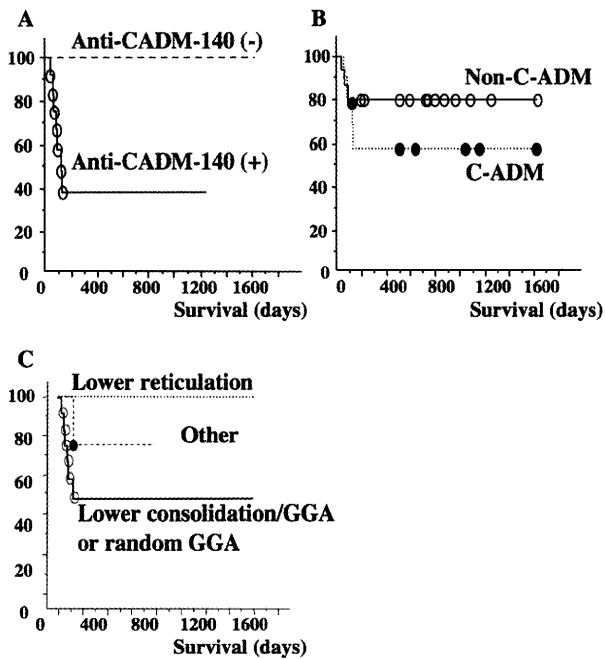


図5. カプラン・マイヤー法を用いた生存分析。

A: 抗CADM-140抗体陽性群は陰性群に比べて有意に予後が不良であった($P < 0.01$)。

B: 臨床的な筋炎を伴わない皮膚筋炎(clinically amyopathic dermatomyositis, C-ADM)の診断基準を満たす群(C-ADM group)と満たさない群(non-C-ADM group)で予後に有意な違いはなかった($P = 0.31$)。

C: 下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンもしくはランダムなスリガラス影パターンを呈する症例は、下肺優位の網状影パターンおよびその他のパターンを呈する症例に比べて、有意に予後が不良であった($P = 0.04$)。

考 察

我々は皮膚筋炎関連間質性肺疾患において、抗CADM-140抗体陽性例の画像所見と生命予後が陰性例とは有意に異なることを示した。我々は同時にHRCTの画像パターンが皮膚筋炎関連間質性肺疾患の生命予後と有意に相関することも示した。

CT主所見とその分布という形で記載したHRCTパターンは、抗CADM-140抗体陽性群と陰性群で有意に異なった。陽性群では下肺優位の浸潤影・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が大半を占めたのに対して、陰性群では下肺優位の網状影パターンがむしろ高頻度で見られた。下肺優位の網状影パターンは特発性非特異の間質性肺炎(idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)[13-15], および病理学的にNSIPパターンが確認された皮膚筋炎/多発筋炎関連間質性肺疾患の画像所見に一致する[16]。具体的には網状影, スリガラス影, 肺葉容積減少, 下肺優位, 蜂巣肺はわずか

もしくは見られない, といった点である。本研究の抗CADM-140抗体陰性群の半数以上(69.2%, 抗ARS抗体陽性例6例を含む)がこのパターンを取り, 病理学的にはNSIPパターンであることが示唆される。他方, 下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンは解釈がより難しい。下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンは器質化肺炎(organized pneumonia, OP)[14, 17], もしくは限局したびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage, DAD)を示唆するとも考えられる[14, 17-19]。このパターンの症例の致死率は50.0% (4/8例が死亡)と高く, DADの頻度が高いことが示唆されるが, 本研究では画像所見と病理所見の照合(radiopathological correlation)はされていない。実際, Kangらは皮膚筋炎関連間質性肺疾患において, 大半の症例でHRCT所見がOPパターンを呈するにもかかわらず, 病理学的にはDADパターン, 通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)パターンおよびNSIPパターンが確認されたことを報告している[20]。ランダムなスリガラス影パターンでは, ほとんどの病変が微小過ぎて病理像を推定することが困難であった。

異なるHRCTパターンは同時に異なる予後とも相関していた。HRCTパターンによる生命予後の違いは病理パターンの違いのほか, 特定の筋炎特異抗体の有無, 特に抗CADM-140抗体と抗ARS抗体の有無を反映しているのかもしれない。抗CADM-140抗体陰性群において, HRCTパターンと生命予後は抗ARS抗体陽性例と陰性例で変わりなかった。すなわち下肺優位の網状影パターンが優位であり(抗ARS抗体陽性例の60.0% および陰性例の40.0%), 全例が生存していた。これらの結果によれば, 抗ARS抗体よりも抗CADM-140抗体のほうが皮膚筋炎関連間質性肺疾患のHRCTパターンと生命予後により大きな影響を与えるのかもしれない。

生存分析の結果, C-ADMの臨床診断よりもむしろ抗CADM-140抗体の有無が皮膚筋炎関連間質性肺疾患の有意な予後因子であることが明らかになった。Gonoらは, 抗CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎関連間質性肺疾患が抗ARS抗体陽性例に比べて, 生命予後が有意に不良であることを報告している[7]。本研究は抗CADM-140抗体および抗ARS抗体ともに陰性の3例を含んでおり, 死亡例はすべて抗CADM-140抗体陽性であった。本研究における臨床

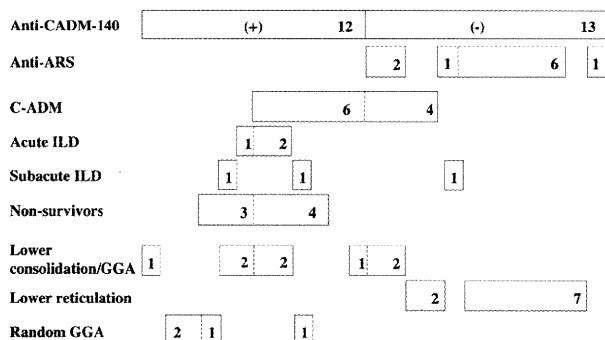


図6. 抗CADM-140抗体, 抗aminoacyl-tRNA synthetase (ARS)抗体, 臨床的な筋炎を伴わない皮膚筋炎(clinically amyopathic dermatomyositis, C-ADM), 臨床所見およびHRCT画像所見の関係。

亜型とHRCTパターンとの関係は図6に示したとおりである。同定と命名の経緯にもかかわらず、抗CADM-140抗体陽性群の半数はC-ADMの診断基準を満たさなかった。このような抗CADM-140抗体とC-ADMの臨床診断の乖離はGonoらによっても示唆されている[7]。全身症状が強いこと、血清筋逸脱酵素の上昇が軽度であること、血清フェリチン高値は抗CADM-140抗体陽性例の特徴ではあるが、軽度の筋炎はあってもよい。生命予後の違いと特徴的なHRCTパターンに鑑みると、C-ADMの臨床診断よりもむしろ抗CADM-140抗体の有無による亜型分類の方がより有用かもしれない。

抗CADM-140抗体陽性群の高い致死率は、コルチコステロイドと免疫抑制剤(おもにシクロスポリンAおよびシクロフォスファミド)を併用する原稿の治療を超える新たな治療の必要性を示唆している。他方、抗CADM-140抗体陽性例の約半数(41.7%)が現行の治療で生存していた。最近の研究では、抗CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎関連間質性肺疾患において、血清フェリチン値の予後予測因子としての意義が報告されているが、症例数が比較的限られた研究であった[7]。従って、CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎関連間質性肺疾患における予後因子は、HRCT画像所見も含めて、より大きな患者群で明らかにする必要がある。加えて、皮膚筋炎関連間質性肺炎全体の中で、抗CADM-140抗体とHRCTパターンの生命予後への影響を比較する必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に単一施設での小規模研究である。第二にHRCT画像の経時的な変化が評価されていない。これは治療開始後のHRCT撮影が症例によってまちまちな時期にされて

いるため。治療によるHRCT画像所見の変化とその予後因子としての意義は、前向き研究で検討する必要がある。第三に画像所見と病理所見の照合(radiopathological correlation)がなされていない。しかし、皮膚筋炎関連間質性肺疾患もしくは膠原病関連間質性肺疾患における病理診断や外科的肺生検の意義は明らかにされていない[21, 22]。さらに、ときに外科的肺生検は特発性肺線維症や他の間質性肺疾患において急性増悪を誘発する恐れがある[23-25]。

これらの限界はあるものの、我々は抗CADM-140抗体陽性の皮膚筋炎関連間質性肺疾患が予後不良であり、下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターンとランダムなスリガラス影パターンがその画像的な特徴であることを示した。これらのパターンは、皮膚筋炎関連間質性肺炎全体の中で、下肺優位の網状影パターンと比べて、予後不良であった。抗CADM-140抗体の有無とHRCT画像所見は、皮膚筋炎関連間質性肺炎の予後予測において、ともに有用である。

参考文献

- 1) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7): 1182-1185.
- 2) Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(6): 701-706.
- 3) Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, Colby TV. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med* 2007; 101(8): 1761-1769.
- 4) Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(6): 607-612.
- 5) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1571-

- 1576.
- 6) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(3): 433-440.
 - 7) Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, Masuda I, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010.
 - 8) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(7): 344-347.
 - 9) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-338.
 - 10) The Committee of Pulmonary Physiology JRS. Guidelines for Pulmonary Function Tests: Spirometry, Flow-Volume Curve, Diffusion Capacity of the Lung. The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2004.
 - 11) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246(3): 697-722.
 - 12) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Muller NL. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(4): 433-439.
 - 13) Johkoh T, Muller NL, Colby TV, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Kinoshita M, Arakawa H, Yamada H, Suga M, Ando M, Koyama M, Nakamura H. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* 2002; 225(1): 199-204.
 - 14) Lynch DA, Travis WD, Muller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King TE, Jr. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236(1): 10-21.
 - 15) Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, Brown KK, Chung MP, Cordier JF, 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(12): 1338-1347.
 - 16) Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, Nakajima Y, Takeda A, Fukushima Y, Fujioka M. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003; 123(4): 1096-1103.
 - 17) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1010-1019.
 - 18) Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238(1): 321-329.
 - 19) Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, Ando M, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211(3): 859-863.
 - 20) Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, Song YW. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(10): 1282-1286.

- 21) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6): 632-638.
- 22) 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; 165(2): 277-304.
- 23) Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, Hashizume H, Naito T, Hashimoto D, Takehara Y, Inui N, Nakamura H, Colby TV, Chida K. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009; 103(6): 846-853.
- 24) Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100(10): 1753-1759.
- 25) Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Jang SJ, Colby TV. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132(1): 214-220.

特発性間質性肺炎症例における MPO-ANCA 陽性症例の 臨床的検討

千田 金吾* 貝田 勇介 河野 雅人 榎本 紀之
乾 直輝 中村祐太郎 須田 隆文

ANCA (抗好中球細胞質抗体 ; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) は, 好中球細胞質の種々の成分に対する自己抗体である. 近年, 特発性間質性肺炎における ANCA 陽性例についての報告が散見されているがその数は少なく, 臨床像もいまだ明らかではない.

今回我々は, 特発性間質性肺炎症例における ANCA 陽性例の臨床像を明らかにするため, 当施設にて2000年から2009年の間に, 外科的肺生検, または臨床診断にて特発性間質性肺炎と診断した症例のうち, MPO-ANCA を測定した102症例について検討を行った. その結果 MPO-ANCA 陽性例は7例(6.9%) で既報と同様だった. 臨床診断特発性肺線維症が33例中1例(3.3%), 外科的肺生検による特発性肺線維症が48例中5例(10.4%) と, 統計学的な有意差は認めないものの外科的肺生検施行例の特発性肺線維症において頻度が高い傾向が見られた. このことから外科的肺生検が施行されるような症例, すなわち画像所見が非典型的な症例では MPO-ANCA の陽性率が高いことが示唆された.

MPO-ANCA positivity in idiopathic interstitial pneumonias

Kingo Chida, Yusuke Kaida, Masato Kono, Noriyuki Enomoto,
Naoki Inui, Yutaro Nakamura, Takafumi Suda

Second division, department of internal medicine, Hamamatsu university school of medicine

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) is an autoantibody to various elements of neutrophil cytosol. In recent years, there have been a few reports to study idiopathic interstitial pneumonia (IIP) with positive ANCA (IIP-ANCA) in a minority of cases, thus clinical characteristics of IIP-ANCA are not fully determined. We studied 102 patients of IIP with MPO-ANCA examination at our institution between 2000 and 2009. Seven cases (6.9%) had positive MPO-ANCA level, which was similar to the frequency previously reported. In surgical lung biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), MPO-ANCA positivity rate tend to be higher than in clinically diagnosed IPF (10.4% vs. 3.3%, respectively), but the difference was not statistically significant. These data suggest that patients with biopsy-proven IPF, who were performed surgical lung biopsy because of atypical radiologic findings for IPF, had higher MPO-ANCA positivity rate than those with clinically diagnosed, typical IPF.

表1 特発性間質性肺炎症例のMPO-ANCA陽性例と陰性例

	MPO-ANCA 陰性 (n=95)	MPO-ANCA 陽性 (n=7)	陽性率(%)
clinical IPF	32	1	3.3
IPF/UIP	43	5	10.4
IIP/NSIP	16	1	5.9
IIP/DIP	4	0	0

IPF; idiopathic pulmonary fibrosis, UIP; usual interstitial pneumonia, IIP; idiopathic interstitial pneumonia, NSIP; non-specific interstitial pneumonia, DIP; desquamative interstitial pneumonia

はじめに

ANCA (抗好中球細胞質抗体; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)は、その名が示すとおり好中球細胞質の種々の成分に対する自己抗体で、全身症状をともなった8例の巣状壊死性糸球体腎炎に認められたIgG型の自己抗体として、1982年にDaviesらによってはじめて報告された1)。その後、1985年にWoudeらによってWegener肉芽腫症における診断と予後予測にANCAが有用であると報告され2)、ANCAと血管炎の関連が注目されるようになった。

ANCA関連血管炎としては、Wegener肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss症候群が知られている。Wegener肉芽腫症では全身型の約9割、限局型の約6割でANCA陽性となり、そのうち8～9割はPR3-ANCAが陽性で疾患特異性が高い。顕微鏡的多発血管炎では約7割の症例でANCAが陽性になり、そのほとんどがMPO-ANCAである。Churg-Strauss症候群では約5割でANCA陽性となる。

ANCA関連血管炎では腎病変以外に肺病変をきたしやすい事が知られている。Wegener肉芽腫症は多発する結節影や空洞病変、すりガラス影など多彩な胸部画像所見を示す。Churg-Strauss症候群では末梢側に小結節影やすりガラス影、浸潤影、気管支壁肥厚を呈することが多い。顕微鏡的多発血管炎では肺胞出血が重篤で主な合併症である。こういった所見のほかに、近年では間質性肺炎合併の報告が散見さ

れるようになった。また、ANCA陽性の特発性間質性肺炎の報告もなされているが、その数は十分とはいえず、臨床像も明らかではない。今回我々は、特発性間質性肺炎症例におけるMPO-ANCA陽性例の臨床像を明らかにする目的で、検討を行った。

対象と方法

浜松医科大学医学部附属病院にて2000年から2009年の間に外科的肺生検、または臨床診断にて特発性間質性肺炎と診断された症例のうち、MPO-ANCAを測定した102例について、retrospectiveに検討を行った。これらの症例をMPO-ANCAの陰性例と陽性例に分けて、臨床像について比較検討を行った。

結 果

102例の特発性間質性肺炎の分類は、臨床診断による特発性肺線維症 (clinical IPF) が33例、外科的肺生検で確認された特発性肺線維症 (IPF/UIP) が48例、非特異性間質性肺炎 (IIP/NSIP) が17例、剥離性間質性肺炎 (IIP/DIP) が4例だった。MPO-ANCA陽性例は7例で、このうちclinical IPFが1例、IPF/UIPが5例、IIP/NSIPが1例だった(表1)。特発性間質性肺炎全体のMPO-ANCA陽性率は6.9%だった。特発性肺線維症における陽性率は7.4%で、これまでの報告と同程度だったが、clinical IPFが3.3%に対し、IPF/UIPでは10.4%と、統計学的な有意差を認めないものの、IPF/UIPでMPO-ANCAの陽性率が

浜松医科大学第二内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

表2 MPO-ANCA の陽性・陰性でみた特発性肺線維症の臨床像の比較

	MPO-ANCA 陰性 (n=75)	MPO-ANCA 陽性 (n=6)	
性別 (男/女)	69 / 6	6 / 0	N.S.
年齢 (歳)	65.6 ± 9.1	60.2 ± 8.3	N.S.
観察期間 (月)	51.4 ± 41.5	78.7 ± 52.8	N.S.
喫煙指数 (pack-year)	48.7 ± 41.9	44.8 ± 24.0	N.S.
主訴 (Xp 異常/有症状受診)	33 / 42	4 / 2	N.S.
肺外症状 (%)	4.0	0.0	N.S.
シリカの暴露歴 (%)	34.7	66.7	N.S.
LDH	240.3 ± 72.8	212.3 ± 30.3	N.S.
KL-6	1071.8 ± 721.1	1384.8 ± 585.0	N.S.
SP-D	250.8 ± 206.2	223.0 ± 62.0	N.S.
%FVC	83.0 ± 22.4	87.0 ± 22.0	N.S.
動脈血液ガス			
pH	7.421 ± 0.025	7.421 ± 0.028	N.S.
PaCO ₂	40.0 ± 3.6	41.2 ± 2.9	N.S.
PaO ₂	81.8 ± 12.5	81.7 ± 11.4	N.S.
BALF			
TCC (×10 ⁵ /mL・BALF)	10.4 ± 26.3	4.6 ± 1.4	N.S.
Lym (%)	7.4 ± 8.7	6.8 ± 6.6	N.S.
Neut (%)	3.0 ± 10.7	0.3 ± 0.5	N.S.
Eos (%)	1.0 ± 1.9	0.4 ± 0.7	N.S.
CD4/CD8 比	3.2 ± 2.7	4.3 ± 0.7	N.S.

高い傾向がみられた。また、この7例のうち2例が経過中に顕微鏡的多発血管炎を発症していた。

MPO-ANCA 陽性例が IIP/NSIP で1例、IIP/DIP では0例であったので、陽性例と陰性例の比較検討は特発性肺線維症の81例(このうち陽性例6例)を対象として行った。その臨床像の比較結果を表2に示す。既報ではMPO-ANCA 陽性例の男女差はみられていなかったが、今回の検討では陽性の6例すべてが男性だった。年齢、観察期間、喫煙指数、主訴、肺外症状の有無いずれも差を認めなかった。シリカの暴露歴については、MPO-ANCA 陰性例が34.7%

に対して陽性例は66.7%と、既報通り陽性例で頻度が高い傾向はみられたが、統計学的な有意差には至らなかった。血液、呼吸機能、動脈血液ガス、気管支肺胞洗浄液の検査所見においては、両群に差を認められなかった。

次に特発性肺線維症における生存曲線を、MPO-ANCA 陽性例と陰性例に分けて図1に示す。MPO-ANCA 陽性例では、わずかに良好な印象が持たれたが、両群に有意差は認められなかった。

最後にこれらの比較検討を、IPF/UIP の症例では、特発性肺線維症 (clinical IPF + IPF/UIP) と同様

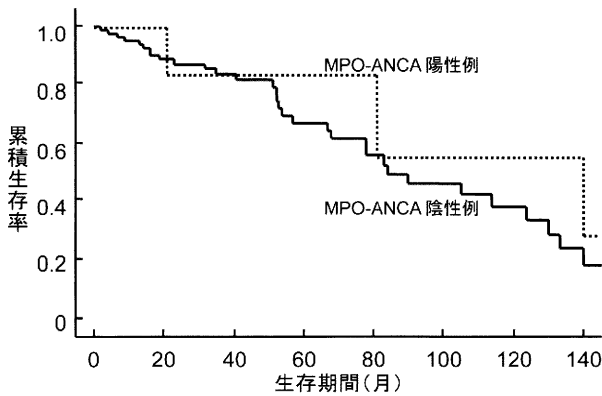


図1 MPO-ANCAの陽性例/陰性例で分けた特発性肺線維症の生存曲線

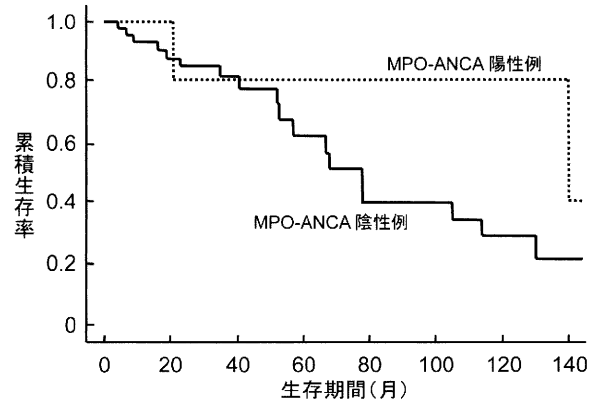


図2 MPO-ANCAの陽性例/陰性例で分けたIPF/UIPの生存曲線

に両群で差を認めることはできなかった(表3). 生存曲線においても同様で, MPO-ANCA陽性例でわずかに良好な印象であったが, 両群に有意差は認められなかった(図2).

考 察

特発性間質性肺炎を対象としたMPO-ANCAの陽性率や臨床像に関する多数例を検討した報告は少ない. 白木らは膠原病非合併の間質性肺炎69例のうち, 男性4例女性1例の計5例(7.2%)でMPO-ANCAが陽性で, このうち2例で顕微鏡的多発血管炎を発症したと報告している3). 今回の我々の検討は6.9%と既報と同様で, MPO-ANCA陽性者の血管炎発症率7例中2例と同等であった.

特発性肺線維症に注目すると, 81例中6例がMPO-ANCA陽性だったが, このうちclinical IPFは33例中1例で3.3%であったのに対し, IPF/UIPでは48例中5例で10.4%と後者で頻度が高い傾向がみられた. 蛇澤らはMPO-ANCA陽性症例の慢性間質性肺炎42例についてその病理分類を検討し, UIPパターンが36例(85.7%)と多数を占めていた事を報告している4). この中で病理所見の特徴を論じ, 水腫性線維化の存在やUIPパターンとNSIPパターンが混在するなど線維化病変が多彩であること, リンパ濾胞の過形成や, 細気管支炎, 胸膜病変の合併が多いことなどから, 特発性肺線維症と異なり膠原病肺の特徴に類似していると結論している. このことからMPO-ANCA陽性例では, 特発性肺線維症に典型的な画像所見を来たしにくいことが考えられ, 今回

の我々の検討結果は既報に矛盾しないと思われた.

MPO-ANCAと肺病変に関する多数例の報告として, 有村らは46例のMPO-ANCA陽性症例を報告している. 血管炎・膠原病及び類縁疾患が32例, 腎疾患が14例で, このうち, 肺病変は28例(男性12例, 女性16例)にみられ, 肺胞出血が11例, 間質性肺炎が20例, 両者の合併が7例にみられたと報告しており5), 明らかな男女差を認めなかった. その後, 当初は特発性間質性肺炎と診断された患者が, 数ヶ月から数年後に血管炎症状を引き起こして顕微鏡的多発血管炎と診断しなおされた症例報告がしばしばなされている6-20). 既報20例と我々が経験した2例を含めた22例を表3に示す. この22症例の性別は, 男性12例, 女性10例であった. 特発性間質性肺炎が男性に多い疾患であることを考慮すると女性に多いといえる. 特発性間質性肺炎と考えられる女性の症例でMPO-ANCAが陽性であれば, 血管炎の発症に, より注意深い経過観察を要すると考えられた.

他の臨床像としてMPO-ANCA陽性例と陰性例の間に明らかな差は認められなかった. ANCA関連血管炎, とくに顕微鏡的多発血管炎において, シリカの暴露歴に差があることが報告されている21,22). 特発性肺線維症の症例におけるシリカの暴露歴は, 表2に示す通り, MPO-ANCA陽性例で高頻度な傾向は認められたが, 有意差には至らなかった.

厚生労働省の研究班を中心に行われた多施設共同前向き研究である「MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究」(Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with

表3 間質性肺炎 (IP) が先行した顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の報告

報告年	著者	年齢/性	胸部CT所見				BALF 分画				IP 先行期間	糸球体腎炎	他の臓器障害	MPA の初期治療*	転帰
			すりガラス影	網状影	牽引性気管支拡張	蜂蜜肺	好中球	リンパ球	IP 組織型	IP への治療*					
1996	力石ら6)	52/男	両全	○	○	○				なし	7年間	○	筋炎, 多発単神経炎	S	軽快
1997	松山ら7)	72/男	両下			62% (MPA)				なし	10年間	○		S	軽快
2000	Hiromura et al. 8)	48/女	両下							なし	1年間	○		S+CPA	軽快
		70/男	両下	○						なし	4年間	○		S	軽快
		77/男	右>左	○	○					なし	5年間	○		S	軽快, 18ヵ月後死亡(感染)
2001	関川ら9)	72/女	両下						なし	6年間	○		S	4ヵ月後死亡(呼吸不全)	
2001	Manisi et al. 10)	71/女	両下	○	○				なし	10ヶ月	○		S+CPA	17ヵ月後死亡(感染)	
2001	Manisi et al. 10)	55/女	両全	○	○				なし	1年間	○		S+CPA	軽快	
2001	津島ら11)	73/男	両下			18% (IP)	12% (IP)	UIP	なし	3年2ヶ月間	○		S	4ヵ月後死亡(感染)	
2003	Eschun et al. 12)	64/男	両下	○	○				なし	3~4年間	○		S+CPA	8ヵ月後死亡(感染)	
		67/女	両下	○	○				なし	4年間	○		S+CPA	1ヵ月後死亡(IP悪化)	
2003	武田ら13)	62/男	両中下	○	○		上昇 (MPA)	NSIP	なし	5年間	×		筋炎, 多発単神経炎	S+CPA	軽快
2004	井上ら14)	72/女	両下	○	○	10% (IP)	34% (IP)	分類不能	S	10ヶ月間	○		S+CPA	軽快	
2004	有村ら15)	78/女	両中下	○	○				なし	14ヶ月間	○		S	軽快	
2004	多喜ら16)	58/女	両下	○	○				S	4年間	○		S	軽快	
2006	長谷川ら17)	72/女	両下	○	○	30% (IP)			なし	10ヶ月間	○		S	軽快	
2007	渡辺ら18)	64/女	両下	○	○	67% (MPA)	25% (MPA)	UIP	なし	6ヶ月間	○		S+CPA	軽快	
2009	岡田ら19)	69/男	両下	○	○	3% (IP)	6% (IP)	UIP	S+Csa	10ヶ月間	×		多発単神経炎	S+Csa	軽快
2010	神宮ら20)	56/男	両下	○	○			UIP	なし	12ヶ月間	○		皮膚潰瘍	S+CPA	軽快
		59/男	両下	○	○			UIP	なし	5年1ヶ月間	○		紫斑, 肺出血	S+CPA	6日後死亡(呼吸不全)
	当院①	61/男	両下	○	○	6% (IP)	3.3% (IP)	UIP	なし	13年間	○		皮膚疹	S+CPA	軽快
	当院②	76/男	両下	○	○	0.4% (IP)	12% (IP)	clinical IPF	なし	12年間	○			S	軽快, 6年7ヶ月後死亡(IP悪化)

* S; ステロイド剤, CPA; cyclophosphamide, Csa; cyclosporine A

MPO-ANCA-associated vasculitis; JMAAV) では、シクロフォスファミド間歇静注療法をうけた症例に改善例が多くみられ、特発性肺線維症との大きな相違であるとされた。このことから、特発性間質性肺炎が疑われる患者ではMPO-ANCAの測定を行い、間質性肺炎の増悪兆候を認めた場合や持続性の尿潜血などが見られた場合は、早期の治療介入を検討することが推奨された。

今回の我々の検討では、少数例の検討でもあり生存曲線は特発性肺線維症 (clinical IPF + IPF/UIP) 全体での比較も、外科的肺生検を選択された症例 (IPF/UIP) のみも、ともに差を認めなかった。MPO-ANCA陽性の特発性間質性肺炎例には血管炎の予備群が含まれていると思われ、シクロフォスファミド間歇静注療法による治療介入を考慮すべきと考えられた。

参考文献

- 1) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285: 606.
- 2) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985; 1: 425.
- 3) 白木晶, 安藤守秀, 進藤丈, ほか. 間質性肺炎における myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody の陽性率と予後の検討. *日呼会誌*. 2007; 45: 921-925.
- 4) 蛇澤晶, 倉持茂, 小倉高志, ほか. MPO-ANCA陽性症例における慢性間質性肺炎の病理. *日胸*. 2008; 67: 210-219.
- 5) 有村義宏, 蓑島忍, 田中宇一郎, ほか. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例の肺病変の検討. *リウマチ*. 1995; 35: 46.
- 6) 力石昭宏, 大曾根康夫, 亀田秀人, ほか. 間質性肺炎と壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認め、ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性であった1例. *リウマチ*. 1996; 36: 869.
- 7) 松山航, 是枝快房, 水野圭子, ほか. 経過中に抗好中球細胞質抗体陽性の半月体形成性糸球体腎炎を発症した間質性肺炎の1例. *日胸疾会誌*. 1997; 35: 555.
- 8) Hiromura K, Nojima Y, Kitahara T, et al. Four cases of anti-myeloperoxidase antibody-related rapidly progressive glomerulonephritis during the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Nephrol*. 2000; 53: 384.
- 9) 関川宗, 新保淳輔, 菅原和子, ほか. 間質性肺炎が先行したと考えられる MPO-ANCA陽性肺腎症候群の1例. *日胸*. 2001; 60: 768.
- 10) Mansi IA, Opran A, Sondhi D, et al. Microscopic polyangiitis presenting as idiopathic pulmonary fibrosis: is anti-neutrophilic cytoplasmic antibody testing indicated? *Am J Med Sci*. 2001; 321: 201.
- 11) 津島健司, 高師修治, 五野ひかり, ほか. p-ANCA陽性肺腎症候群の2剖検例. *日呼吸会誌*. 2001; 39: 250.
- 12) Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest*. 2003; 123: 297-301.
- 13) 武田由希子, 青木昭子, 辻隆, ほか. 非特異性間質性肺炎 (NSIP) が先行した顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の一例. *リウマチ*. 2003; 43: 654.
- 14) 井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, ほか. 肺病変の改善後に腎病変が悪化した, アスベスト暴露歴を有する MPO-ANCA 関連血管炎の1例. *日呼吸会誌*. 2004; 42: 496.
- 15) 有村義宏, 軽部美穂. 特発性間質性肺炎の経過中に急速進行性腎炎を生じた MPO-ANCA 関連腎炎の1例. *治療学*. 2004; 38: 466.
- 16) 多喜博文, 蓑毅峰, 篠田晃一郎, ほか. 間質性肺炎を合併し慢性経過をたどった ANCA 関連血管炎の2例. *中部リウマチ*. 2004; 35: 72.
- 17) 長谷川浩嗣, 中野秀樹, 永山雅晴. ANCA 関連血管炎症候群と肺病変. *榛原総合病院学術雑誌*. 2006; 3: 12.
- 18) 渡辺徹也, 松下晴彦, 宇治正人, ほか. 間質性肺炎が先行した顕微鏡的多発血管炎の1例. *日呼吸会誌*. 2007; 45: 615.
- 19) 岡田秀明, 望月吉郎, 中原保治, ほか. 外転

神経麻痺を併発した間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎の1例. 日呼会誌. 2009; 47: 1015-1019.

20) 外科的肺生検を施行した間質性肺炎先行型顕微鏡的多発血管炎2症例の臨床病理学的検討. 日呼会誌. 2010; 48: 274-281.

21) de Lind van Wijngaarden RAF, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic

autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3: 237-252.

22) Chen M, Kallenberg CGM. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. Autoimmun Rev. 2010; 9:A293-298.

Unclassifiable Connective Tissue Disease 関連間質性肺炎の 組織学的特徴に関する検討

田中 伴典 加島 志郎 谷口 博之* 近藤 康博
片岡 健介 林 龍二 江頭 玲子 福岡 順也*

膠原病に関連した間質性肺炎は、通常の特発性間質性肺炎とは違う臨床像を示すことが知られている。その一方、症状や検査結果が膠原病を示唆するものの診断基準を満たさない疾患群が存在し、Unclassifiable Connective Tissue Disease (UCTD)と呼ばれる。現在のところ、UCTDに関連した間質性肺炎の詳細は明らかになっていない。本研究では、UCTD関連間質性肺炎の臨床病理学的検討を行った。

外科的肺生検された8例のUCTDの基準を満たす間質性肺炎について組織学的因子について半定量的検討を行った。

UIPパターンが6例(75%)と最も多く、2例(25%)がNSIPパターンであった。UIPを示した6例のうち5例はNSIP様の部分が混在していた。胸膜肥厚は全症例で観察され、顕微鏡的蜂巢肺は6例で、胚中心を伴ったリンパ濾胞は5症例、Peribronchiolar metaplasiaは5症例、線維芽細胞巣は4症例、血管内膜の肥厚は2症例で認められた。

UCTD関連間質性肺炎ではUIPパターンにNSIP様の部分を伴うものが主体を占めた。また組織所見としては胸膜肥厚、顕微鏡的蜂巢肺、胚中心を伴うリンパ濾胞形成、Peribronchiolar metaplasiaが多くに観察された。

Histological features of Interstitial Pneumonia associated with Unclassifiable Connective Tissue Disease.

Tomonori Tanaka¹, Yukio Kashima¹, Hiroyuki Taniguchi², Yasuhiro Kondoh²,
Kensuke Kataoka², Ryuji Hayashi³, Ryoko Egashira⁴, Junya Fukuoka¹.

¹Department of Surgical Pathology, Toyama University Hospital, Toyama, Japan

²Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto, Japan

³First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama

⁴Department of Radiology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

Background: Patients with interstitial pneumonia associated with connective tissue disease (CTD) have a different clinical course for patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). However, patients with signs and symptoms suggestive of a CTD but not fulfilling the classification criteria for defined diseases are common in clinical practice. These patients are considered to have unclassifiable connective tissue disease (UCTD). To date, the clinical course of UCTD-IP remains unknown. The purpose of this study was to review cases of UCTD-IP, to determine whether UCTD-IP would have common histological features, and to validate whether UCTD-IP would be a pathologically distinct entity.

Methods: Eight cases of surgically resected interstitial lung diseases that fulfilled the criteria of UCTD were reviewed and semi-quantitatively graded histological features.

Results: Usual interstitial pneumonia (UIP) pattern (75%) was the most common histological patterns following nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern (25%). 5 of 6 cases classified as UIP pattern were considered probable UIP cases because of prominent NSIP-like areas and obscure features indicating a UIP. All cases (100%) showed pleural thickening, 6 cases (75%) had honeycomb change, 5 cases (63%) had lymphoid follicle with germinal center, 5 cases (63%) had peribronchiolar metaplasia, 4 cases (50%) had fibroblastic foci and 4 cases (50%) had intimal thickening of pulmonary artery.

Conclusions: Usual interstitial pneumonia pattern was the most predominant pattern in patients with UCTD-IP, although most of them were considered probable UIP cases because of prominent NSIP-like areas and obscure features indicating a UIP. The common pathological features associated with UCTD-IP are pleural thickening.

はじめに

膠原病に関連した間質性肺炎は、通常の特発性間質性肺炎とは違う臨床像を示すことが知られている。その一方、症状や検査結果が膠原病を示唆するものの診断基準を満たさない疾患群が存在する。実際、膠原病様の症状や検査結果を示す患者のうち、25%が関節リウマチやSLE、全身性硬化症などの膠原病の診断基準を満たさない。これらの疾患群を近年、Unclassifiable Connective Tissue Disease (UCTD) という概念でとらえることが提唱されている。これらの疾患群は1年以上観察しても膠原病の診断基準を満たさない。最近、Kinderらは、特発性間質性肺炎(IIPs)の中で、UCTDの頻度を調べ、実に37%ものIIPsがUCTDに一致することを見出した(1)。したがって、IIPsの中に、UCTD関連間質性肺炎(UCTD-IP)が混在している可能性が示唆された。また、須田らはUCTDに一致するNSIP群とUCTDに一致しないNSIP群を比較検討し、UCTDに関連したNSIPで有意に予後が良いことを報告し、IIPsとの違いを報告した(2)。それゆえ、UCTD-IPをIIPsから分けることは重要と考えられる。

本研究では、UCTD-IPをATS/ERSの組織パターンで分類し、UCTD-IPの組織学および臨床的特徴を検討した。

方 法

2006年から2010年に2施設(公立陶生病院、富山大学附属病院)で外科的肺生検された138例を検討したところ、8例がKinderらのUCTDの基準を満たした。これらの8例のうちHRCTが利用可能であった7例について、ATS/ERSの基準に基づいてHRCTでのパターン分類をおこなった。8例の外科的肺生検も同様の基準に基づいてパターン分類を行った。また組織学的所見を、線維化の程度、炎症細胞浸潤、顕微鏡的蜂巢肺、器質化、線維芽細胞巣、胚中心を伴ったリンパ濾胞、胸膜肥厚、Peribronchiolar metaplasia、反応性2型上皮、血管内膜肥厚、フィブリン析出、NSIP様の部分のそれぞれについて、半定量的に評価を行った。

結 果

8例のUCTD-IPの患者背景をTable 1.に示した。また、膠原病関連の血清マーカー、症状をTable 2.に示した。HRCTはCase 1以外は評価可能で、全例NSIPパターンを示した。

組織学的には、8症例中、6症例で、既存の正常肺と線維化がPatchyな分布を示しており、線維化は小葉辺縁に位置していた。また、線維化と正常肺の境界部には線維芽細胞巣が認められ、UIPパターン

Table 1 Laboratory data of UCTD-IP at initial presentation

Case No.	Age (years)	Sex	Duration after onset (month)	Smoking status	KL-6 (Unit/mL)	FEV 1% predicted (%)	FVC% predicted (%)	DLco, predicted (%)
1	63	M	39m	C	1360	96.4	102	62.7
2	74	F	6m	N	1157	74.4	80.0	80.8
3	56	M	12m	Ex	521	96.5	95.9	59.0
4	67	F	24m	N	1070	90.6	71.6	39.5
5	73	F	108m	N	1870	114	82.0	61.0
6	50	M	13m	Ex	2599	91.0	63.0	87.0
7	63	M	15m	Ex	1816	87.6	76.7	70.8
8	64	M	22m	N	2804	62.9	83.1	68.7

M = Male; F = Female; C = Current smoker; Ex = Ex-smoker; N = Never smoker; FEV = Forced expiratory volume; FVC = Forced vital capacity; DLco = Diffusion capacity for carbon monoxide.

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

と考えられた(Figure 1). しかしながら, UIPパターンを示した6症例中5症例では, 高度な構造破壊が認められる一方で, 比較的Diffuseな分布の線維化を示すNSIP様部分の混在を認めた(Figure 2). 8症例中, 2症例はNSIPパターンを示した. 組織所見に関しては, 胸膜の一樣な肥厚像が全症例で認められた. また, 顕微鏡的蜂巢肺は6例に, 胚中心を伴ったリンパ濾胞は5例に, Peribronchiolar metaplasiaは5症例に, 反応性2型上皮は4例に, 器質性肺炎は4例に, 血管内膜肥厚は2例に, フィブリンは2例にそれぞれ認められた. 血管炎や硝子膜は認めていない.

考 察

今回のUCTD-IPの検討では, UIPパターンが最も多く, 次いでNSIPパターンが多かった. 男女比は5:

3で, 男性が有意であった. Kinderらの報告では, UCTD-IPではNSIPが最も多く, また女性に多いとされており, 今回の結果とは異なる(1). また, 他の膠原病においても, NSIPが多いことが報告されている(3). その一方で, 関節リウマチに関連した間質性肺炎ではUIPが多いという報告もあり, その報告では, 男性の割合が多かった. 今回の検討では, 男性が多く, UIPパターンが多く含まれることとの関連も考えられ, 今後のさらなる検討が待たれる.

また, 6例のUIPの中でも5例はprobable UIPパターンであり, NSIP様の部分が認められた. Katzensteinは移植摘出肺のUIPで検討した論文の中で, 20例のUIPのうち, 5例にNSIP様の部分が認められたと報告しており, NSIP様の部分があると診断が難しくなると述べている(4). また, 最近の論文では, 膠原病関連間質性肺炎では, 蜂巢肺が目立たず, 線維芽細胞巣が目立たないことが特徴であると述べられ

Table 2 Clinical characteristics of UCTD-IP at initial presentation

Case No.	Autoantibodies (titer)	Symptoms associated with connective tissue disease
1	ANA(640), RF(640), SS-A, ESR	RP, Sicca
2	RF(103), PL-7, antiphospholipid antibody	RP, Skin Change
3	ANA(40), RF(40), ESR	Sicca
4	ANA(80)	RP
5	ANA(640)	RP, Sicca, Arthralgia
6	ANA(320), SS-A(>500)	RP, OU, Skin Change
7	Jo-1	Morning stiffness
8	RF(18), ESR	RP, GERD, Skin Change

RF = Rheumatoid factor; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; RP = Raynaud's phenomenon; Sicca = Dry mouth or dry eyes; GERD = Gastroesophageal reflux disease.

Table 3. Histological patten and histological findings.

Case No.	Histological pattern	FIP	CIP	HC	FF	OP	LY	PT	PBM	TYII	PA	AF	NL	NSIP-like area
1	probable UIP	+	++	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
2	probable UIP	+	++	+	-	-	+	++	++	+	+	-	-	+
3	definite UIP	++	-	+	+	+	-	++	+	-	++	-	+	-
4	NSIP	++	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	++
5	probable UIP	+	+	-	-	-	+	+	++	-	-	-	+	+
6	probable UIP	+	++	++	+	+	-	++	+	++	-	-	-	+
7	NSIP	++	++	+	-	-	+	+	-	-	++	-	-	++
8	probable UIP	++	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	++

FIP = Fibrotic interstitial pneumonia; CIP = Cellular interstitial pneumonia; HC = Honeycomb change; FF = Fibroblastic foci; OP = Organizing pneumonia; LY = Lymphoid follicle with germinal center; PT = Pleural thickening; PBM = Peribronchiolar metaplasia; TYII = Reactive type 2 cells; PA = Medial thickening pulmonary artery; AF = Air space fibrin; NL = Area of normal lung.

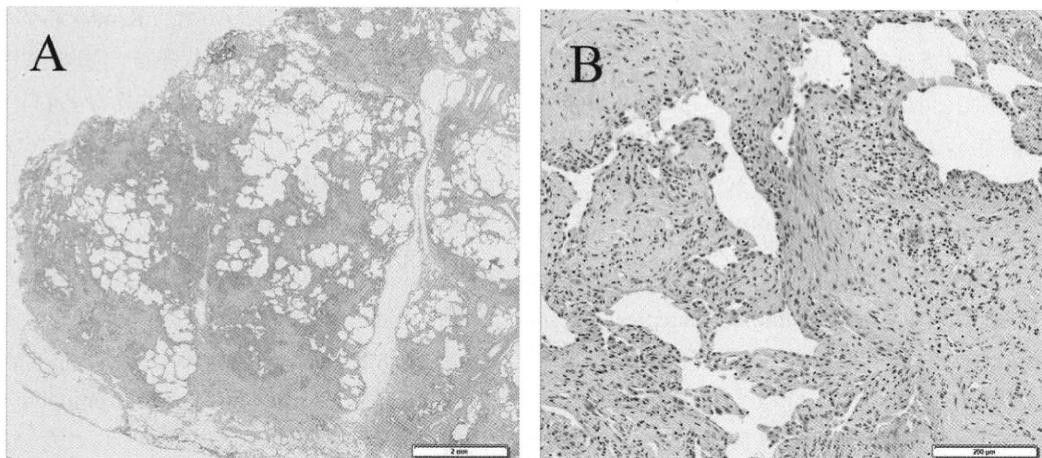


Figure 1. Case of definite usual interstitial pneumonia (UIP) pattern.

Low magnification view of case No. 2 showed patchy fibrosis with peripheral accentuation, although there are no clear honeycomb change.(A) High magnification view of the same case showed fibroblastic focus that is small and inconspicuous.(B)

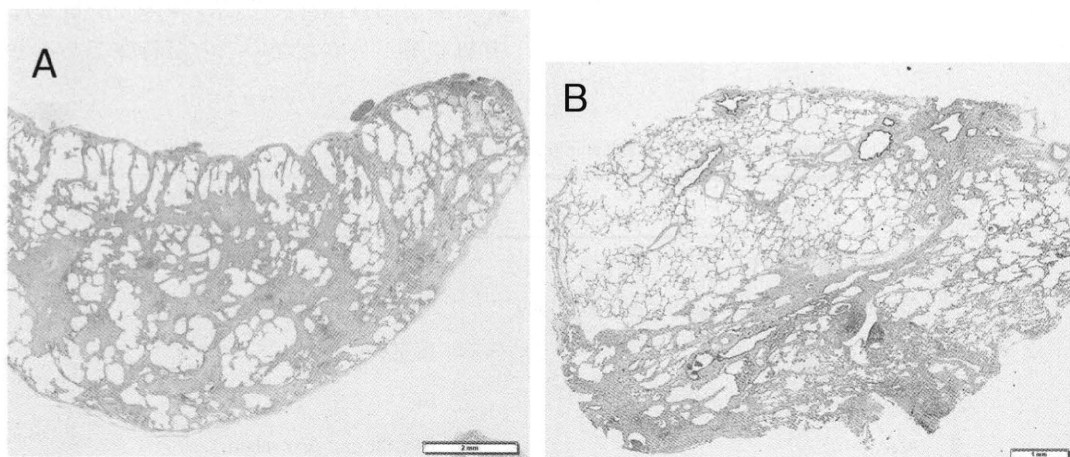


Figure 2. Case of probable usual interstitial pneumonia (UIP) pattern.

Low magnification view of case No. 5 showed mixture of nonspecific interstitial pneumonia like area with relatively sparing of subpleural area (A) and area showing UIP pattern (B).

ている(5)。実際、本研究のUIPでは、蜂巢肺も比較的目立たず、線維芽細胞巢の量も少ない。

2002年のATS/ERS classificationより、臨床的、画像的に典型的なUIP像を示すものは、外科的肺生検の適応からはずされた。そのため、以前に比して臨床的、画像的に複雑な症例が外科的肺生検の多数を占めるようになった。本症例でもHRCTを検討可能であった7症例全てにおいて、画像上NSIPパターンが疑われ、病理像との乖離が認められた。このような組織診断と画像所見の不一致もUCTD-IPの特徴と言えるかもしれない。

個々の病理所見に関しては、全例に胸膜肥厚が認

められた。胸膜肥厚は、膠原病の特徴であると報告が見られるが、IPFの64%、NSIPの84%に胸膜肥厚が見られるとの報告もあり(6)、UCTDに特徴的なものかどうかは、今後さらなる検証が必要と考えられる。

また、5例にPeribronchiolar metaplasiaが認められ、気道病変の存在が示唆された。気道病変は膠原病関連間質性肺炎に見られる所見であると報告されており(7)、PBMもまた、UCTD-IPの特徴的所見と言えるかもしれない。

8例中2例には、高度の血管内膜の肥厚が認められた。全身性硬化症などの膠原病では、肺高血圧症