

の合併は比較的多いとされる。今回の2症例は、いずれも肺高血圧症の合併は認めていないが、Follow upが必要であろうと考えられた。

また、最近 Fischer らにより、『Lung dominant CTD』という概念が提案された(8)。Lung dominant CTDとは、臨床像は膠原病様であるが、いずれも現在の膠原病の criteria を満たさない症例をカバーするように提案された暫定的な基準である。今回の症例を Lung dominant CTD の基準に当てはめると8例中6例が基準を満たしたが、残り2例は、血液検査上も、身体所見上も膠原病様であるにも関わらず、Lung dominant CTD の基準を満たさなかった。UCTD の肺病変と Lung dominant CTD のいずれが病態や治療効果をよりよく反映するかを検討する必要がある。

本検討は、回顧的研究であり、8症例と検討症例数が少ないため、今後、多数症例での検討が必要であると考えられた。

結 論

UCTD 関連間質性肺炎では、UIP パターンが多く、一部に NSIP 様の部分の混在を認めた。病理所見としては、胸膜肥厚と、顕微鏡的蜂巢肺、胚中心を有するリンパ濾胞および Peribronchiolar metaplasia が特徴であった。

参考文献

- 1) Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE, Jr. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:691-697.
- 2) Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, Imokawa S, Yasuda K, Hashizume H, Yokomura K, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (nsip) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (uctd). *Respir Med*;104:1527-1534.
- 3) Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-596.
- 4) Katzenstein AL, Zisman DA, Litzky LA, Nguyen BT, Kotloff RM. Usual interstitial pneumonia: Histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1567-1577.
- 5) Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30.
- 6) Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33.
- 7) Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, Flaherty KR, Galvin JR, Hayden D, Gochuico BR, Kazerooni EA, Martinez F, Travis WD. Peribronchiolar metaplasia: A common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: Clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:948-954.
- 8) Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A call for clarification. *Chest*;138:251-256.

膠原病肺病部会 (千田金吾)

特発性NSIPにおける肺病変優位型の膠原病 (Lung-dominant connective tissue disease) の臨床的検討

浜松医科大学第二内科 千田金吾, 須田隆文

特発性間質性肺炎 (IIP), とくに特発性NSIPの中には, 肺野病変が先行する膠原病(connective tissue disease, CTD)や, 確立した診断基準を満たさない不全型の膠原病に合併した間質性肺炎が含まれている可能性が以前より指摘されている. 最近, Fischerらによって膠原病関連の全身症状が乏しく, 肺病変が主体のLung-dominant CTDという概念が提唱された. Lung-dominant CTDは, 比較的疾患特異性の高い自己抗体が検出され, また, 組織学的にリンパ濾胞などの膠原病肺を疑わせる所見を呈するが, 病変は肺が主体であり膠原病の確立した診断基準を満たすような全身症状を伴わない膠原病と定義されている. そこで今回, 「特発性NSIPの中に, Fischerらの提唱するLung-dominant CTDの診断基準を満たす症例が実際どの程度存在するのか」, また, 「Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例は特徴的な臨床像を呈するのか」といった点を明らかにする目的で, 特発性NSIP症例を対象としてアンケート調査を行った. 特発性NSIP 86例において, Lung-dominant CTDの診断基準 (Fischerら) を満たす症例は30例 (35%)を占めていた. Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例 (LD-CTD NSIP) は, 満たさない症例 (Non-LD-CTD NSIP) と比較し, 検査所見, 肺機能, 気管支肺胞液検査所見などに違いはなかったが, 前者でレイノー症状などの膠原病関連症状の頻度が高く, 自己抗体では抗SS-A抗体などの陽性率が高かった. 今後, さらに治療反応性や予後について比較し, 特発性NSIPにおけるLung-dominant CTDの臨床的意義について検討したい.

Lung-dominant connective tissue disease in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

Kingo Chida, Takafumi Suda

The Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

It has been noted that idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), especially idiopathic nonspecific pneumonia (NSIP), include cases of occult connective tissue diseases (CTDs) that can not fulfill the established criteria of defined CTDs at the diagnosis of IIPs. With this regard, Fischer *et al.* recently proposed a novel CTD-associated disease entity, namely lung-dominant CTD (LD-CTD) which primarily showed lung disease related to CTD without its systemic involvement. According to the Fischer's criteria of LD-CTD, we examined the proportion of patients meeting the criteria (LD-CTD NSIP) in idiopathic NSIP, and described its clinical characteristics. Of 86 patients with idiopathic NSIP, 30 (35%) fulfilled the criteria of LD-CTD. Compared with patients who did not meet the criteria (Non-LD-CTD NSIP), LD-CTD NSIP patients more often presented with Raynaud's phenomena and arthralgia, and had higher positive rates for anti-SS-A and anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. No significant differences were found in patients backgrounds, laboratory data, or bronchoalveolar lavage findings. In the present study, we did not examine the response to treatment or prognosis of LD-CTD NSIP. Future studies will be required to clarify clinical significance of LD-CTD in the management of IIPs.

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIP), とくに特発性NSIPの中には, 肺野病変が先行する膠原病(connective tissue disease, CTD)や, 確立した診断基準を満たさない不全型の膠原病に合併した間質性肺炎が含まれている可能性が以前より指摘されてきた. 特発性NSIPにおいては, 近年, その大部分がundifferentiated connective tissue disease (UCTD)に合併した間質性肺炎であるとする報告や¹⁾, 本症を自己免疫性の間質性肺炎(autoimmune interstitial pneumonia)と捉える考え方もある²⁾. 最近のATS projectの報告では特発性NSIPをIIPの中の独立した疾患概念として結論づけているが, 今後に残された課題として本症と膠原病との関連をあげている³⁾. この点に関して, 2010年, Fischerらによって膠原病の全身症状が乏しく, 肺病変が主体のLung-dominant CTDという概念が提唱された⁴⁾. Lung-dominant CTDは, 比較的疾患特異性の高い自己抗体が検出され, また, 組織学的にリンパ濾胞などの膠原病を疑わせる所見を呈するが, 病変は肺が主体であり膠原病の確立した診断基準を満たすような全身症状を伴わない膠原病と定義されている. 彼らは, 現時点ではIIPに含まれているであろうLung-dominant CTDの臨床像や, 治療反

応性, 予後などを明らかにすることによって, IIPに対するより適切な治療介入につながる可能性を指摘している. そこで今回, 「特発性NSIPの中に, Fischerらの提唱するLung-dominant CTDの診断基準を満たす症例がどの程度存在するのか」, また, 「Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例は特徴的な臨床像を呈するのか」といった点を明らかにする目的で, 最近診断された(2006年～2009年)特発性NSIP症例を対象にアンケート調査を行ったので, その結果を報告する.

研究方法

- ・対象: 2006年～2009年間に新規に外科的肺生検にて診断した特発性NSIP症例を対象とし, 観察期間中に膠原病を発症した症例は除外した.
- ・方法:
 1. びまん性肺疾患に関する調査研究班の施設において, 上記症例を対象に症例ごとにアンケート形式で, 膠原病関連および呼吸器症状, 血液検査所見, 各種自己抗体, 組織診断などを調査し, 特発性NSIPにおいてFischerらのLung-dominant CTDの診断基準(表1)を満たす症例の占める割合を調べた. また, 外科的肺生検標本が検討可能な27

表1. Lung-dominant connective tissue diseaseの診断基準 (Fischerら 文献4)

以下の4項目を全て満たす

1. 外科的肺生検にて組織診断 (UIP, NSIP, OP, DAD など) が得られるか, HRCT所見がこれらの診断に矛盾しない.
2. 確立した膠原病の診断基準を満たすような肺外病変がない.
3. 間質性肺炎を発症する明らかな病因が不明.
4. 下段に示す自己抗体が検出されるか, 組織所見を2項目以上認める.
 - 以下の自己抗体の中で少なくとも1項目が陽性となる.
 - a. 高力価の抗核抗体 (>320倍)あるいは, RF (>64 IU/mL)
 - b. Nuclear patternの抗核抗体
 - c. 抗CCP抗体
 - d. 抗Scl-70抗体
 - e. 抗SS-A抗体
 - f. 抗SS-B抗体
 - g. 抗ds-DNA抗体
 - h. 抗Sm抗体
 - i. 抗RNP抗体
 - j. 抗tRNA抗体(抗ARS抗体)
 - k. 抗PM-Scl抗体
 - l. 抗セントロメア抗体
 - 以下の組織所見の中で2項目以上を認める.
 - a. Lymphoid aggregates with germinal centers
 - b. Extensive pleuritis
 - c. Prominent plasmacytic infiltration
 - d. Dense perivascular collagen

例においては、診断基準に記載されている個々の組織所見についても検討を行った。

2. Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例(LD-CTD NSIP)と満たさない症例(Non-LD-CTD NSIP)において、その臨床所見、検査所見などを比較検討した。

結 果

1. 対象症例の内訳：

アンケート調査にて特発性NSIP 86例(年齢中央値63歳)が登録され、性別では男40例、女46例

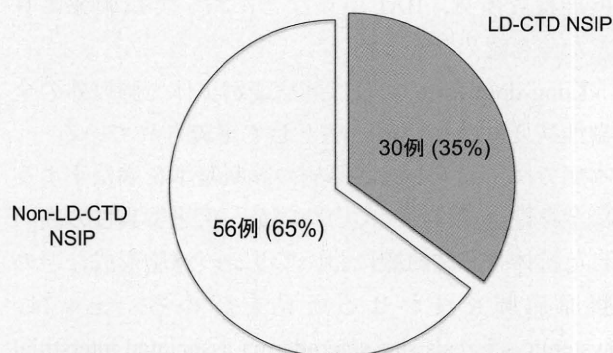


図1. 特発性NSIP症例の中で Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) の診断基準を満たす症例の比率。LD-CTD NSIP: LD-CTDの診断基準を満たすNSIP症例, Non-LD-CTD NSIP: LD-CTDの診断基準を満たさないNSIP症例

と若干女性が多かった(表2)。肺機能では、VCの中央値が76%と低下がみられ、KL-6とSP-Dの中央値はそれぞれ1350 U/mL, 184 ng/mLであった。また、組織診断では大部分がfNSIPであった。

2. Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例：対象症例の中でFischerらのLung-dominant CTDの診断基準を満たす症例は30例(35%)であった(図1)。陽性となった自己抗体では、抗核抗体(>320倍)、抗SS-A抗体、抗ARS(aminoacyl-tRNA synthetase)抗体が20~30%と比較的高率に検出された(図2)。組織所見が検討できた27例では、Fischerらの組織学的診断基準に示されている個々の組織所見を単独で認める症例はあっても、2項目以上を満た

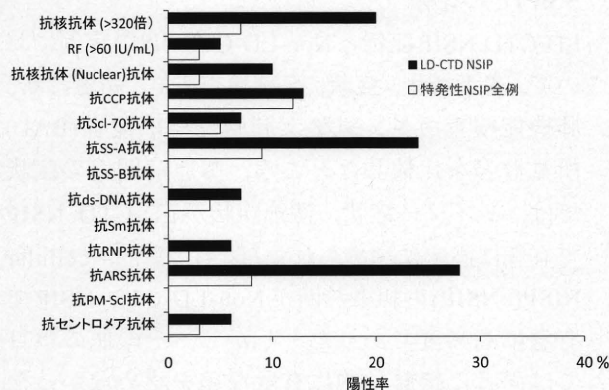


図2. Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) 診断基準の自己抗体の陽性率。

表2. 特発性NSIP症例の内訳

症例数	86
性(男/女)	40/46
年齢(歳)	63(24-81)*
喫煙歴(Current/Ex./Never)	12/31/43
観察期間(年)	2.1(0.3-4.2)
肺機能 %VC	76(41-130)
%DLco	69(14-143)
血液ガス PaO ₂ (Torr)	79(40-97)
血清マーカー KL-6(U/mL)	1,350(256-9,000)
SP-D(ng/mL)	184(<17.3-811)
組織診断(cNSIP/fNSIP)	10/76

*, median (range)

cNSIP, cellular NSIP; fNSIP, fibrotic NSIP

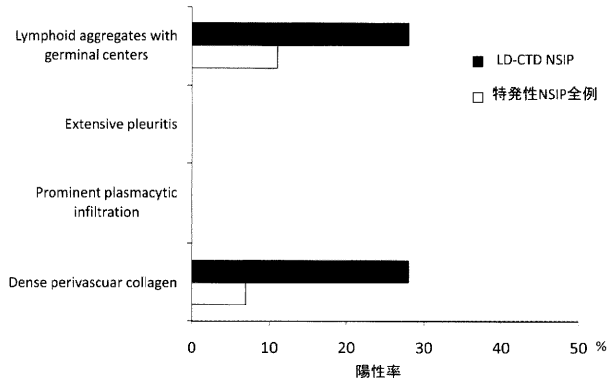


図3. Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) 診断基準の組織所見の陽性率。

す症例は1例もなかった(図3)。

3. Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例(LD-CTD NSIP)と満たさない症例(Non-LD-CTD NSIP)との比較：

LD-CTD NSIP症例と Non-LD-CTD NSIP症例において、患者背景、症状、血液検査所見、組織診断、肺機能検査所見、気管支肺胞洗浄液検査(BAL)所見などを比較したところ、膠原病関連の症状では、レイノー症状、関節症状がLD-CTD NSIPで有意に高率に認められた(図4)。また、cellular NSIP(cNSIP)の組織診断がNon-LD-CTD NSIPで有意に高頻度であった。しかし、その他の項目では両者に統計学的に有意な差を認めなかった(表3)。

考 察

今回の検討では、特発性NSIP症例の35%の症例がFischerらの提唱するLung-dominant CTDの診断基準を満たすことが明らかとなった。Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例(LD-CTD NSIP)は、自己抗体としては抗SS-A抗体や抗ARS抗体の陽性率が高い傾向がみられた。また、LD-CTD NSIPと診断基準を満たさない症例(Non-LD-CTD NSIP)を比較すると、前者ではレイノー症状や関節症状などの膠原病関連の症状の出現率が有意に高く、また、後者では組織診断においてcNSIPの頻度が有意に多かった。組織診断については、今回はアンケート調査であるため各施設の診断に基づいており、今後はcentral reviewなどを行って再検討する必要があると考えられた。その他の背景因子、血液検査所見、肺

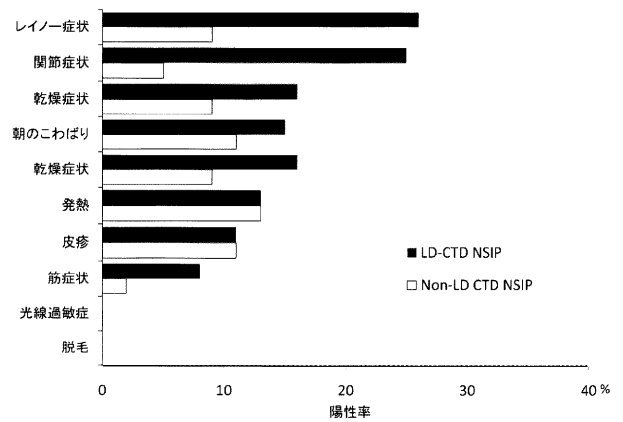


図4. Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) 診断基準を満たすNSIP症例(LD-CTD NSIP)と満たさないNSIP症例(Non-LD-CTD NSIP)における膠原病関連の症状の比較。

機能検査所見、BAL所見などにおいては両者に有意な差を認めなかった。

Lung-dominant CTDは肺病変が主体で肺以外の全身性病変に乏しい膠原病として定義されている⁴⁾。本症では、確立した膠原病の診断基準を満たすような全身性病変は揃っていないが、疾患特異性の高い自己抗体や、肺組織においてリンパ濾胞形成などの膠原病肺を疑わせる所見を認める。元々は、systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung diseaseとして、強皮症に特異性の高い自己抗体をもつが強皮症に特徴的な皮膚病変を欠く間質性肺炎症例として報告された⁵⁾。Fischerらは、特発性NSIPを含むIIPの中には肺病変先行型の膠原病や、確立した診断基準をみたさない不全型の膠原病が少なからず含まれており、現時点ではこれらの症例は特発性とせざるをえないが、Lung-dominant CTDの疾患概念を導入することによってそういった症例を鑑別することが出来ると述べている。Lung-dominant CTDという概念は潜在的な膠原病に関連した間質性肺炎を扱う上で都合の良い考え方ではあるが、その疾患概念はまだ確立されておらず、診断基準も含めて今後さらなる検証が必要であろう。

最近我々は、特発性NSIP症例の約半数がKinderらのUCTDの診断基準を満たし、さらにこれらの症例は診断基準を満たさない症例と比較すると予後が良好であることを報告した⁶⁾。現在、UCTDの疾患概念はまだ確立しておらず、また、Kinderらの診断基準¹⁾の妥当性も検証されていないが、我々の報告は、この診断基準を用いることによって特発性

表3. Lung-dominant connective tissue diseaseの診断基準を満たすNSIP症例 (LD-CTD NSIP) と満たさないNSIP症例 (Non-LD-CTD NSIP) 症例との比較

		LD-CTD NSIP	Non-LD-CTD NSIP	
症例数		30	56	
性 (男/女)		14 / 16	26 / 30	n.s.
年齢 (歳)		59 (24-81)*	65 (34-79)	n.s.
膠原病の家族歴 (n, %)		4 (13%)	3 (5%)	n.s.
喫煙歴 (Current/Ex./Never)		2 / 11 / 17	10 / 20 / 26	n.s.
観察期間 (年)		2.1 (0.5-4.5)	2.0 (0.3-4.4)	n.s.
組織診断 (cNSIP / fNSIP)		0 / 30	10 / 46	P < 0.05
血液検査	WBC (μL)	9619 ± 8624**	7757 ± 2344	n.s.
	CRP (mg/dL)	0.7 ± 1.1	1.0 ± 1.9	n.s.
	LDH (IU/L)	260 ± 66	277 ± 80	n.s.
	CPK (IU/L)	87 ± 55	94 ± 62	n.s.
	KL-6 (U/mL)	1772 ± 1133	1821 ± 1565	n.s.
	SP-D (ng/mL)	206 ± 131	257 ± 184	n.s.
肺機能	%VC (%)	75 ± 0	79 ± 19	n.s.
	FEV _{1.0%} (%)	82 ± 12	81 ± 14	n.s.
	%DLco (%)	72 ± 25	70 ± 28	n.s.
	PaO ₂ (Torr)	79 ± 8	76 ± 14	n.s.
BAL	T.C.C. (x10 ⁵ /mL)	3.42 ± 3.80	3.02 ± 2.43	n.s.
	AM (%)	67 ± 24	65 ± 31	n.s.
	Lym (%)	23 ± 23	26 ± 29	n.s.
	Neut (%)	6 ± 9	4 ± 8	n.s.
	Eos (%)	4 ± 4	5 ± 7	n.s.
	CD4/8	1.13 ± 1.28	1.27 ± 1.18	n.s.

*, median (range); **, mean ± SD; n.s., not significant

cNSIP, cellular NSIP; fNSIP, fibrotic NSIP; BAL, bronchoalveolar lavage; T.C.C., total cell count; AM, alveolar macrophages; Lym, lymphocytes; Neut, neutrophils; Eos, eosinophils

NSIPの中で膠原病との関連がより強く疑われる症例を抽出することで、そのような症例の予後が異なる可能性を示唆するものであった。Lung-dominant CTDに関しては本症を独立した疾患概念として捉えるかどうか言う問題はありますが、Fischerらの診断基準は、Kinderらの提唱したUCTDの診断基準と比較すると、検査項目では血沈やCRPといった非特異的な項目が少なく疾患特異性の比較的高い自己抗体が入っており、また、逆流性食道炎や体重減少といった非特異的な症状が診断項目としてあげられていないことなどから、潜在的な膠原病関連の病態をより正確に評価することができる可能性がある。Fischerらも指摘しているように、特発性NSIPだけでなくIIPの中にLung-dominant CTDと考えられる症例が実際どの程度含まれており、さらにそれらの症例の臨床像や、治療反応性、予後が異なるか

どうかを検討することによって、より個別化した治療戦略につながる可能性がある。今回の我々の検討は横断的なアンケート調査であったため、今後、さらに予後調査なども行い、これらの点を明らかにすることが重要と考えられた。

参考文献

- 1) Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al.: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 176:691-7, 2007.
- 2) Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, et al.: Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respir Med* 99:234-40, 2005.

- 3) Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., et al.: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1338-47, 2008.
- 4) Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al.: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 138:251-6, 2010
- 5) Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, et al.: Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 130:976-81, 2006.
- 6) Suda T, Kono M, Nakamura Y, et al.: Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med* 104:1527-34, 2010

線維間質性肺炎の診断に対する気管支肺胞洗浄検査 とくに慢性過敏性肺炎との鑑別への意義について

川村 宏大 一門 和哉 村中 裕之 具嶋 泰弘 岩本 範博
久田 友哉 本田美津子 荒川 尚子 廣重 滋夫 保田 祐子
照屋 葵 園田真希子 岩谷 和法 吉岡 正一 菅 守隆*

背景と目的:ATS/ERS コンセンサス,日本呼吸器学会のガイドラインに従い,特発性肺線維症(IPF)の診断は,臨床的・生理学的所見とHRCTの典型的特徴から行われており,気管支鏡検査の位置づけは低いものとなっている.近年臨床的にIPFを疑う症例の中に,慢性過敏性肺炎(CHP)が含まれていることが指摘され,治療介入に期待できるCHPが,IPFと診断される可能性が示唆されている.この研究の目的は,線維性間質性肺炎の診断において気管支鏡検査は省略可能な検査であるのかを検討することである.

方法:済生会熊本病院にて外科的肺生検にて線維性間質性肺炎と診断された49例(年齢62歳,男性63%,CHP17例,IPF11例,NSIP21)のBAL所見を後ろ向きに検討した.CHPの診断は,①2名の病理医が1stDiagnosisとしてCHPをあげた.②2名の病理医が2ndDiagnosisまでに鑑別にあげ,かつ,鳥関連抗体陽性を条件とした.

結果:CHP,NSIPはIPFに比較し優位なリンパ球の増加(CHP22.8%,IPF9.0%,NSIP28.5%),マクロファージの減少(CHP66.7%,IPF85%,NSIP48.7%)を呈していた.CHPの患者は,HRCTは約半数が蜂巢肺を伴いUIPパターンを呈していた.

結論:BALを省くことで,CHPをIPFと誤診してしまう可能性がある.典型的UIPパターンを呈する症例でも,BALの適応を検討する必要がある.

Significance of Bronchoalveolar Lavage for the Diagnosis of Fibrosing interstitial pneumonia

Kodai Kawamura, MD, PhD, Kazuya Ichikado, MD, PhD, Moritaka Suga, MD, PhD, et al

Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

Objective: To evaluate the utility of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) for differentiating chronic hypersensitivity pneumonia (CHP) from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Methods: The cell profile of BALF from patients with CHP (n=17), IPF (n=11), and nonspecific interstitial pneumonia (n=21) were reviewed retrospectively. Medical records were examined in detail to gather clinical, radiologic, and pulmonary function data. Diagnostic criteria for CHP included the following: (1) lung biopsy specimen that demonstrated features of HP and two pathologists confirm the diagnosis of CHP, or (2) a positive serologic test result to an inciting antigen and two pathologists consider the possibility of CHP in the differential diagnosis.

Result: The cell profile of BALF from patients with CHP showed elevation of lymphocyte (CHP22.8%, IPF9.0% p=0.02) and reduction of macrophages (CHP66.7%, IPF85% p=0.011) compared with IPF, which were statistically significant. Forty-seven percent of patients with CHP had a typical HRCT pattern of usual interstitial pneumonia (UIP).

Conclusion: By omitting BAL, patients with CHP may be misdiagnosed as having IPF. It may be necessary to consider the adaptation of BAL, even though patients have a typical HRCT pattern of UIP.

緒 言

特発性肺線維症 (IPF) の診断は, ATS/ERS コンセンサス, 日本呼吸器学会のガイドラインに従い, 臨床的・生理学的所見と HRCT の典型的特徴から行われており, 気管支鏡検査の位置づけは低いものとなっている。ATS/ERS ガイドラインには, “BALF は IIP の評価には必ずしも必要とされない。”とある¹。しかし診断困難例では, 臨床・画像・病理学的評価の補助として役に立つ場合もあるのもまた事実である。

近年臨床的に IPF を疑う症例の中に, 慢性過敏性肺炎 (CHP) が含まれていることが指摘され², 抗原回避による介入に期待できる CHP が, IPF や NSIP と診断される可能性が示唆されている。

この研究の目的は, 線維性間質性肺炎の診断において気管支鏡検査は省略可能な検査であるのかを検討することである。

方 法

2004年10月1日から2010年3月31日までに, 済生会熊本病院において外科的肺生検によって線維性間質性肺炎と診断された49例(年齢62歳, 男性63%, CHP17例, IPF 11例, NSIP21)の VATS 施行前の BAL 所見と, VTAS 施行前3ヶ月以内の肺機能検査, 血液ガス, 治療介入前の KL-6 値などを後ろ向きに検討した。

CHP の診断は, Hanak らの報告³を参考に①2名の病理医が 1stDiagnosis として CHP をあげた。②2名の病理医が 2ndDiagnosis までに鑑別にあげ, かつ, 鳥関連抗体陽性であることを条件とした。データは特に記載がない場合は, 平均値±標準偏差, または中央値で示した。非正規分布の変数の2群間の比較は Mann-Whitney U test を用いた。2カテゴリーに分類されたデータはフィッシャーの直接確率検定を用いた。P < 0.05 を統計学的有意差とした。

結 果

患者背景を表1に示す。年齢, 肺機能には IPF と CHP 群では有意差を認めなかった。肺泡気・動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂) は, 両群とも一般的には, 異常とされる値を示していたが, CHP 群が有意差を持って低い値を示した (IPF 22.2 vs. CHP 20.6 p < 0.001)。

治療介入前の KL-6 のピーク値は, 今回の検討では両群間に統計学優位差は認めなかったが, IPF 群に比較して CHP 群が高値を示す症例が多かった。

CHP 症例と IPF の BALF の比較を表2に示す。CHP は IPF に比較し優位なリンパ球の増加 (CHP 22.8%, IPF 9.0% p = 0.02) と, マクロファージの減少 (CHP 66.7%, IPF 85% p = 0.011) を認めた。総細胞数, 好中球, 好酸球, CD4/CD8 比に関しては有意差を認めなかった。NSIP 症例と CHP の比較では, 両群間に優位差は認められなかった (データは

表1 患者背景

	IPF (11)	CHP (17)	p value
Age median (range)	63.5 (54-73)	66 (43-75)	N.S.
Male Gender n (%)	9 (82%)	10 (59%)	N.S.
Pulmonary function tests			
VC, % predicted	85.9 (8.6)	81.5 (4.3)	N.S.
FEV1, % predicted	84.2 (6.3)	91.3 (5.1)	N.S.
DLCO, % predicted	63.8 (4.7)	67.4 (4.9)	N.S.
AaDO ₂ , mm Hg,	22.2 (4.7)	20.6 (3.5)	0.0001
Peak KL-6	1416 (209)	2130 (401)	N.S.

Data: mean (SD)

済生会熊本病院呼吸器科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

提示せず).

次に、CHPの中でも病理学的に線維化の強い症例(UIPパターン、NSIPグループ3パターン)とIPFの比較の結果を表3に示す。このサブグループ解析に於いても、リンパ球、マクロファージの割合には有意差が認められた(リンパ球: IPF9% vs. CHP 22.8% p=0.035, マクロファージ: IPF: 85%vs CHP 66.7%).

当科でCHPと診断された17症例のCTパターンを表4に示す。CHPの患者は、HRCTは約半数が蜂巢肺を伴いUIPパターンを呈していた。f-NSIPとUIPパターン分類困難例も含めると76%であった。

考 察

今回の検討により、UIPパターンを呈している症例でも、BALを行うことによりリンパ球増加が認められ、CHPの可能性を認知するきっかけとなることが示唆された。

HRCTにてUIPパターンやUIP / NSIP判別困難なパターンを示す症例のなかで、どのようなケース

にBALを検討すべきかについては、今回の検討では明確な基準は示せない。経験的には、KL-6が高値を示すのにもかかわらず自覚症状が軽度または乏しい症例、経過観察中KL-6値の変動が激しい症例などCHPであった印象があるが、これからの症例のさらなる集積が必要と考える。

CHPの診断としては、過去から現在までの職業歴、環境歴、自宅のカビや羽毛布団の使用、周囲の野鳥、鶏糞飼料の使用の有無などの詳細な問診が必要とさ

表4 当科 VATS 17 症例の慢性過敏性肺炎のHRCTパターン

CT パターン	症例数 (n=17)
UIP パターン	8
f-NSIP/UIP (鑑別困難例)	5
f-NSIP パターン	3
HP パターン	1

表2 IPF症例とCHP症例のBAL所見の比較

	IPF n=11	CHP n=17	P value*
Total cell count, X10 ⁵ /ml	1.0 (1-5)	1.6 (0.16-4)	N.S.
Macrophages	85.0 (66-97)	66.7 (0-86)	0.011
Lymphocytes	9.0 (2-27)	22.8 (4-96)	0.02
Neutrophils	4.0 (0-15)	5.2 (0-21)	N.S.
Eosinophils	1.0 (0-2.2)	1.7 (0-8.8)	N.S.
CD4/CD8 ratio	2.0 (0.94-2.57)	2.3 (0.16-10.1)	N.S.

Data : median (range)
*Mann-Whitney U test

表3 IPF症例と組織学的にUIPパターンまたはNSIPグループ3とされたCHP症例のBAL所見の比較 (サブグループ解析)

	IPF (11)	CHP (13)	P value*
Total cell count, X10 ⁵ /ml	1.0 (1-5)	1.6 (0.16-4)	N.S.
Macrophages (%)	85.0 (66-97)	66.7 (16-84)	0.017
Lymphocytes (%)	9.0 (2-27)	22.8 (4-90)	0.035
Neutrophils (%)	4.0 (0-15)	5.2 (0-23)	N.S.
Eosinophils (%)	1.0 (0-2.2)	1.7 (0-8.8)	N.S.
CD4/CD8 ratio	2.0 (0.94-2.57)	2.3 (0.16-10.1)	N.S.

Data : Median (range)
*Mann-Whitney U test

れているが、本人も認知していないものがCHPの原因となっていることもあり、問診には限界があると思われる。当科の症例でもBALのリンパ球上昇により、VATSを検討しCHPの診断に至った例もまれではない。現在の保険診療上抗原検索が十分に行えない状態下で、我々の施設では、BALを行いリンパ球上昇からCHPを疑い、VATSを検討・施行、専門施設への抗原鑑定の依頼を行っている。そのようなことが可能なのも一部の専門施設に限られ、実臨床では多くのCHP症例が、IPFと診断されていると予測される。

しかし、BALを行い、CHPと認知することで、IPFと治療戦略や予後が大きく変わってくるのかは検討が必要である。Ohtaniらの報告によれば、鳥飼病でのUIPパターンやNSIPパターンを呈しているケースではステロイド治療にもかかわらず、それぞれ平均46.8ヶ月、30.5ヶ月で死亡した²と報告しており、Sahinらは線維化の所見があるCHPの生存期間中央値は3.9年⁴としており、一概にCHPであるからといって予後がいいわけではない。蜂巢肺を呈するような状態まで進行した症例において、BALを行い、CHPとの診断を行い、PSLと免疫抑制剤などによる、介入を行うことで予後の改善に結びつくのかは、今後の検討課題である。

この研究の限界としては、単一施設の後向き検討であること、またVATSに耐えられないと判断された症例や、急速に症状が進行する症例は、BALは行っておらず、選択バイアスが存在することがあげられる。

過敏性肺炎は、抗原の回避により改善することが期待できるが、予後不良な群も存在するのもまた事実である。現在は、抗線維化薬のピルフェニドンはIPFに対してのみの適応であるが、線維化が進行し

たCHP症例にも同様に有効性があるのかを検証していくためにも、また疫学的にもどの程度の割合で繊維性間質性肺炎症例のなかにCHPが紛れているのかを明らかにしていく上でも、判別困難な線維性間質性肺炎症例では、可能な限りBALを行い、IPF以外の疾患の可能性を認知し、VATSが可能な専門施設では、積極的に施行を検討し、CHP症例の集積していくべきであると考えらる。

参考文献

- 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;165:277-304.
- 2) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005;60:665-71.
- 3) Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:812-6.
- 4) Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: CT Features comparison with Pathologic Evidence of Fibrosis and Survival. *Radiology* 2007;244:591-8.

気腫合併肺線維症での進行線維化病変診断における KL-6, SP-Dの有用性と気腫合併肺線維症の発癌に関する 臨床および病理学的検討

千葉 茂樹¹ 太田 洋充¹ 鳴海 創大¹ 小野 学¹
久田 修¹ 大河内眞也¹ 貫和 敏博¹ 星川 康²
近藤 丘² 海老名雅仁^{1*}

【背景と目的】気腫を伴う間質性肺炎は、日本においては「非定型例の特発性間質性肺炎(B群)」として20年前の診断基準にも記載され、喫煙者に多く認める病態としてよく認識されていたが、近年Cottinらによって気腫合併肺線維症(Combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)として発表されたことにより(ERJ 2005)その重要性が再認識されている。特に高率な発癌率は(Respirology 2010)、今問題となっているIP合併肺がん患者の治療における急性増悪の大きな因子となっている可能性もある。本研究ではその臨床的特徴として、CT画像所見・肺機能検査・および間質性肺炎を中心とした臨床的特徴と、発癌の背景因子を明らかにする病理学的検討を行った。【方法】2003年4月から2008年3月までの手術症例を含む患者を対象としCPFE患者を抽出し、臨床背景や呼吸機能検査データをKL-6, SP-Dと比較した。また、同期間の手術症例を含む肺癌患者で検討を行い、非CPFE肺癌患者群(non-CPFE CA)とCPFE合併肺癌群(CPFE-CA)で比較した。【結果】抽出した46人のCPFE患者の90.4%で、間質性肺炎マーカー SP-DあるいはKL-6の両方あるいはいずれかの上昇を認めた。その肺機能との比較では、負の相関が見受けられた{KL-6対%VC(p=0.045),%TLC (p<0.001), SP-D対%VC (p=0.03), KL-6 (%) x SP-D (%)対%VC(p<0.001),%TLC(p=<0.001),%DLco (p=0.07)}。CPFE-CA群35名(4.5%)で扁平上皮癌が有意に多く(63%), そのうち末梢型扁平上皮癌は75%であった。肺癌病理背景は線維化病変46%, 気腫性病変15%, 気腫線維化合併病変23%であった。【結語】KL-6とSP-Dは共にCPFEでも線維化病変のよいマーカーであることが示唆された。高い喫煙歴と気腫性病変と線維化病変のどちらからも肺癌が発生していることが、発癌率の高さの原因と考えられる。

¹ 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学分野

² 東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

Diagnostic value of interstitial biomarkers, KL-6 and SP-D for progressive fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), and clinicopathologic characteristics of lung cancer occurred in CPFE.

Shigeki Chiba¹, Hiromitsu Ohta¹, Sodai Narumi¹, Makoto Ono¹,
Shu Hisata¹, Shinya Ohkouchi¹, Toshihiro Nukiwa¹, Yasushi Hoshikawa²,
Takashi Kondo², Masahito Ebina¹

¹Department of Pulmonary Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine,
²Department of Thoracic surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Rationale: Patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) were described by Cottin et al in 2005. After that, it began to be paid attention. However, interstitial pneumonias with emphysema are widely recognized as smoker's disease in Japan. It had been described to the Japanese guideline twenty years ago. According to previous studies, CPFE patients are characterized by heavy smoking habits with severe dyspnea, showing unexpected subnormal spirometry findings but extraordinary declined transfer capacity for carbon monoxide (DLco), and by a high probability of lung cancer. In this study, we hypothesize interstitial biomarkers, SP-D and KL-6 would be good indicators of fibrotic lesions of CPFE for decision to start anti-fibrotic therapy for these progressive CPFE patients. And we retrospectively highlighted the characteristics of lung cancer with CPFE. **Methods:** We retrospectively studied patients who were diagnosed to have both emphysema and fibrosis on their HRCT images at Tohoku University Hospital between April 2003 and March 2008. Their clinical background and pulmonary function tests were compared with their serum SP-D and KL-6. And next, the clinical characteristics of CPFE patients with lung cancer (CPFE-CA) were compared with those of lung cancer patients without CPFE (non-CPFE CA). We also examined the pathologic backgrounds of lung cancer in the lungs of CPFE patients. **Results:** 90.4% of CPFE patients have elevation of KL-6 or SP-D. There is a negative correlation between KL-6 and %VC(p=0.045),%TLC (p<0.001), between SP-D and %VC (p=0.03), and between KL-6 (%) x SP-D (%) and %VC(p<0.001),%TLC(p=<0.001)}. The number of CPFE-CA patients in total lung cancer patients was 35 (4.5%), who were found to have significantly higher smoking history. The histology of the lung cancer is mostly squamous cell carcinoma (63%) with peripheral type of occurrence (75%). The pathologic backgrounds of lung cancer of CPFE-CA were the prevalence of fibrosis (46%), emphysema (15%) and those mixtures (23%). **Conclusion:** These results indicate both KL-6 and SP-D are good biomarker for diagnosis of fibrotic lesions in the lungs of CPFE patients. And the background of both fibrosis and emphysema of CPFE is suggested as a cause of is a high probability of lung cancer in these patients.

背景

気腫合併肺線維症は combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) として 2005 年に Cottin らによって提唱された疾患で、上肺野優位に肺気腫、下肺野に線維化病変を伴い画像で定義される症候群である¹⁾。その特徴は、①重喫煙者の男性に多く、平均年齢は 65 歳以上、②明らかな原因は不明だが喫煙が危険因子、③呼吸機能検査ではしばしば %VC、%FEV1.0 は正常ないし正常下限④DLco が低下しており、運動時の低酸素が著明、④診断は CT 画像所見に元づき、小葉中心型肺気腫ないし、上肺野にブラを形成する肺気腫に下肺野の線維化病変(胸膜下の網状影、蜂窩肺、牽引性気管支拡張)を特徴とする、④約半数で肺高血圧症を合併、とされる。また、Kitaguchi(Respirology 2010)らの報告では、肺癌が 46.8%に合併し扁平上皮癌が 54.5%と多いことが示されている²⁾。2005 年に欧州から報告され注目を浴びている CPFE だが、元々日本では第三次改訂特発性間質性肺炎診断基準(1991、びまん班)の中で、気腫を伴う間質性肺炎は慢性型の非定型例(B群)として区別されていた。そのため、研究報告や CT を用いた疫学データは海外より本邦に多く存在する。1993 年に Hiwatari らは 9 例の気腫合併肺線維症症例を報告し、その特徴を重喫煙者の男性、上肺野優位の気腫化と下肺野優位の線維化と報告している³⁾。その中で CPFE の頻度は IPF の約 200 倍と推測している。また、2004 年に小谷らは、過去 5 年間に胸部 CT 検査を行った 14,900 人を対象に検討を行い肺気腫と特発性肺線維症の併存例 31 例(0.2%)について以下のように報告している⁴⁾。86%の患者は重喫煙者(喫煙指数 400 以上)で、31 例中 13 例(42%)で肺癌の合併を認め、そのうち 9 例(69%)が扁平上皮癌であった。これらは Kitaguchi(Respirology 2010)らの報告と非常に近いものである。欧米からの報告で注目され始めた疾患ではあるが日本では古くから意識されていたものであり、古くて新しい疾患概念といえる。今回、我々は CT 画像所見・肺機能検査・血液学的データおよび間質性肺炎を中心とした CPFE の臨床的特徴を明らかにするため検討を行った(検討①)。また、肺癌合併が高率であることにも注目した。肺癌合併率が非常に高いにも関わらず、CPFE 合併肺癌に関する詳しい検討は少ないため、

CPFE 合併肺癌の臨床的特徴と発癌の背景因子を明らかにするため検討を行った(検討②)。

方法

検討①： 2003 年 4 月から 2008 年 3 月に当科外来を初診となり HRCT にて間質性陰影を認めた患者を対象に気腫性変化と線維化病変の有無について検討を行い、CT 所見から患者を抽出した。気腫性変化の定義は Cottin らの定義に則り、①多発する Low Attenuation Area、②直径が 1cm 以上で壁が 1mm 以下の多発性ブラを認めるものとした。線維化病変の定義は網状影、蜂窩肺、牽引性気管支拡張を認めるものとした。CT 所見から 46 名の患者を抽出し、患者基本データ、初診時の呼吸機能検査、KL-6、SP-D について検討を行った。

検討②： 2003 年 4 月から 2008 年 3 月までの手術症例を含む肺癌患者 784 名を対象とし HRCT 所見から CPFE 患者を抽出した。非 CPFE 肺癌患者群(non-CPFE CA)と CPFE 合併肺癌群(CPFE-CA)で臨床的特徴を比較した。また、肺葉切除を行った CPFE-CA 13 名において、癌発生の病理的背景を検討した。

結果

検討①：CPFE の臨床的特徴に関する検討

臨床的特徴を図 1 に示す。これまでの報告のよう

Subjects n	46
Male/Female	42/4
Age, years	67±8.7
Smoker %	100
Smoking history, pack years	58.8±33.9
PaO ₂ (mmHg)	82.3±12.3
PaCO ₂ (mmHg)	38.7±2.8
KL-6 (U/ml)	1160±1104
SP-D (ng/ml)	186±107
lung cancer, n (%)	24 (52)

図 1 CPFE 患者の臨床的特徴のまとめ

に重喫煙者の男性に多く、肺癌が半数以上に合併していた。KL-6、SP-Dの上昇を認め、正常値(KL-6: 500U/mL, SP-D: 110ng/mL)以上を陽性とするとならば90.6%の患者でKL-6とSP-Dのいずれか、もしくは

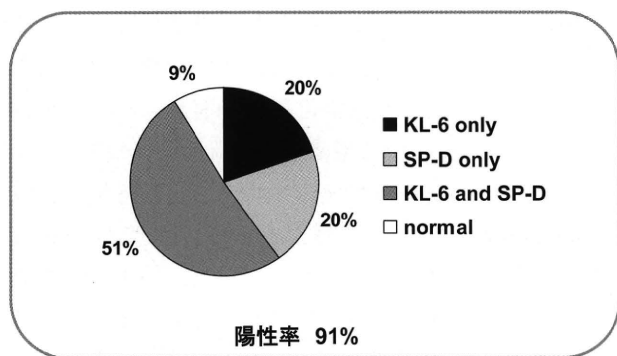


図2 CPFE患者におけるKL-6、SP-Dの陽性率(KL-6>500U/ml, SP-D>110ng/mlを陽性とした)

両方が陽性であった(図2).

呼吸機能検査では%DLcoの軽度低下を認めたが、他の指標では明らかな低下を認めなかった(図3). %VCと%FEV1.0の分布をみると大部分が呼吸機能上は正常範囲に入っていることが示された.

次に%VC, %FVC, %FEV1.0, FEV1.0, %RV, %TLC, %RV/TLC, %DLco, %DLco/VA等の呼吸機能検査の結果と血清中のKL-6, SP-Dの値との相関について、スピアマンの順位相関行列を用いて検討を行った結果、KL-6では%VC, %RV, %TLC, %RV/TLCで相関を認めた(図4). SP-Dでは%VC, FEV1.0Gで相関を認め、KL-6とSP-Dの積(KL-6 × SP-D)では、%VC, FEV1.0G, %RV, %TLC, %RV/TLCで相関を認めた。%DLcoでは有意差を認めなかったものの、緩やかな負の相関を認めた。

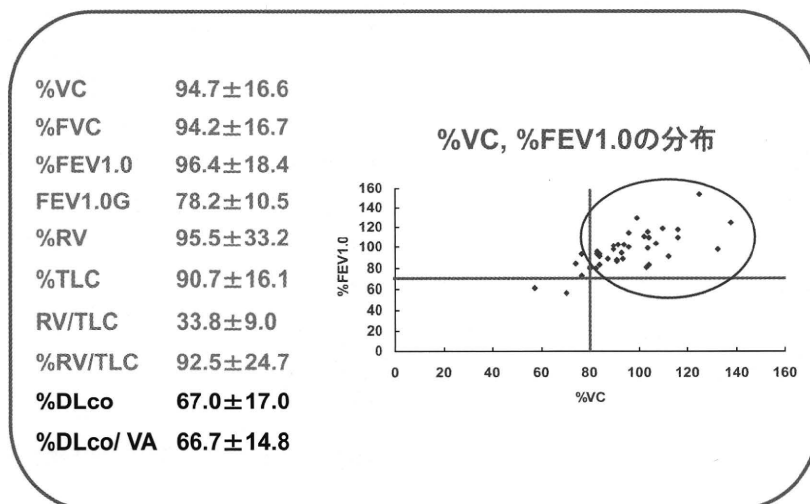


図3 CPFE患者の呼吸機能検査成績

	KL-6		SP-D	
	R	p-value	R	p-value
%VC	-0.3390	0.045	-0.3301	0.03
%FRC	-0.4146	0.01		
%RV	-0.5550	<0.01	0.3425	0.02
%TLC	-0.5340	<0.01		
%RV/TLC	-0.3619	0.02		
%DLCO	-0.3310	0.08		

KL-6 × SP-D					
	R	p-value	R	p-value	
%VC	-0.4292	<0.01	%RV	-0.4816	<0.01
%FVC	-0.2974	0.08	%TLC	-0.6042	<0.01
FEV1.0G	0.3955	0.02	%RV/TLC	-0.3204	0.03
%FRC	-0.4611	0.01	%DLCO	-0.3157	0.07

R: correlation coefficient

図4 呼吸機能検査とKL-6、SP-Dの相関関係(スピアマンの順位相関係数)

検討②：気腫合併肺線維症における癌合併，発癌についての検討

784名の肺癌患者から34人のCPFE患者を抽出しCPFE-CA群とnon-CPFE CA群で臨床的特徴を比較したところ、喫煙指数とKL-6にて有意差を認めた(図5)。癌組織型ではCPFE-CA群で腺癌が少なく、扁平上皮癌が多いという結果であった。小細胞肺癌では統計学的有意差を認めなかった。

扁平上皮癌に着目し検討を行ったところ、一般的には扁平上皮癌は約半数が中枢型とされるが、CPFE-CAにおいては20例中15例(75%)が末梢型であった。中枢型，末梢型の分類は手術標本またはHRCTにて，区域気管支より中枢に発生したものを中枢型(central type)，亜区域気管支より末梢に発生したものを末梢型(peripheral type)とした⁵⁾。

外科的肺葉切除を行ったCPFE-CA患者13名の手術標本を用いて，発癌の病理学的背景を検討した。47%でUIP patternの線維化病変を認め，15%で気腫性病変，27%で線維化を伴った気腫性病変を認めた。

考 察

KL-6, SP-Dは間質性肺炎マーカーとして広く用いられている。今回の検討でKL-6, SP-DはCPFE患者においても高率な陽性率を示し，KL-6, SP-Dが%VCをはじめとした呼吸機能検査結果と負の相関を認め，これらがCPFEの線維化病変の進行度を反映している可能性が示唆された。これによりKL-6,

SP-DがCPFEの線維化病変を反映し診断に有用である可能性が示唆された。KL-6単独上昇群とSP-D単独上昇群での特徴の差やKL-6,SP-Dが共に正常である群に関しては，各群の症例数が10症例以下と少ないため，症例の蓄積を待ち，更なる検討が必要であると考ええる。

CPFEは肺の線維化と気腫化の二つが同時に発生している疾患であり，呼吸機能検査においても両者の変化が反映される。今回の%VCや%RV，%TLCの低下は線維化に伴う肺容量の低下を反映していると考えられるが，気腫性変化による修飾があるとも考えられる。気腫性変化の程度と呼吸機能検査の変化について今後の検討と考えられる。

CPFE患者の呼吸機能検査をみると，%VCや%FEV1.0の低下は画像所見からの印象に比べて軽度であり，大部分の症例が%VC，%FEV1.0共に正常領域に分布していた(40/46症例 87%)。また，46名の患者のうち，FEV1.0Gが70%以下の症例は8名(17%)であった。この結果はCPFE患者が呼吸器機能検査では肺線維症としては軽症として分類され，COPDとしてはそのカテゴリーに該当しないという問題点を示唆するものである。特発性肺線維症(IPF)の重症度分類において6分間歩行試験におけるSpO2低下の重要性が見直されているが，通常の呼吸機能検査では病勢を判断しがたいCPFEにおいてもその重要性は高いと考えられる。したがって，CPFEの重症度を考える際には，%DLco，6分間歩行試験が重要になると考えられる。

	CPFE-CA	non-CPFE CA	p-value
Subjects n	34	750	
Male / Female	30 / 4	534 / 216	<0.05
Age, years	66.7±8.6	66.5±9.6	
Smoking history, pack years	55.5±33.2	35.9±32.2	<0.05
Histological type n (%)			
Adenoca	8 (22)	389 (51)	<0.05
Squamous cell ca	20 (63)	212 (30)	<0.001
Small cell ca	5 (12)	44 (6)	0.06
Large cell ca	1 (2)	87 (11)	
Adenosquamous ca		7 (0.8)	
double		2 (0.2)	
others		19 (2)	

図5 CPFE合併肺癌(CPFE-CA)と非CPFE合併肺癌(non-CPFE CA)の臨床的特徴(t検定, χ^2 検定)

これまでの報告でCPFEにおける肺癌の合併率は47%～56%と報告されているが²⁾⁴⁾、我々の検討においても52%と極めて高い合併率を示した。しかし、肺癌患者全体でのCPFE-CAの割合は4.3%と高くはなかった。本庄らは528例の肺癌外科手術症例を病理学的に検討し、7%(37例)に間質性肺炎が合併、2.5%(13例)に気腫とUIP patternを認めたと報告している⁶⁾。呼吸機能等が悪く手術適応とならないCPFEが多いと考えられるため、4.3%という値は妥当であると考えられる。

CPFEにおける肺癌発症率が高い理由として、喫煙歴の高さがあげられる。喫煙量と喫煙期間は肺癌リスクと相関があることが報告されている⁷⁾。また、喫煙はIPF、COPDの危険因子でもある。

IPFからの肺癌発症のリスクは健常者に比べ、5-14倍と報告されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。喫煙歴で補正を行ってもIPFからの肺癌発症リスクは高いことが示されており、IPF自体が独立した肺癌の危険因子と考えられている。

また、COPDに関しても非喫煙COPD患者は肺癌発症のリスクが高いことが示されており、COPDは喫煙とは独立した肺癌リスク因子と考えられている。

このようにCPFEは高い喫煙歴、肺線維化、COPDという独立した危険因子を併せ持っているため肺癌発症率が高いと考えられる。今回の検討で病理学的にも線維化病変、気腫性病変のそれぞれからほぼ均等に発癌が認められており、3つの発癌リスクが並存していることが高い発癌率に関っていると考えられる。

引用文献

1) V. Cottin ,H. Nunes, P-Y. Brillet. *et al*, Combined

pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity, *Eur Respir J* 26: 586-593, 2005

2) Kitaguchi Y, Keisaku F, Masayuki H. *et al*, Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 15:265-271, 2010

3) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 60: 354-8, 1993

4) 小谷敬太, 村田和子, 吉田祥二. 肺気腫と特発性肺線維症の併存症例における胸部CTの評価. 断層映像研究会雑誌 31: 25 - 29, 2004

5) 藤村重文編:呼吸器腫瘍外科学. 南江堂, 東京, 1999

6) 本庄原, 小橋陽一郎, 野間恵之ら. 間質性肺炎合併肺がん外科的切除例における間質性病変の検討. 第77回間質性肺疾患研究会討議録 2009; 90-94.

7) Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 315(7114):980, 1997

8) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Brown B. *et al*. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 35:496-499, 2002

9) Hubbard R, Venn A, Lewis S, *et al*. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 5-8, 2000

10) Le Jeune I, Gribbin J, West J, *et al*. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med* 101: 2534-2540, 2007

特発性肺線維症における急性増悪の危険因子の検討

谷口 博之* 近藤 康博 木村 智樹 片岡 健介

背景：特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪はよく知られた病態であるが、その危険因子や、予後に影響を及ぼすかについては明らかではないため、それらの検討を行った。方法：「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の IPF の診断基準を満たし、3年以上(死亡以外)の観察期間を有し肺機能の追跡が可能であった症例を対象とした。急性増悪の危険因子としては、呼吸困難の指標としては modified MRC スコア、6か月での FVC の 10% 以上の悪化、などを含めた種々の予後因子を検討した。

結果：1年、2年、3年の急性増悪の頻度はおのおの 8.6%、12.6%、23.9% であった。多変量解析では、body mass index (BMI) 高値 [hazard ratio (HR), 1.20; 95% confidence interval (CI), 1.03-1.40], modified MRC スコア高値 [HR, 2.93; 95% CI, 1.46-5.85], 6ヶ月後の FVC 10% 以上の低下 [HR, 2.60; 95% CI, 0.95-0.99] が急性増悪の独立した危険因子であった。経過中 57 例が死亡し、死因では 20 例が急性増悪で死亡していた。急性増悪は、%FVC、6か月での FVC の 10% 以上の悪化で補正後も、有意な予後因子であった [HR, 2.79; 95% CI, 1.59-4.88; $p < 0.001$].

結語：modified MRC スコア高値、BMI 高値、6ヶ月後の FVC 10% 以上の悪化は、IPF における急性増悪の独立した危険因子であった。急性増悪は IPF の独立した予後因子であった。

Risk Factors of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, Tomoki Kimura, Kensuke Kataoka

Department of Respiratory Medicine and Allergy, Toosei General Hospital

Background: Although acute exacerbation (AE) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a well known clinical condition, predicting risk factors remain unknown. We evaluated the frequency, risk factors and impact on survival of AE-IPF.

Methods: We retrospectively studied patients diagnosed with IPF based on the criteria of the ATS/ERS consensus statement and followed them for periods of more than 3 years except in dead cases. Initial characteristics including the level of dyspnoea, which was assessed with the modified Medical Research Council (MRC) scale, and decline of forced vital capacity (FVC) defined by at least 10% decline at 6 months, were evaluated as possible risk factors for AE.

Results: Seventy-four patients with IPF were studied. One-year, two-year, and three-year incidence of AE were 8.6%, 12.6%, and 23.9%, respectively. Multivariate analysis revealed that higher body mass index (BMI) [hazard ratio (HR), 1.20; 95% confidence interval (CI), 1.03-1.40], higher modified MRC scale [HR, 2.93; 95% CI, 1.46-5.85], and at least 10% decline in FVC [HR, 2.60; 95% CI, 0.95-0.99] were independent risk factors for AE-IPF. The causes of death were assessed to be AE in 20 of 57 expired patients. A stepwise multivariate Cox regression model evaluating AE-IPF, adjusted for %FVC and decline in FVC, demonstrated a statistically significant impact on overall survival [HR, 2.79; 95% CI, 1.59-4.88; $p < 0.001$].

Conclusion: These data suggest that initial high modified MRC scale, high BMI, and at least 10% decline in FVC at 6 months were significant independent risk factors for AE-IPF. AE was an independent prognostic factor in IPF.

緒言

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis;以下IPF)は通常慢性経過を呈する疾患であるが(1),時に急性増悪を経験することが報告されている(2,3,4,5,6).

IPFでは,種々の予後因子が報告されている(7-17).年齢,性別,呼吸困難の程度,喫煙歴, body mass index (BMI)は予後因子とされている.さらに,肺機能所見, PaO₂, BALの好中球比率も予後因子とされている.一方,急性増悪の予後は極めて不良と報告されているが, IPFの予後因子と急性増悪の関係について検討した報告はない.

最近の検討では, 6か月あるいは12か月でのFVCの10%以上の悪化は重要な予後因子として報告されている(13-16). Kingらは, FVCの10%以上の悪化はdisease progressionの有用な指標と報告している(18). 急性増悪の病態は現時点では解明していないので, disease progressionと急性増悪との関連についての検討は重要と思われる.

今回の我々は, IPFの予後因子が急性増悪の危険因子となるかどうかにつき検討した. さらに, 急性増悪の予後に与える影響が種々の予後因子で補正したのちも有意であるかどうかについても検討した.

対象と方法

2000年1月から2005年12月までの間に陶生病院でIPFと診断された102人が研究対象となった. IPFの診断は, ATS/ERSのconsensus statementの診断基準(1)に従った.

高分解能CTで明らかな蜂巢肺所見を認める場合は外科的肺生検がなくともIPFと診断した. 外科的肺生検にて診断したのは30例であった(Table 1). 膠原病合併例, 職業および環境暴露例は除外した. 初診時急性増悪症例は除外した.

肺機能検査が, 死亡を除いて3年以上の経過が追えている症例を検討対象とした. 肺機能の経過は3~6か月毎の間隔で行われた. IPF 110例のうち, 21例が肺機能検査が不十分, 15例が初回評価時にBALを未施行の理由で除外され, 残った74例が検

討対象となった. 臨床・検査所見は後方視的に臨床記録から収集された. 本研究は陶生病院の倫理委員会で承認された.

急性増悪の定義は, 日本呼吸器学会の改訂診断基準を用いて診断された(19, 20).

初回評価が行われのち経過観察を行い, 急性増悪の頻度と危険因子の検討が行われた. 初回評価の, 患者背景, modified Medical Research Council (MRC), 気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞分画, 6ヶ月後のFVCの10%以上の悪化, 等が急性増悪の危険因子として検討された. 治療については, 無治療, ステロイドと免疫抑制剤の併用療法や臨床治験も含め種々の治療が行われており, 治療期間はさまざまに併用療法もされており, 治療法についての検討は行わなかった.

2000年6月の生存状態が検討され, 死因と急性増悪の生存にあたる意義につき検討された.

結果

初回評価時の患者背景とBALF所見はTable 1に示す.

急性増悪の診断と, 増悪の原因の除外

2000年1月から2009年6月の間に, 23人が急性増悪と診断された. 23人のうち, BALの微生物学的検査は17名に行われ, 喀痰検査, 血液培養検査は全例で行われ, 細菌, マイコプラズマ, ウイルス, 真菌, あるいは*Pneumocystis jiroveci*の急性増悪への関与は除外された. BALFを施行された17例においてZiehl-Neelsen染色, Gomori methenamine 銀染色, 種々のウイルス培養検査(cytomegalovirus, herpes simplex, varicella zoster virus, measles virus, adenovirus, influenza A, influenza B, parainfluenza 1-3, およびrespiratory syncytial virus)は陰性であった. 尿中肺炎球菌抗原, レジオネラ抗原は全例で陰性であった. 全例でD-dimer, 心エコー, CTが行われ肺塞栓は否定された.

急性増悪の頻度と危険因子

急性増悪を起こした群と起こさなかった群の比較がTable 1に示す. 喫煙状態は両群間で有意な差を認めしたが, コックスの比例ハザードモデルでは急性

Table 1. Clinical, pulmonary function, and bronchoalveolar lavage findings in 74 patients with idiopathic pulmonary fibrosis

	Total	AE	None AE	P Value
Number of cases	74	23	51	-
Sex, male	61	20	41	0.721
Age	64.1±7.4	62.9±8.9	64.6±6.7	0.459
Smoking history, N/Ex/C	20/37/17	7/14/2	13/23/15	0.021
BMI	23.5±3.1	24.7±2.9	22.9±3.0	0.019
modified MRC scale, 2 and above	10/33/28/3/0	13	18	0.145
PaO ₂ , mmHg	81.0±11.6	78.7±12.2	82.8±11.0	0.285
FVC, % predicted	77.0±19.2	73.5±20.9	79.1±18.2	0.199
DLco, predicted	59.3±18.7	57.3±21.6	60.2±17.6	0.554
10% decline in FVC at 6 months, yes	13	8	5	0.018
Time to 10% decline in FVC, mo	18.7±19.2	15.2±12.2	20.4±17.4	0.196
Follow-up time, mo	45.6±26.0	30.2±19.7	52.5±25.6	<0.001
SLB yes	30	10	20	0.928
BAL				
Macrophages, %	90.7±12.1	92.3±7.5	89.9±13.7	0.649
Neutrophils, %	2.0±3.5	1.4±1.5	2.2±4.0	0.981
Lymphocytes, %	5.4±6.7	5.0±6.5	5.5±6.8	0.632
Eosinophils, %	1.0±1.8	1.1±2.3	0.9±1.5	0.585
CD4/8	2.36±2.66	2.65±3.53	2.24±2.12	0.876
Albumin, mg/ml	65±34	60±29	65±37	0.611

Definition of abbreviations: AE = acute exacerbation; N/Ex/C = non-smoker/ex-smoker/current smoker; BMI = body-mass index; MRC = Medical Research Council; FVC = forced vital capacity; DLco = diffusing capacity for carbon monoxide; BAL = bronchoalveolar lavage; SLB = surgical lung biopsy

増悪の危険因子ではなかった。BMIは急性増悪群で有意に高値であった(24.7±2.9 対 22.9±3.0, p=0.019) (Table 1)。外科的肺生検診断例と臨床診断例で急性増悪の頻度に差は認めなかった(10/30 (33.3%) 対 13/44 (29.5%), p = 0.928)。

6ヶ月後の評価で、13例がFVCで10%以上低下した。急性増悪群と非増悪群で、6か月後のFVC悪化に有意差を認めた(8/23 対 5/51, p=0.018) (Table 1)。

Kaplan-Meier曲線にて1年、2年、3年の急性増悪の頻度はそれぞれ8.6% (95% confidence interval (CI), 1.7-12.6%), 12.6% (95% CI, 4.5-20.0%), and 23.9% (95% CI, 12.9-33.5%)であった (Figure 1)。

コックスの比例ハザード法での単変量解析では、modified MRC scale 高値、FVC低値は有意な急性増悪の予測因子であった (Table 2)。ステップワイズ法による多変量解析ではBMI高値、modified MRC scale 高値、そしてFVCの6か月後での10%以上の悪化が有意な急性増悪の予測因子であった (Table 3)。

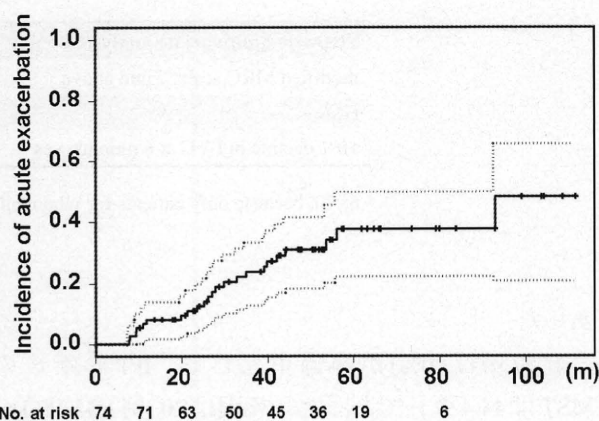


Figure 1. Incidence of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Dashed lines indicate 95 percent confidence interval.

予後因子と急性増悪の予後への影響

経過観察中に23例(31.1%)が急性増悪と診断された。急性増悪例のMST [median survival time] は26.4か月と、非急性増悪例ではMSTは52.8か月と有意に短かった (log rank test, p=0.0002)。MSTは22日で