

目的：

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) は予後の悪い疾患であり、臨床診断されてから死亡までの期間は平均5年とされている。しかも、その経過中に急性増悪を来し、急速に進展し死亡する症例があることが知られており、その病態の解明と治療法の開発が待たれている¹⁾。病理学的に急性増悪は、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) であると考えられているが²⁾、一般のDADと比較して病変が局所的であったり、硝子膜のない急性肺傷害の器質化として報告される症例があり^{3, 4)}、病理学的に不明な点が多い。当研究では、IPFの急性増悪で死亡し剖検された症例に関して、臨床経過、治療、病理組織像の特徴について検討した。病理学的には、特に臨床的な増悪から死亡するまでの期間と、病理学的な所見の種類と病巣の時間的推移を対比して検討した。

症例と方法：

日本医科大学付属病院で死亡したIPFの急性増悪

症例で、剖検が行われた15例を対象とした(表1)。臨床的には、急性増悪から死亡までの期間、増悪のきっかけと考えられる事項、急性増悪に対する治療を検討した。病理学的に、剖検肺は経気道的に15%ホルマリンにて注入固定を行い、肉眼的にIPF関連部位、急性増悪関連部位を切り出し、再度ホルマリンで浸潤固定を行い、型のごとくパラフィン包埋を行った。一般染色としては、HE染色、Elastica Masson Goldner (EMG)染色、Alcian blue-PAS染色を行った。免疫組織化学的には、抗ケラチン抗体、抗α平滑筋アクチン抗体、抗I型コラーゲン抗体、抗IV型コラーゲン抗体、抗マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-1抗体、抗MMP-2抗体、抗MMP-9抗体、抗MT-MMP-1抗体、抗ティシューインヒビターマトリックスメタロプロテアーゼ(TIMP)-1抗体、抗TIMP-2抗体を用いて酵素抗体法にて検討した。

結果：

臨床的な急性増悪から死亡までの期間は3日から6ヶ月、平均41日であった(表1)。増悪のきっかけと考えられたのは、不明7例、インフルエンザ感染

表1 臨床像および病理所見

症例	臨床			病理所見				
	増悪から死亡	増悪のきっかけ	治療	DAD	Polyp	F.F.	HC:F.F.	Thrombi PA
1	3D	VATS肺生検	ステロイドパルス	Ex.Prol.2+	—	3+	3+	—
2	2W	なし	ステロイドパルス	Ex.Prol.2+	3+	2+	1+	1+earlyOrg
3	2W	なし	ステロイドパルス、シベレスタット [*]	Ex.Prol.2+	1+	1+	1+	1+Fresh
4	3W	急性心筋梗塞 ステンント術後5M	ステロイドパルス	Prol.3+	1+	1+	1+	—
5	3W	なし	ステロイドパルス、PMX	Ex.Prol.2+	1+	1+	2+	—
6	1M	急性心筋梗塞	ステロイドパルス	Prol.2+	3+	3+	2+	—
7	1M	食道癌術後5M、放治後	ステロイドパルス	Ex.Prol.2+	2+	1+	1+	2+Emboli
8	1M	なし	ステロイドパルス	Ex.Prol.2+	1+	2+	3+	—
9	1M	インフルエンザワクチン	ステロイドパルス	Prol.2+	3+	1+	1+	—
10	1M	なし	ステロイドパルス、PMX	Ex.Fib.1+	1+	2+	3+	—
11	1M	なし	ステロイドパルス、エンドキサン療法	Ex.Prol.Fib.2+	2+	1+	2+	—
12	2M	なし	ステロイドパルス、エンドキサンパルス	Fib.3+	1+	1+	2+	—
13	2M	急性気管支炎	ステロイドパルス、シクロフォスファミド、PMX	Prol.Fib.3+	1+	1+	2+	1+Old
14	2M	肺癌、抗癌剤	ステロイドパルス、PMX	Prol.Fib.3+	1+	1+	1+	—
15	6M	インフルエンザ、タミフル	ステロイドパルス、シベレスタット [*]	Ex.Prol.Fib.2+	1+	2+	3+	—

PMX:polymyxin-B エンドトキシン吸着療法、Ex:浸出期、Pro:増殖期、Fib:線維化期、F.F:線維芽細胞巣、HC:F.F:蜂巣肺部の線維芽細胞巣、Thrombi PA:肺動脈血栓

日本医科大学解析人体病理

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

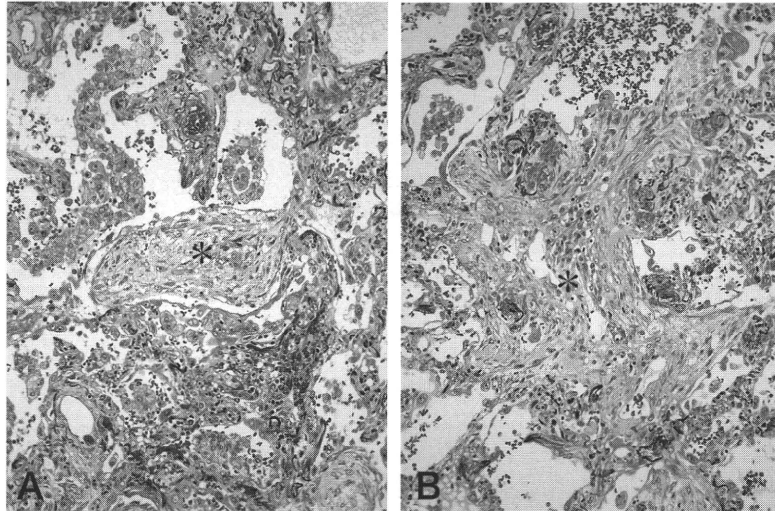


図1 急性増悪から2週で死亡した症例. A: ポリープ型腔内線維化巣(*)が目立って認められる. B: すぐ近くの肺胞道には, 時期的に同様のリング状腔内線維化(*)を認める.

1例を含む感染症関連3例, 心筋梗塞および, または手術操作3例, 手術および放射線治療1例, 抗癌剤投与1例であった. 治療として, 15例すべてでステロイドパルスが行われており, エンドトキシン吸着療法(PMX)が4例に, エンドキサンが2例で使用されていた.

病理学的には, 15例すべてで, DAD所見がみられ, 15例中11例で, 浸出期と増殖期などの時相の異なるDAD所見の混在がみられた(表1). また, 臨床的な急性増悪から死亡までの期間との対比から, 15例すべてで急性増悪発症時期に相当する時期のDADの存在が確認された.

肺胞腔内に器質化肺炎様のポリープ型の線維化を示す症例は14例で認められ, 内5例では, 比較的多くのポリープ型腔内線維化巣を確認した(図1A). しかし, すべての症例の同一標本内で, ポリープ型腔内線維化と同一時期と判断されるDADのリング状の腔内線維化巣が確認された(図1B). 一部では, それらの移行像が認められた. 免疫組織化学的に, ポリープ形成部を構成する間質細胞は α 平滑筋アクチンが陽性で筋線維芽細胞であることが確認された(図2A). また, ポリープを覆う大型の再生肺胞上皮細胞は, 不連続に観察された(図2B). MMP-1とTIMP-2の染色性は, ポリープ型腔内線維化を構成する間質細胞では, DADの増殖期のリング状腔内線維化を構成する間質細胞と同様にMMP-1よりもTIMP-2が優位に染色された(図2C, D).

15例すべてで, 蜂巢肺形成を示す通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)所見がみられ, 早期の線維化である線維芽細胞巣(fibroblastic foci)がすべての症例で確認された. ただし, 生検例の線維芽細胞巣にみる大型の筋線維芽細胞と比較して, すべての症例で, 構成間質細胞は小型であり, 線維芽細胞巣の細胞外基質もAlcian blue-PAS染色で青く染まるグリコサミノグリカンは少なく, 膠原線維に加え微細な弾性線維形成が目立つ症例が多く認められた(図3). また, 9例では, 蜂巢肺形成部の壁にも, 線維芽細胞巣が目立って認められた(表1, 図4).

それ以外の肺病変として, 一般のDAD症例に観察される肺動脈内血栓を検討したが, 15例中4例にのみ新鮮もしくは器質化血栓として観察された.

考 察:

IPFの急性増悪については, 日本でその頻度が高い事が知られているが, 近年では, 欧米での報告もあり, IPFの重要病態として理解されている³⁾. 病理学的には, DADの他に, 硝子膜のない急性肺障害の器質化の病型があることも記載されている^{1, 2)}. 今回の検索では, すべての症例でDAD所見がみとめられており, 臨床的な急性増悪の時期と一致していた. また, 器質化肺炎様のポリープ型腔内線維化は高頻度で認められたが, 同時にDADのリング状

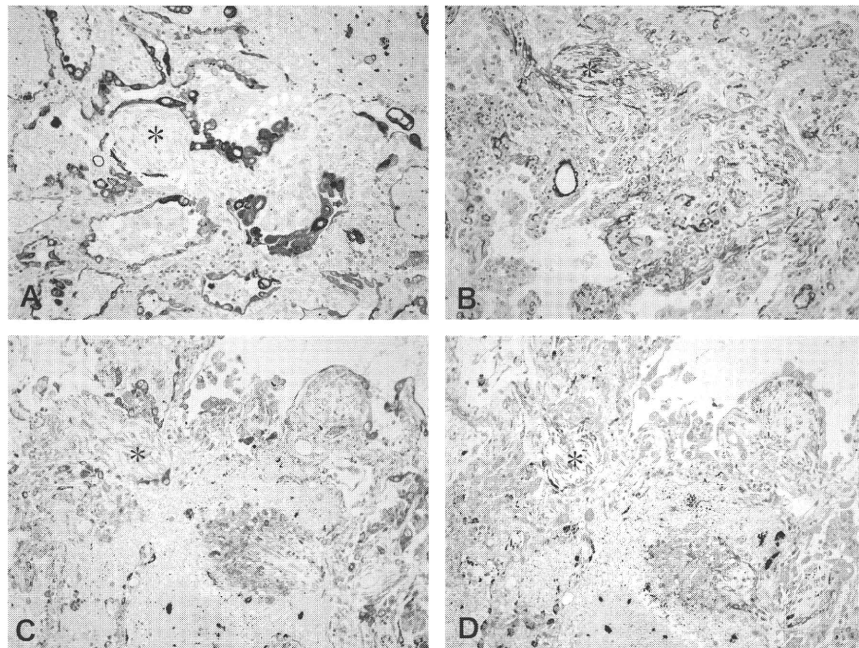


図2 急性増悪から2週で死亡した症例。
 A：ケラチン陽性の再生肺胞上皮細胞は、ポリープ型腔内線維化巣(*)を覆うが、不完全である。B：ポリープ型腔内線維化巣(*)には、 α 平滑筋アクチン陽性の筋線維芽細胞が目立って認められる。C：間質コラゲナーゼ(MMP-1)は、ポリープ型腔内線維化巣(*)の筋線維芽細胞に弱陽性である。D：ティシューインヒビターオブマトリックスメタロプロテアーゼ(TIMP)-2は、ポリープ型腔内線維化巣(*)の筋線維芽細胞に強陽性である。これらは、DADの増生筋線維芽細胞と同様に、TIMP-2/MMP-1 優位を示している。

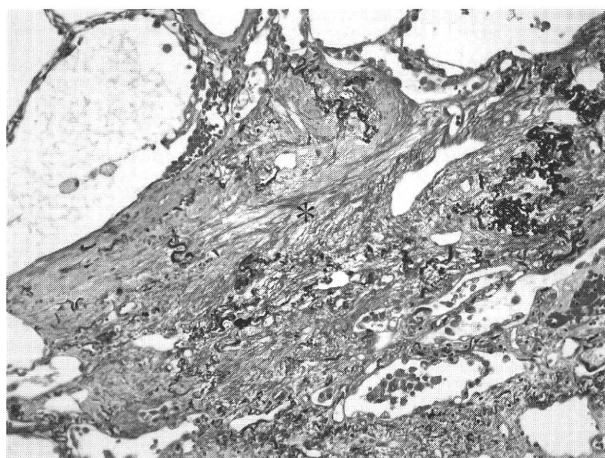


図3 急性増悪から6ヶ月で死亡した症例。
 IPFの線維芽細胞巣(*)には、治療の影響と思われるが、膠原線維に加え微細な弾性線維の沈着も顕著である。

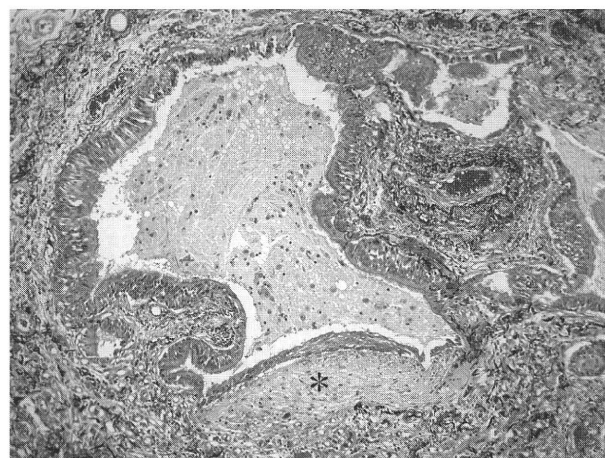


図4 急性増悪から1ヶ月で死亡した症例。
 胞巣肺形成部にみられる線維芽細胞巣(*)で、再生重層扁平上皮化生で覆われる。今だ活動性の線維芽細胞巣であることを示している。

腔内線維化が近くにみられ、ポリープ型腔内線維化との間に移行像が観察された。また、ポリープ型腔内線維化巣には、再生肺胞上皮の被覆が不十分で、毛細血管の進入は乏しく、構成する間質細胞は筋線維芽細胞化していた。また、筋線維芽細胞には、MMPとTIMPの検索でもTIMP優位の染色性が確認

された。これらの所見は、形はポリープ型ではあるが、本質的には、DADの特徴を示していると判断される。このような病理所見は、acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP)として報告された病態と類似している⁹⁾。我々の検索対象は剖検例ですべて死亡例ではあるが、腔内線維化の形成機序から考

察すると、ポリープ型の腔内線維化は、局所的には間質細胞よりも肺胞上皮の相対的な再生が良いために形成される訳であり³⁾、予後の良い可能性はあると考えられる。

時相の異なるDADの混在については、イレッサ(ゲフィチニブ)などの薬剤によるDADでは、特徴的に認められるが⁶⁾、IPFの急性増悪では、増悪病態が繰り返り起こっているのではないかと考えられる。

肺動脈血栓については、臨床的な急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の剖検例で、多臓器不全症候群(MODS)を伴う症例では特に目立つことが報告されているが、薬剤性のDADや、特発性の急性間質性肺炎では、少ないことが報告されている⁷⁾。IPFの急性増悪では、MODSや播種性血管内凝固症候群(DIC)の合併が少なく、肺が主体となる病態であり、肺動脈血栓が少ない理由と理解される。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患，診断・治療ガイドライン作成委員会 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京. 南江堂，2004
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K.: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*. 1993;103(6):1808-12.
- 3) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V.: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821-826
- 4) Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD.: Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia. A histologic pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1064-1070
- 5) Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986;122:443-461,
- 6) 福田 悠: 剖検例にみるゲフィチニブ急性肺障害の病理学的特徴. 特集: 分子標的薬「ゲフィチニブ(イレッサ)」の急性肺障害をめぐって. *日本胸部臨床(総説)* 2003;62:506-515
- 7) Kang D, Togashi M, Yamamoto M, Takahashi M, Kunugi S, Ishizaki M, Fukuda Y.: Two forms of diffuse alveolar damage in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Hum Pathol* 2009;40:1618-27

外科的肺生検を施行した 肺気腫合併間質性肺炎の病理学的検討

小倉 高志^{1*} 馬場 智尚¹ 遠藤 高広¹
土屋 典子¹ 矢澤 卓也² 武村 民子³

背景：肺気腫合併間質性肺炎が最近注目されているが、その間質性肺炎の組織パターンは明らかにされていない。目的：肺気腫合併間質性肺炎の組織像を明らかにすること。組織パターンを明らかにすることは肺気腫合併間質性肺炎における治療ならびに予後の点から重要である。方法：当院で外科的肺生検を施行しえた肺気腫合併の間質性肺炎症例70例の臨床像や病理学的特徴をretrospectiveに解析した。結果：間質性肺炎のパターン分類では、UIP pattern 37例(53%), NSIP pattern 17例(24%), RB-ILD pattern 4例(6%), DIP pattern 2例(3%), 分類不能10例(14%)であった。結語：UIPパターンを50%で認めた。25%の症例をNSIPパターンとしたが、気腔の拡大を伴う線維化(AEF)との鑑別が重要である。Report of an American Thoracic Society Projectで特定されたNSIPの特徴は、中年女性の非喫煙者であり、喫煙者のNSIPもそのsubgroupになりうるか検討が必要である。

Pathologic patterns of Combined pulmonary fibrosis and emphysema

Takashi Ogura¹, Tomohisa Baba¹, Takahiro Endo¹,
Noriko Tsuchiya¹, Takuya Yazawa², Tamiko Takemura³

¹Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

²Department of Pathobiology, Yokohama City University Graduate school of Medicine

³Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

Pathologic pattern of Combined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE) has not well been defined. We reviewed the pathological findings of 70 consecutive patients with CPFE who underwent surgical lung biopsy (SLB). (Results) Pathologically, 37 showed DAD, 17 NSIP, 4 RBILD, 2 DIP, 10 unclassifiable pattern. (Conclusion) NSIP is a pathologic pattern of CPFE. Further attempts are needed to disclose the relationship between cigarette smoking and NSIP.

【背景・目的】

肺気腫合併間質性肺炎が最近注目されているが、その間質性肺炎の組織パターンは明らかにされていない。今回我々はこのような特徴を示した一群のその組織学的特徴を retrospective に検討した。

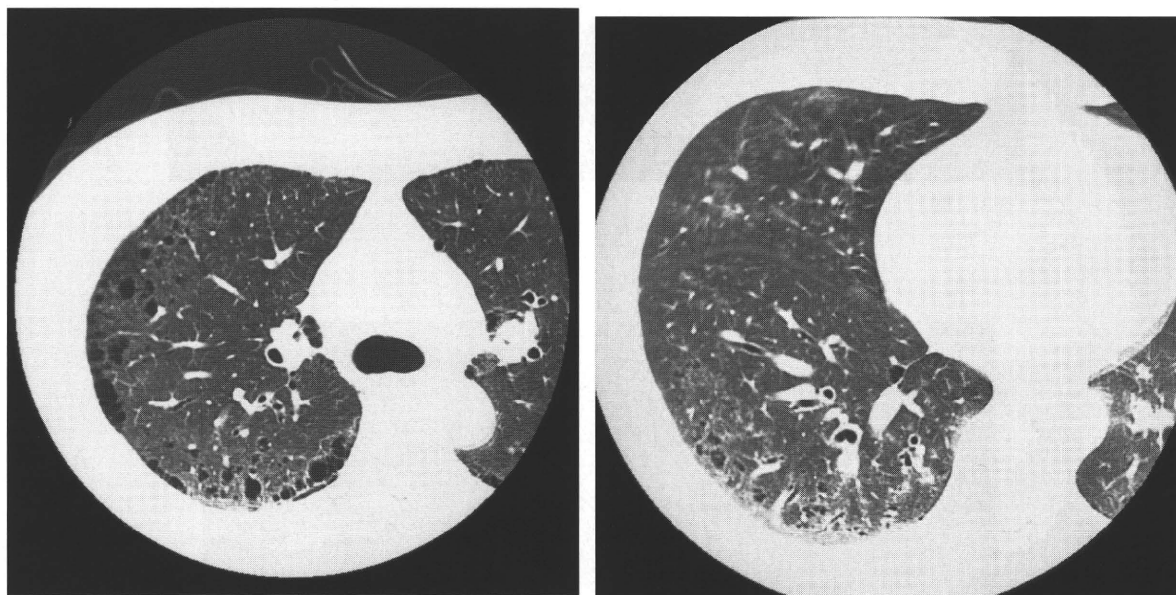
【方 法】

方法：1996年6月から2009年10月までに本施設で外科的肺生検を施行した間質性肺炎のうち、胸部HR-CTの再評価で肺気腫(小葉中心, paraseptal)を合併していた症例の組織を再評価した。病理組織学的分類は、びまん性肺疾患の病理診断に経験豊富な1人の病理医が、ATS/ERS statement に従って分類した¹⁾。間質性肺炎の7型に分類されない場合は、分類不能とした。

【結 果】

検討しえた肺気腫合併の間質性肺炎症例70例の内訳は、間質性肺炎のパターン分類では、UIP pattern 37例(52.9%)、NSIP pattern 17例(24.3%)、RB-ILD pattern 4例(5.7%)、DIP pattern 2例(2.9%)、分類不能 10例(14.3%)であった。RBILDパターン症例のCT写真・病理像を図1,2に示す。DIPパターン症例のCT写真・病理像を図3,4に示す。NSIPパターン症例のCT写真・病理像を図5,6,7に示す。NSIPパターン類似であるが、小葉中心性の線維化より喫煙の関与が強いと考えられた慢性線維化の間質性肺炎症例のCT写真・病理像を図8,9,10,11に示す。分類不能パターン症例のCT写真・病理像を図12,13,14に示す。

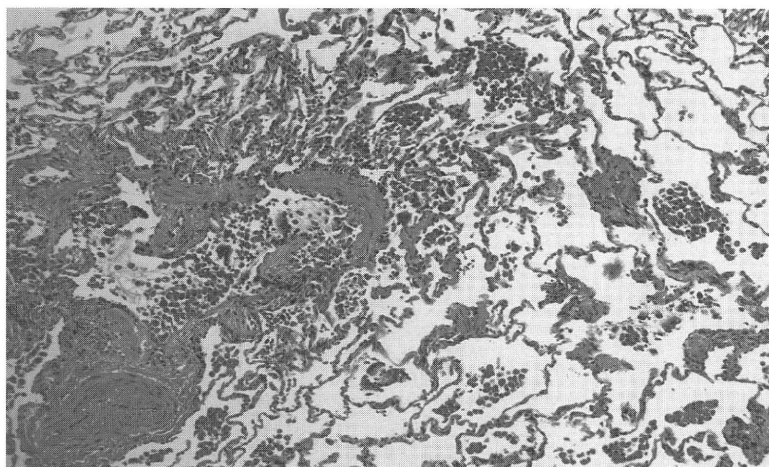
RBILD



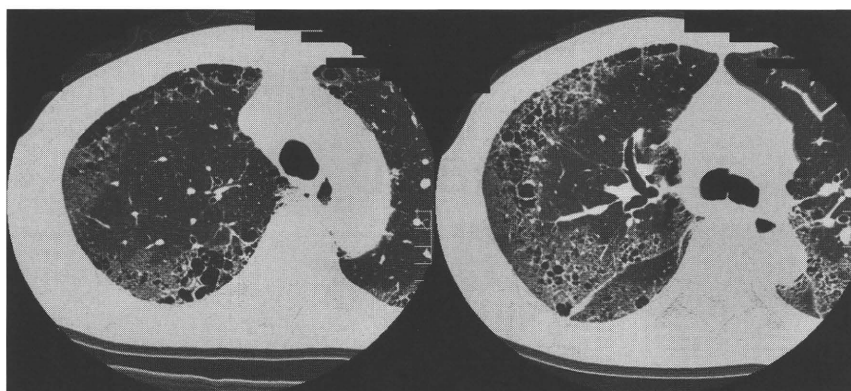
52494-53-30

(図1) RBILDパターン症例の胸部HRCT像
上葉優位に low attenuation area が辺縁優位に多発しています。小葉中心性の粒状影とすりガラス状陰影を認める

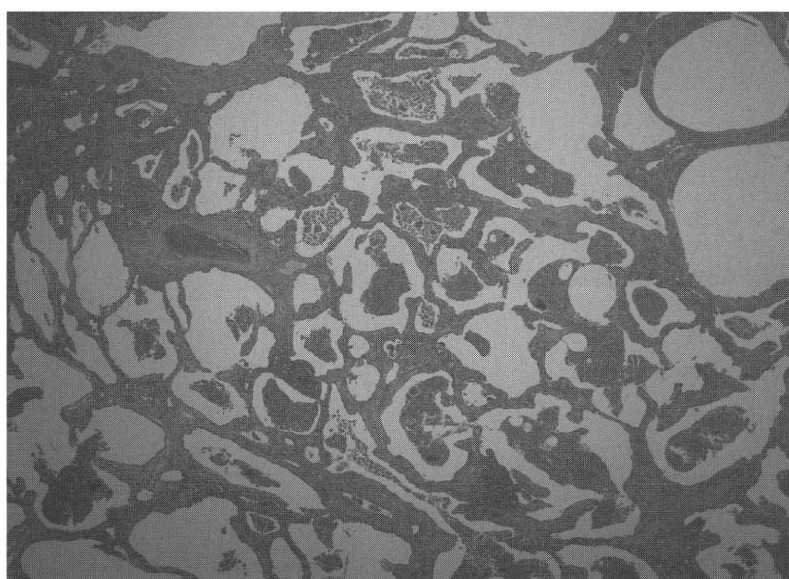
¹ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
² 横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学
³ 日本赤十字社医療センター病理部
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



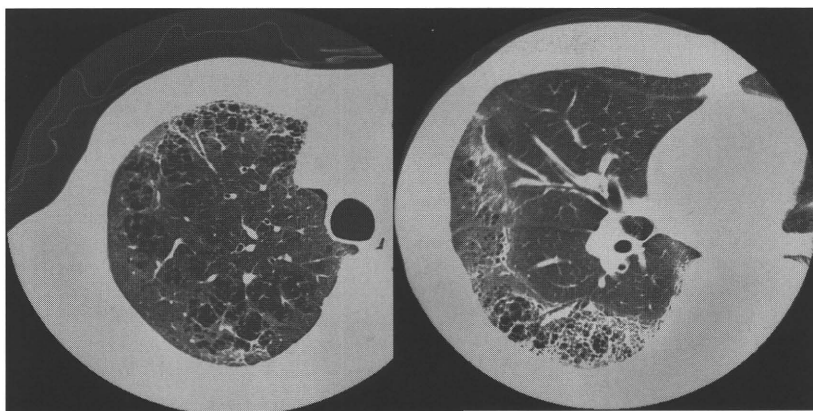
(図2) RBILDパターン症例の病理像(図1と同じ例)
細気管支を中心とした肺胞隔壁は線維化により肥厚して、細気管支内腔、周囲肺胞に褐色のマクロファージ(smoker's macrophage)が集まっている



(図3) DIPパターン症例の胸部HRCT像
胸膜直下の比較的境界が明瞭なすりガラス陰影と、その内部ののう胞性病変を認める。

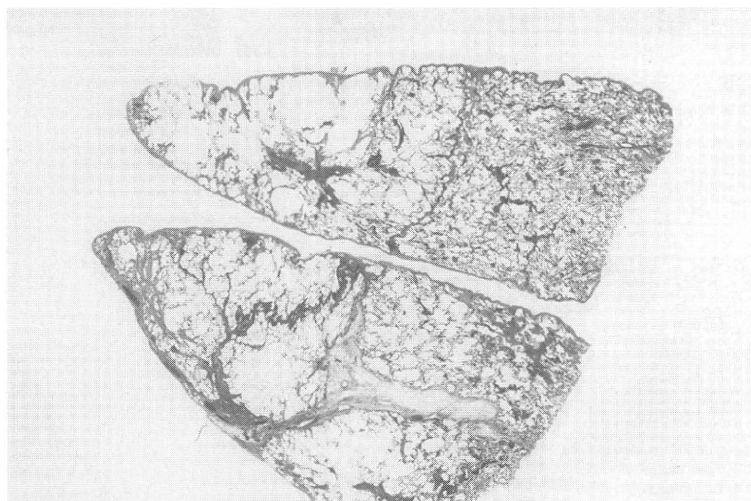


(図4) DIPパターン症例の病理像(図3と同じ例)
肺胞構造は比較的保たれており、時相が同じ線維化病変がびまん性に広がっています。腔内にマクロファージが充満した病変が目立つ。



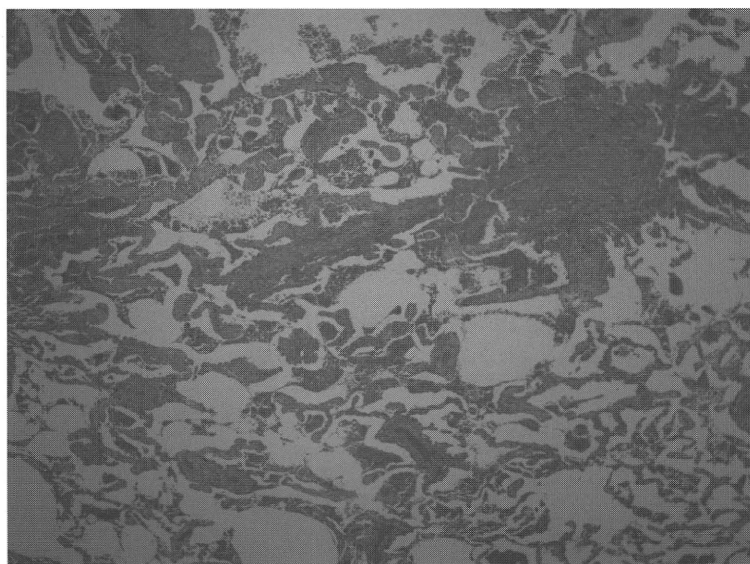
(図5) F-NSIPパターン症例の胸部HRCT像

上葉には気腫像を、下葉には胸膜直下にすりガラス陰影と、その内部にのう胞性病変を認める。



(図6) F-NSIPパターン症例の病理像(図5と同じ例, ルーペ像)

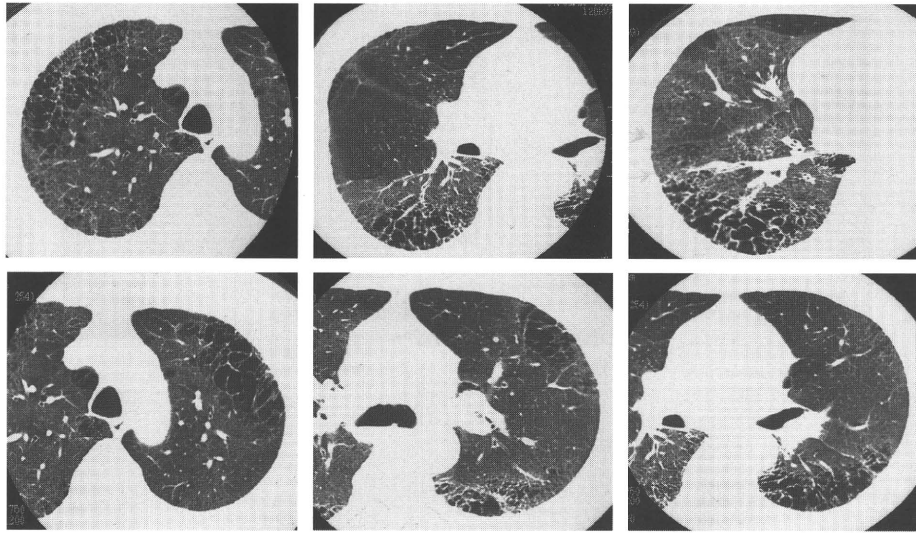
小葉中心性肺気腫と時相の揃った肺胞の線維化像を認める。



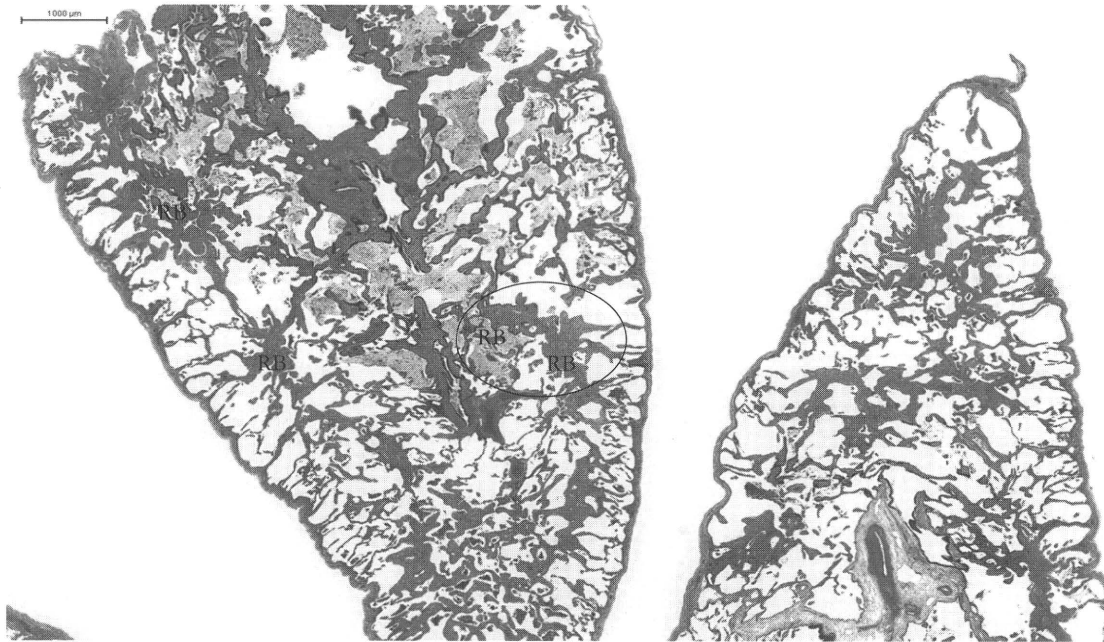
(図7) F-NSIPパターン症例の病理像(図5と同じ例)

肺胞壁の線維化も伴いF-NSIPと診断したが、腔内にマクロファージが目立ちDIP reaction所見を認めます。

初診時胸部CT



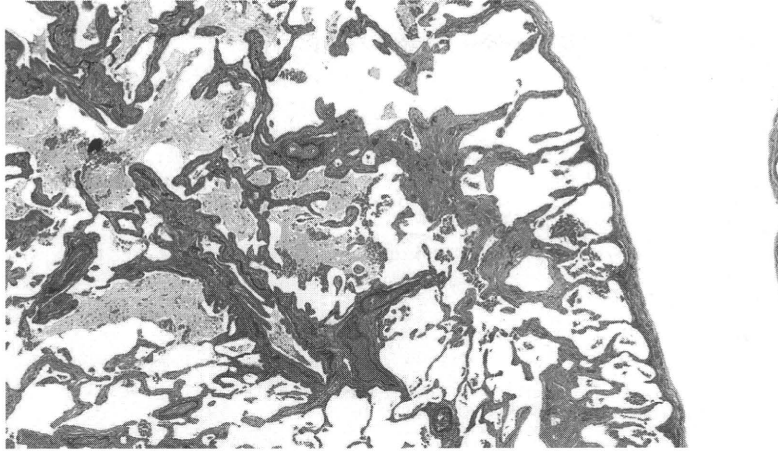
(図8) F-NSIPパターン類似の症例の胸部HRCT像
上葉には、気腫変化とすりガラス性陰影を認める。下葉背側、胸膜下優位に嚢胞性病変を認める。



RB levelに強調される線維化、そこから横に連続する線維化と胸膜方向へ伸びる線維化とともに気腫化を生じる。
上に嚢胞変化すでにみられ、膜性細気管支レベルからの拡張

(図9) F-NSIPパターン類似の症例の組織像(図8と同じ例、HE染色)

病変はびまん性に拡がり、時相の揃った(temporal uniformity)病変で、一見F-NSIPパターン類似の例である。しかし、呼吸器細気管支レベルに強調される線維化を認める。そこから横に連続する線維化と胸膜方向へ伸びる線維化とともに気腫化を生じている。喫煙の関与が疑われる慢性線維性の間質性肺炎である。気腔の拡大を伴う線維化(AEF)との鑑別が重要である。



前の図の○印の部分、RB level, collagen typeの fibrosisとともに肺胞壁の elastic fiber の減少

(図10) F-NSIPパターン類似の症例の組織像(図8と同じ例, EVG染色)
呼吸器細気管支レベルに強調される線維化, 肺胞壁の elastic fiber の減少を認める。



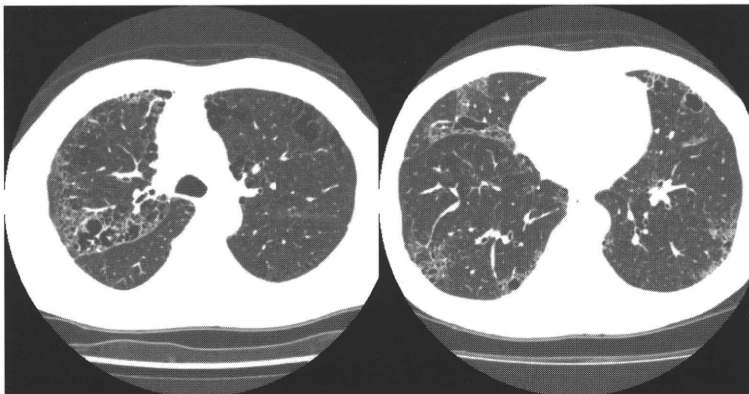
初診時



初診5年後

(図11) F-NSIPパターン類似の症例の胸部HRCT像の経過
嚢胞は拡大していますが, IPFの画像の経過とは明らかに違い, 進行は緩徐である。気腫を伴うFNSIPの症例では, 嚢胞形成が顕著な症例があり, この嚢胞はIPFの蜂巣肺と明らかに違う。

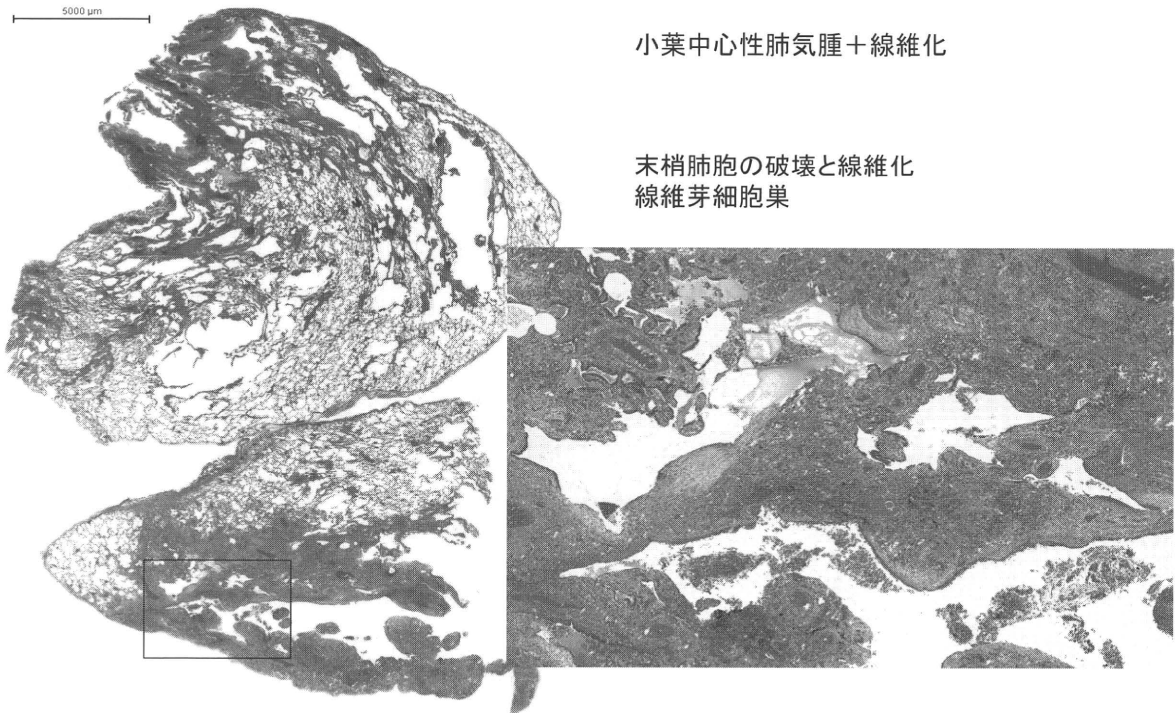
1年後に肺癌出現



(図12) 分類不能とされた症例の胸部HRCT像
上葉には気腫像が目立ち, 胸膜下のすりガラス性陰影と内部にのう胞性変化を認める。



(図13) 分類不能とされた症例の胸部HRCT像((図12と同じ例, 初診1年後)
1年後には肺癌が出現。肺気腫合併間質性肺炎では, 肺癌の発症が高い。



【図14】分類不能とされた症例の病理像((図12と同じ例)
小葉中心性肺気腫＋線維化の像を認める。末梢肺胞の破壊と線維化, その周囲に線維芽細胞巣も認める。

【考 察】

最近CPFE(Combined pulmonary fibrosis and emphysema)といった疾患概念が, Cottinらにより提唱されている²⁾。画像で, 上葉に肺気腫像を, 下葉は間質性陰影を呈する症例に命名している。CPFEも喫煙の関与が強いと考え, 喫煙関連性間質性肺炎の一つに含まれる可能性が高いと思われる。

当院の外科的肺生検した間質性肺炎においては, CPFEに該当する症例を集めると70例あり, 間質性肺炎の組織分類ではUIPパターンを50%で認めた。25%の症例をNSIPパターンとしたが, NSIPパターンが多いことも注目された。Report of an American Thoracic Society Projectで特定されたNSIPの特徴は, 中年女性の非喫煙者であり, 喫煙者のNSIPもその subgroup になりうるかは議論が必要である³⁾。

NSIPパターンの間質性肺炎は, 膠原病肺や慢性過敏性肺炎や薬剤性肺炎などでみられることが多いが, 一部喫煙に関連する症例群もあると考えられる。

【参考文献】

- 1) Travis WD, King Jr. TE: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia, Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165:277-304
- 2) Cottin V, Nunes H, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Eur Respir J. 2005 ;26:586-593
- 3) Marten K, Milne D, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study, Eur Radiol. 2009 19:1679-1685

【平成21年度】

特発性間質性肺炎に潜在するARS抗体症候群の疫学と臨床所見に関する検討

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

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

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

Tomohiro Handa^{1,2}, Kizuku Watanabe², Kiminobu Tanizawa², Yuji Hosono³, Yoshio Taguchi¹,
Satoshi Noma¹, Yoichiro Kobashi¹, Takeshi Kubo⁵, Kensaku Aihara²,
Kazuo Chin⁶, Sonoko Nagai⁷, Tsuneyo Mimori³, Michiaki Mishima²

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

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

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

⁴Tenri Hospital, Nara, Japan

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

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

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

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

はじめに

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

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

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

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

対象と方法

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

¹ 京都大学医学部附属病院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 天理よろづ相談所病院

⁵ 京都大学医学部附属病院放射線部

⁶ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

⁷ 京都健康管理研究会中央診療所

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1 初診時の患者背景

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

略語：ARS-Abs = 抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体

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

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

治療は内服ステロイド、免疫抑制剤、静注メチルプレドニゾンパルス療法など。

結 果

ARS 抗体の頻度と抗体陽性患者の臨床像

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

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

肺機能検査, 血液ガス所見

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

Table 2. 病理組織学的分類と特徴的所見

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

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

interstitial pneumonia ; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia

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

比較を行った (p < 0.05 *, p < 0.01 **)。

ARS抗体陽性群で陰性群に比して有意に高値であった。

気管支肺胞洗浄液所見

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

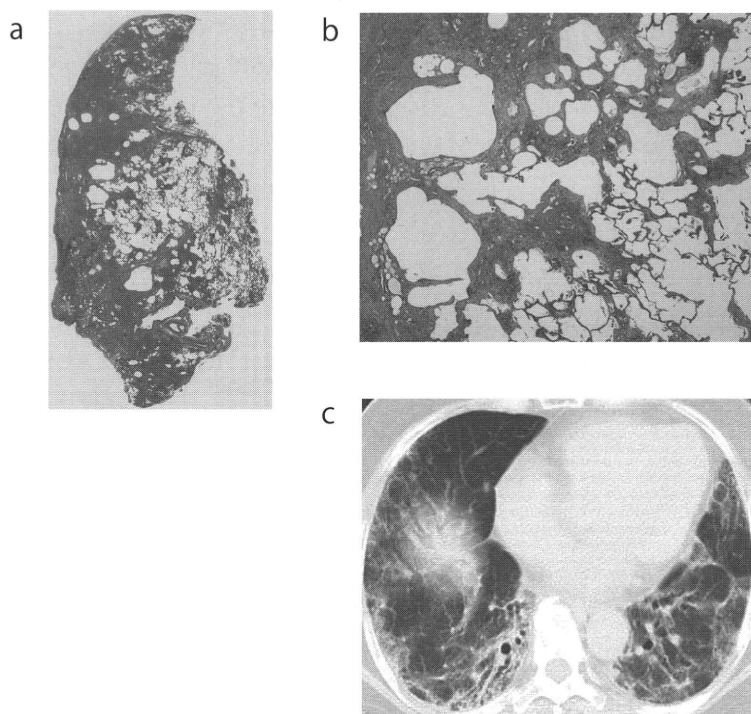
病理学的所見

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

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

HRCT所見

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



Figure

Table 3 ARS抗体陽性患者のHRCT所見

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

*カッパ係数は、2人の放射線科医が各々読影した結果の、所見別の一致を示す。

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

考察・結論

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

参考文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 2) Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Sifakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882-896.

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

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

【平成21年度】

慢性過敏性肺炎の全国疫学調査

稲瀬 直彦* 安井 牧人 鶴浦 康司 宮崎 泰成

本邦では慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が1999年に報告されたが、その後10年間に報告例が増加し、臨床像が変化していることが予想される。今回、慢性過敏性肺炎の全国疫学調査を計画した。対象は過去10年間に診断された慢性過敏性肺炎症例で、原因抗原、症状、身体所見、検査成績(KL-6, SP-Dなど)、肺機能検査、動脈血液ガス、6分間歩行、気管支肺胞洗浄(BAL)、画像所見、病理所見、免疫学的検査、治療、予後についてアンケートにより調査した。10施設から165例が集積され、内訳は鳥関連86例、夏型33例、家関連26例、加湿器肺2例、イソシアネート誘起性1例、その他17例であった。

Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan

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

Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

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