

はじめに

慢性過敏性肺炎は、急性過敏性肺炎と比較して発熱を伴わずに潜在性に発症することがあり診断は時に困難である。画像および病理所見としてNSIPあるいはUIPパターンを示すことが多く、十分な鑑別が行われないままに特発性間質性肺炎と診断されることが多い。

本邦では以前に慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が行われ1999年に結果が報告された¹⁾。この報告では36例(夏型10例, 家関連5例, イソシアネート誘起性5例, 鳥飼病7例, 農夫肺7例, その他5例)が集積されたが、その後の10年間に報告例も増加し原因別疾患分布も変化していることが予想される。今

回、慢性過敏性肺炎部会の研究として慢性過敏性肺炎の全国疫学調査を実施した。

対象と方法

対象はびまん性肺疾患に関する調査研究班員が所属する施設において、過去10年間に診断された慢性過敏性肺炎症例である。調査方法は調査票を用いたアンケート方式であり、調査項目は、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、予後である(表1, 2)。

表1 調査票①

貴施設名 _____ 記入者名 _____
 患者番号(貴施設の通し番号) _____ 診断時年齢 _____ 歳 性別 男・女
 診断名: 夏型・自宅関連(夏型以外)・鳥関連・農夫肺・塗装工肺(イソシアネート)・その他
 発症時期: _____ 年 _____ 月 診断時期: _____ 年 _____ 月

1. 症状(診断時)
 発熱(微熱): 有・無 (_____ か月前から)
 咳: 有・無 (_____ か月前から)
 痰: 有・無 (_____ か月前から)
 労作時呼吸困難: 有・無 (_____ か月前から)
 その他:(_____) (_____ か月前から)

2. 身体所見
 捻髪音: 有・無
 ばち指: 有・無

3. 喫煙歴
 非喫煙者・既喫煙者・喫煙中、(_____ 歳から _____ 歳まで、 _____ 本/日)

4. 職業歴
 (具体的に、 _____)
 (イソシアネート・アスベスト・シリカ)の使用、 _____ 年～ _____ 年まで

4. 検査成績
 WBC _____ /ul, CRP _____ mg/dl, ESR _____ mm/h, LDH _____ IU/l
 KL-6 _____ U/ml, SP-D _____ ng/ml, SP-A _____ ng/ml, ACE _____ U/l
 RF _____ U/ml, ANA _____ 倍, MPO-ANCA _____ EU, PR3-ANCA _____ EU

5. 肺機能検査
 VC _____ L, %VC _____ %, FVC _____ L, %FVC _____ %, FEV1.0 _____ L, FEV1.0% _____ %
 DLCO _____ ml/min/mmHg, %DLCO _____ %, DLCO/VA _____ ml/min/mmHg/L, %DLCO/VA _____ %

6. 動脈血液ガス
 条件(room air・O2 _____ L/分)、pH _____、PaO2 _____ Torr, PaCO2 _____ Torr

7. 6分間歩行
 条件(room air・O2 _____ L/分)、歩行距離 _____ m、最低SpO2 _____ %

8. 気管支肺胞洗浄(BAL)
 注入量 _____ ml、回収量(%) _____ ml(_____ %)、総細胞数 _____ × 10⁵/ml
 AM _____ %, Lym _____ %, Neu _____ %, Eos _____ %, Bas _____ %, CD4/CD8

東京医科歯科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患調査研究班 分担責任者

表2 調査票②

9. 画像所見

1) 胸部X線

所見(✓を): □粒状影、□すりガラス影、□浸潤影、□結節影、□線状影、□輪状影
 その他()

肺野縮小: 有・無、陰影の分布: 上肺野優位・下肺野優位・全肺野、左右差: 有・無

2) 胸部CT

所見(✓を): □粒状影、□すりガラス影、□consolidation、□蜂巣肺、□小葉間隔壁肥厚、□小葉内網状影、その他()

陰影の分布: 上肺野優位・下肺野優位・全肺野、肺外層優位の分布: 有・無、左右差: 有・無

10. 病理所見

肺生検(実施・未実施) 方法: TBLB・胸腔鏡下生検・開胸生検 病理診断:

所見(✓を): □胞隔炎(細気管支中心性)、□小葉中心性線維化、□小葉辺縁性線維化、□線維芽細胞巣、□胞巣肺、□架橋線維化、□リンパ濾胞、□細気管支炎、□巨細胞(コレステロール結晶+/-)

□類上皮細胞肉芽腫、□器質化肺炎(マツソン体)、その他()

11. 免疫学的検査

1) 特異抗体(陽性・陰性・未実施)

抗体()、検体: BALF・血清

抗体()、検体: BALF・血清

2) 抗原添加リンパ球増殖試験(陽性・陰性・未実施)

抗原()、検体: BALF・末梢血、SI: _____ 倍

抗原()、検体: BALF・末梢血、SI: _____ 倍

3) 環境誘発試験(陽性・陰性・未実施)

場所()

4) 抗原吸入誘発試験(陽性・陰性・未実施)

抗原()

5) 抗原回避による改善(有・無・未実施)

抗原回避の期間(_____ 週間)

12. 薬物治療

1) ステロイド薬: 有・無

効果: 有効・無効・その他()

2) 免疫抑制薬: 有・無、(薬剤名)

効果: 有効・無効・その他()

3) その他の治療薬: 有・無、(薬剤名)

効果: 有効・無効・その他()

13. 在宅酸素療法

有・無

14. 予後 (診断後 _____ 年 _____ か月) 生存中・死亡

結 果

10施設(京都大学, 東邦大学, 公立陶生病院, 広島大学, 浜松医科大学, 帝京大学, 徳島大学, 福島県立医科大学, 神奈川県立循環器呼吸器病センター, 東京医科歯科大学)から計165例について調査票が回収された(表3)。原因抗原別診断名は, 鳥関連86例(52%), 夏型33例(20%), 夏型以外の家関連26例(16%), 加湿器肺2例(1%), イソシアネート誘起性(塗装工肺)1例(1%), その他17例(10%)であった(図1)。夏型以外の家関連過敏性肺炎の原因抗原は, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cephalosporium*, *Candida*であった。診断において80例に胸腔鏡下肺生検が施行された。

考 察

前回の調査では夏型, 家関連, イソシアネート誘

起性, 鳥飼病, 農夫肺がまんべんなく含まれていたが, 今回の調査では鳥関連過敏性肺炎の割合が増加し, 約半数を占めるに至った。まだ9施設とごく限られた施設のみの結果であり結論を出すのは時期尚早と思われるが, 最近10年間で鳥関連過敏性肺炎の報告が増加したのは確実と思われる。Mayo Clinicからの報告でも, 肺線維化を認める過敏性肺炎(慢性過敏性肺炎)の原因抗原の50%が鳥抗原とされており²⁾, 鳥抗原は肺線維化を来しやすいことも予想される。一方, 今回は農夫肺の症例が集積されなかったが, 農夫肺は岩手県や北海道など発症地域が偏在しており, これらの地域を網羅する調査が必要と思われる。イソシアネート誘起性(塗装工肺)の報告は, 職場環境の整備などの影響もあり報告例が減っていると思われ, 特に慢性例はごく限られていると思われる。

外科的肺生検により慢性過敏性肺炎と診断された症例も増加した。急性例と比較して, 慢性過敏性肺

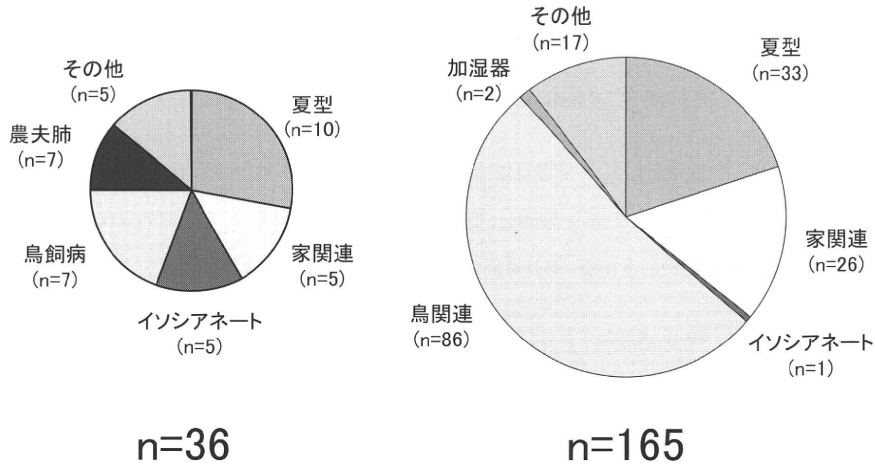


図1 慢性過敏性肺炎の内訳

表3 慢性過敏性肺炎の施設別内訳

	鳥関連	夏型	家関連 (夏型以外)	加湿器	イソシア ネート	不明	(計)
京都	1						1
東邦	2						2
公立陶生	1	1				6	8
広島	2		2			11	15
浜松	3		13		1		17
帝京	1						1
徳島	1						1
福島	1						1
神奈川	14	6	2	2			24
医科歯科	60	26	9				95
(計)	86	33	26	2	1	17	165

炎の病理組織では類上皮細胞性肉芽腫を認めない場合が多く診断が容易でないが、近年の肺病理学の進歩が診断に寄与したと思われる³⁾。ただし、病理診断後に原因抗原の確定までは至らず、原因不明(その他扱い)とされる症例が一定数存在した。

結 論

全国10施設から165例の慢性過敏性肺炎症例を集積した。鳥関連過敏性肺炎が52%と多く、夏型過敏性肺炎が20%、夏型以外の家関連過敏性肺炎が16%であった。

参考文献

- 1) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, Sato A, Suga M, Ando M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: A nationwide epidemiological survey. J Allergy Clin Immunol 1999;103:315-20.
- 2) Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. Chest 2008;134:133-8.
- 3) Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2008;14:440-454.

【平成21年度】

特発性肺線維症に対する酸素療法・リハビリテーションの アンケート調査の解析結果報告

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

特発性肺線維症 (IPF) 診療の専門施設を対象としたアンケート調査により、IPFに対する長期酸素療法 (LTOT) と呼吸リハビリテーションの意識・実態調査を行った。回答が得られた全15施設でIPFに対してLTOTは有用と考えられており、全施設でIPFにLTOTが使用されていた。6分間歩行テストは全15施設で行われていたが、施行方法は施設間で大きなばらつきがあった。IPFに対する呼吸リハビリテーションは9施設で行われているがIPFに特化した呼吸リハビリテーションプログラムを設けている施設はなく、他の慢性呼吸不全患者と同一のリハビリテーションが行われていた。リハビリテーションは外来より入院で行われることが多いという結果であった。肺高血圧の評価のための右心カテーテル検査を行っているのは1施設のみであった。今後、IPFという疾患の共通理解や施設間での重症度比較、また多施設共同研究も見据えて各種評価法に関しては施設間での一定の基準作成が望まれる。

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

Hiroyuki Taniguchi¹, Michiaki Mishima², Masashi Bando³,
Yoshikazu Inoue⁴, Takashi Ogura⁵, and Yukihiko Sugiyama³

¹*Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital*

²*Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital*

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

⁴*National Hospital Organization: Kinki-Chyuo Chest Medical Center*

⁵*Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center*

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

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

はじめに

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

対象と方法

びまん性肺疾患に関する調査研究班の班員および研究協力員の施設においてIPFに対するLTOT・呼吸リハビリテーションに関したアンケートを企画し、IPF患者の日常診療をしている施設から回答を得る方式で調査した。アンケート内容は以下のごとく4パートから構成された。

【IPFの診療実態】

診療中のIPF患者数、IPF診断の基準、重症度別IPF患者数。

【IPFに対するLTOTについて】

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

対応、酸素供給機器のタイプなど。

【IPFに対する運動耐容能検査について】

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

【IPFに対する呼吸リハビリテーションについて】

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

結 果

【IPFの診療実態 Q.1～3】

16施設(表1)から回答を得た。解析可能であった15施設のアンケート解析を行い、診療患者数のデータ解析した14施設に通院中のIPF患者は合計794人(4～200人)であり、1施設当たりの平均56.6人であった。IPF診断には13施設が本邦の第4次改定基準を採用していたが、2施設ではATS/ERS consensus statementの基準を採用していた。全施設のIPF患者合計の重症度別うちわけはI度が34.6%、II度が20.5%、III度が22.4%、IV度が22.4%であった。

表1 アンケート協力施設(五十音順)

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

1 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科
 2 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
 3 自治医科大学 呼吸器内科
 4 NHO近畿中央胸部疾患センター
 5 神奈川県立循環器呼吸器病センター
 * びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者
 ** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者
 *** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

*******全般的質問*******

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

Q2. IPF 診断の際に、どの基準を用いていますか。

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

Q3. 貴施設の IPF 患者の重症度分類別の患者数はそれぞれ何人ですか。

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

*******長期酸素療法について*******

Q4. IPF 患者に長期酸素療法（LTOT）は有効（必要）と思いますか。

はい **15 施設** いいえ **0 施設**

Q5. IPF 患者に LTOT を行なうことがありますか。

ある **15 施設** ない **0 施設**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

安静時にも酸素吸入させる **12 施設** 安静時には酸素吸入させない **3 施設**

Q9. 貴施設で IPF 患者に使用している在宅長期酸素療法の機器は

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

【IPF に対する LTOT について Q.4～9】

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

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

*****運動耐容能検査について*****

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

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

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

SpO₂ 低下では休止ルールなし **6 施設**

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

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

心拍数では休止ルールは設けていない **11 施設**

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

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

	ほぼ全例に行う	なるべく行う	特定の症例に行う	一般的には行わない	一度も行なったことがない	
シャトルウォーキングテスト	1	1	1	3	9	
呼気ガス分析	1	0	0	6	8	
定常運動負荷テスト	1	0	1	4	8	(無回答 1)

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

	毎回行う	年に何回か行う	年に一回行う	不定期に行う	一般的には行わない	一度も行わない
SpO ₂ 測定	14	1	0	0	0	0
ボルグスケールによる呼吸困難評価	1	6	0	3	5	0
心電図検査	0	2	8	5	0	0
心臓超音波検査	0	0	6	8	1	0
QOL 評価	2	3	0	4	6	0
筋力測定	0	3	0	1	11	0
肺機能検査	0	11	3	1	0	0
右心カテーテル検査	0	0	1	0	14	0

【IPF に対する運動耐容能検査について Q.10～14】

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

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

*****リハビリテーションについて (1) *****

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

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

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

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

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

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

には行わない」もしくは「一度も行ったことがない」という結果であった。IPF の診療に際しての評価頻度の集計では SpO₂ 測定や肺機能評価は高頻度に施行されていた。心臓に関する評価では非侵襲的である心電図検査と心臓超音波検査はほぼ全施設で施行されていたが、右心カテーテル検査は 1 施設のみで施行されており、一般的には施行されていなかった。
【IPF に対する呼吸リハビリテーションについて Q.15 ~ 26】

「リハビリテーションは有用と思うか」という質問に対して、外来 IPF 患者に対しては 12 施設が「はい」、3 施設が「いいえ」との回答であったのに対して、入院 IPF 患者に対しては全 15 施設が「はい」と回答した。実施状況の回答から、外来リハビリテーションを行っていない施設でも入院リハビリテーション

は行っている施設が複数みられた。入院リハビリテーションの期間としては平均 21 日間 (7 ~ 40 日間) であった。IPF 用に特化したプログラムを設けている施設はなく、他の慢性呼吸不全患者と同一のリハビリテーションが行われていた。リハビリテーションを検討する際の PaO₂ や肺機能の基準について、特別な制限は意識されていなかった。リハビリテーションの内容としては四肢筋力強化、呼吸筋力強化、歩行トレーニングが主体であり、運動中の積極的な酸素吸入の併用も多くの施設で行われていた。

考 察

本邦を代表する施設を対象にアンケートを用いて、IPF に対する LTOT・リハビリテーションの現

*****リハビリテーションについて(2)*****

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

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

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

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

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

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

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

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

(無回答 1)

状を調査した。

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

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

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

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

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

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

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

結 語

本邦ではIPFに対してLTOTが普及しており、その導入基準は他の慢性呼吸不全とほぼ同様と考えられている。呼吸リハビリテーションの有用性は認識されているが、その普及は必ずしも十分とはいえない。運動耐容能評価の中では6分間歩行テストが最も施行頻度が多かったが、その手法は統一されていなかった。肺高血圧の評価のための右心カテーテル検査を行っているのは限定的な施設のみであった。

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

謝 辞

お忙しい中アンケートにご協力頂いた各施設の先生方に心より感謝致します。

引用文献

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

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

抗CADM-140抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺疾患の 臨床, 画像所見

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

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

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

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

結論

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

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器内科, リハビリテーション部
² 京都大学医学部附属病院呼吸器内科
³ 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科
⁴ 京都大学大学院医学研究科放射線診断学
⁵ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学
⁶ 京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

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

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

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

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

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

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

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

^{*}Kyoto Central Clinic/Clinical Research Center, Kyoto, Japan

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

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

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

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

はじめに

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

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

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

方 法

患者

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

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

臨床像の評価

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

筋炎特異抗体の測定

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

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 Kaplan-Meier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
Gotttron's sign	10 (83.3%)	7 (53.8%)	0.20
Heliotope 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

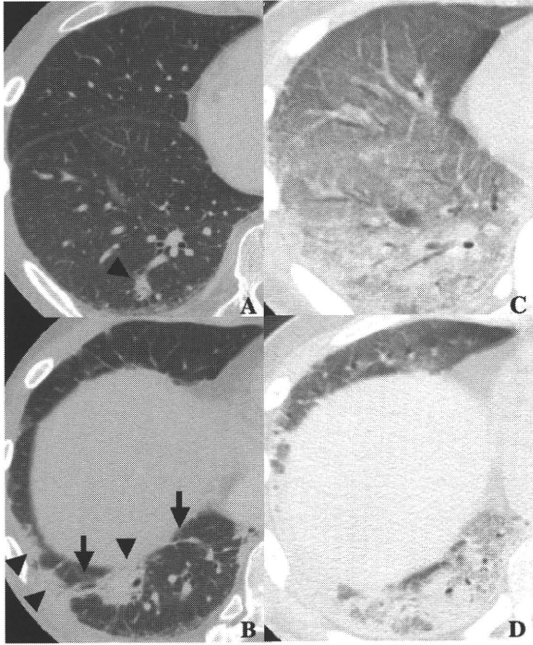


図1. 抗CADM-140抗体陽性の44歳男性のHRCT画像：下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン。
A・B: 診断時には末梢性および傍気管支血管束性浸潤影を認めた(矢印頭). 小葉間隔壁肥厚と非隔壁性線状・板状影も見られた(矢印). C・D: 6週間の治療にかかわらず, 重篤な呼吸不全を生じ, 人工呼吸管理を要した. 気管支透亮像を伴うびまん性のスリガラス影と浸潤影が全肺野に広がった. この時点での精査で感染症を示唆する所見はなかった. 患者は1週間後に呼吸不全死した.

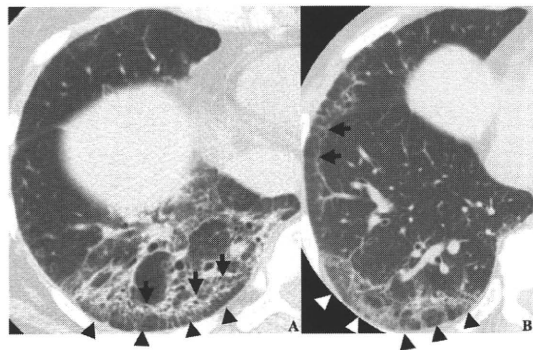


図3. 下肺優位の網状影パターン。
A: 抗CADM-140抗体陰性(抗PL-7抗体陽性)の47歳女性. 末梢性だが胸膜直下を spare する小葉内網状影が主たる所見であった(矢印頭). スリガラス影, 小葉間隔壁肥厚, 非隔壁性線状・板状影, 牽引性気管支拡張(矢印)も見られた. 患者は診断後6年間生存していた.
B: 抗CADM-140抗体陰性(抗Jo-1抗体陽性)の52歳女性. 末梢性だが胸膜直下を spare する小葉内網状影が主たる所見であった(矢印頭). 小葉間隔壁肥厚と非隔壁性線状・板状影も顕著であった(矢印). 患者は診断後6年間生存していた.

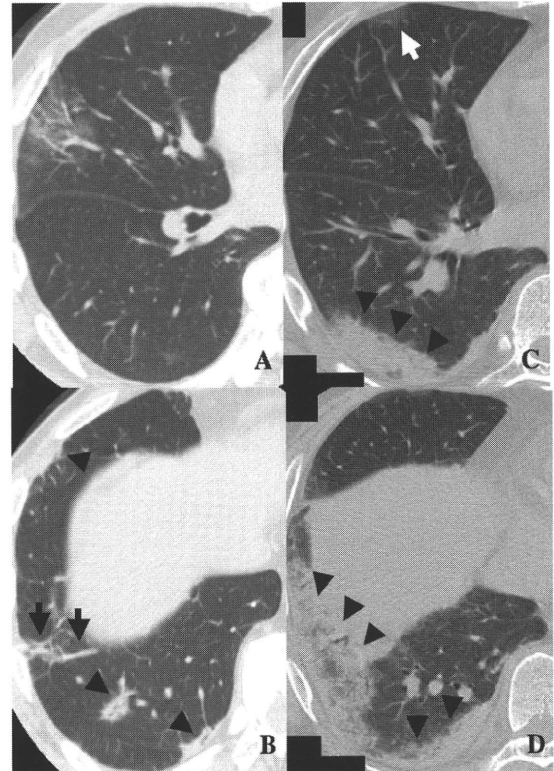


図2. A・B: 抗CADM-140抗体陽性の51歳男性のHRCT画像：下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン。
A: 診断時には胸膜下の非区域性スリガラス影を認めた.
B: 末梢性および傍気管支血管束性浸潤影(矢印頭), 小葉間隔壁肥厚と非隔壁性線状・板状影(矢印)も見られた.
C・D: 抗CADM-140抗体陽性の60歳男性のHRCT画像：下肺優位の浸潤影・スリガラス影パターン. 気管支透亮像を伴う胸膜下の非区域性浸潤影を認めた(矢印頭). 胸膜下の非区域性スリガラス影も見られた(矢印).

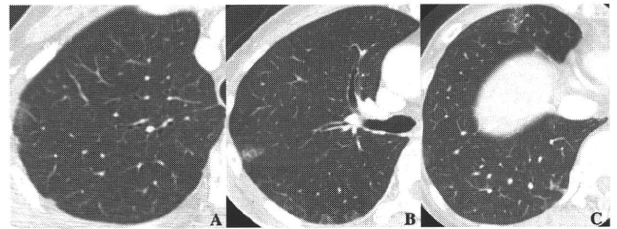


図4. 抗CADM-140抗体陽性の56歳女性のHRCT画像：ランダムなスリガラス影パターン. 限局性の小スリガラス影がまだら状に分布しており, 浸潤影は見られなかった. 患者は診断後4年間生存していた.

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

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。

カプラン・マイヤー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)。

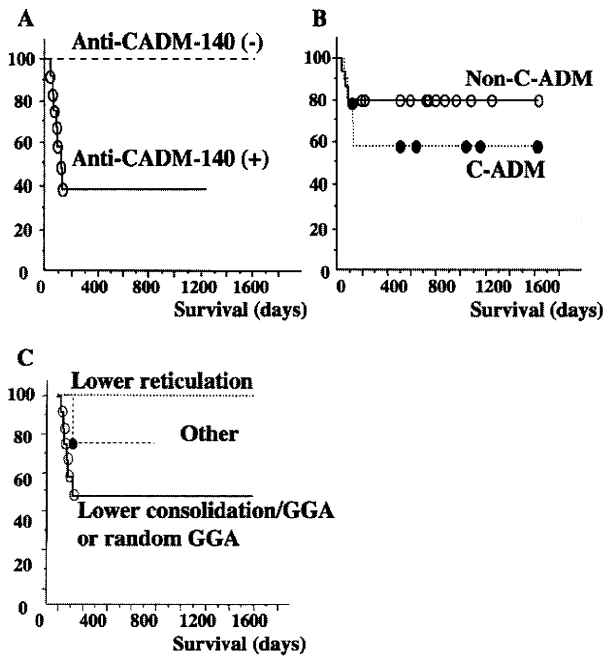


図5. カプラン・マイヤー法を用いた生存分析。

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: 臨床的な筋炎を作わない皮膚筋炎(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異性非特異的間質性肺炎(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