

- 3) IPF 経過中に 1 ヶ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
 - － 呼吸困難の増強
 - － CT 所見で蜂巣肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
 - － PaO₂ の低下 (同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上)
- 4) 同意取得以前に、PMX 療法の施行経験がない患者

【除外基準】

- 1) 同意取得時の年齢が 80 歳以上の患者
- 2) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 3) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 4) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは治験終了後 3 ヶ月を経過していない患者
- 5) 末期癌、慢性腎不全、7 日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 6) エンドトキシン血症の患者
- 7) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 8) その他、研究責任者が不適当であると判断した患者

【中止・脱落基準】

- 1) 試験期間中に合併症の悪化による危険があると判断された場合
- 2) 重篤な有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 3) 有害事象が発現し、研究責任者が継続不可能と判断した場合
- 4) 被験者自身または代諾者から同意の撤回、あるいは参加中止の申し出があった場合
- 5) 本試験実施期間中に被験者が除外基準に該当する状態となった場合、あるいは除外診断に該当していた事が確認された場合
- 6) その他の研究席責任者が継続不可能であると判断した場合

【研究対象機器】

製品名「トレミキシン」20R (東レ製)

ポリミキシン B が固定化されたポリスチレン誘導体繊維を充填した血液浄化器

【作用機序 (原理)】

本品は、ポリミキシン B とエンドトキシンとの親和性を応用して、エンドトキシンを選択的に吸着除去する目的に開発されているが、本品の IPF 患者における作用機序は不明な点が多い。

急性増悪をきたした間質性肺炎患者に対する PMX 療法により、炎症性サイトカイン

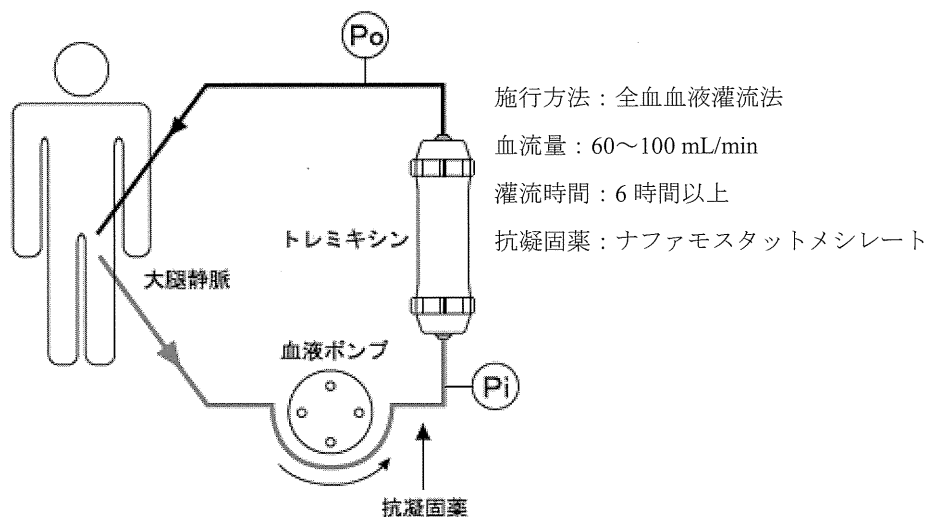
(MCP-1) や蛋白分解酵素 (MMP-9) の減少が認められ、単球や好中球等の白血球の活性化が抑制されるといった報告がある。^{1),2)}

MCP-1 はケモカインの β (CC) サブファミリーのメンバーで、単球にとって特異的な遊走活性を示し、また単球表面の接着分子の発現に関与しているため、炎症局所への単球の遊走、内皮細胞との接着及び内皮下への浸潤に深いかかわりを持つといわれている。

また、MMP-9 は好中球活性に由来した蛋白分解酵素であり、肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起するといわれている。PMX が活性化した好中球や単球を選択的に吸着除去することで、産生されるこれらの因子に効果をもたらす作用機序を想定している。

【操作方法及び使用方法】

- 1) 体外循環用装置 (血液ポンプ、抗凝固薬注入用ポンプ、本品の入口圧と出口圧の動脈圧・静脈圧のモニター) の準備
- 2) 使用前注意 (外装の点検、滅菌有無の確認)
- 3) 洗浄・プライミング操作
- 4) 循環操作
 - (1) ブラッドアクセス部位として患者の大腿静脈又は内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入する。
 - (2) 血液ポンプを用いて、流量は 60 ~ 100 mL で患者の状態に合わせて決定し、全血血液灌流で行う。
 - (3) 本品を使用するにあたり、浄化器内での血液凝固を防止する目的で、抗凝固薬 (ナファモ



トレミキシンの臨床施行例

スタットメシレート)を脱血側血液回路から持続注入で投与する。

- (4) 体外循環時間は、本品1本につき6時間以上とする。
- (5) 本品の最高使用圧力は66 kPa (500 mHg)である。血栓形成等による本品内の目詰まりにより、本品入口と出口の圧力差が大きくなることがあるので注意する。

5) 終了操作

返血時には本品を反転し、血液を上から下へ流す。その際、生理食塩液又は5%ブドウ糖液200～300 mLを患者の状態を見ながら低流量で流して、本品内及び血液回路内の血液を患者に戻す。

【実施方法】

急性増悪を来した全ての患者に対し、

(1) 薬物療法

- ①ステロイド大量療法¹⁾
- ②免疫抑制剤²⁾
- ③好中球エラスターゼ阻害薬³⁾ 併用療法に加え、
- ④トレミキシンを用いたPMX療法 を施行

(2) PMX療法⁴⁾

- ①抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)投与下
- ②流量60～100 mL/分

施行方法：全血血液灌流法

血流量：60～100 mL/min

灌流時間：6時間以上

抗凝固薬：ナファモスタットメシレート

③トレミキシン1本につき6時間以上(24時間まで)

④最低2本(最大3本)を使用

⑤PMX療法終了後12週間まで経過観察

1) mPSL 500mg/day投与後、250 mg/day 3日間、125 mg/day 3日間、以後PSL 0.5 mg/kg/dayより漸減

2) ステロイド大量療法に併用して、原則として3日以内にシクロホスファミド 500 mg/m²、7日以内にシクロスポリン100-150mgを追加。

3) ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬(シベレスタット)を4.8 mg/kg/日を投与。

4) mPSL投与開始5日以内にPMX療法を開始。トレミキシンは最低2本施行し、2本終了後にP/F比で10 Torr以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX療法を中止する。

1本目の終了後、24時間以内に2本目を施行する。最大3本目まで施行可能だが、2本目の終了後72時間以内に開始とする。

【併用薬・併用療法】

IPFの急性増悪時の従来治療として、下記1)、2)及び3)の薬剤を用いる。PMX療法施行時は4)の投与下にて実施する。5)は併用可とする

1) ステロイド剤(メチルプレドニゾン、プレドニゾン)

- 2)免疫抑制剤(シクロスホスファミド, シクロスポリン)
- 3)好中球エラスターゼ阻害薬(シベレスタット)
- 4)抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)
- 5)広域抗生剤

【評価項目】

短期効果：PMX療法開始時から終了後1週間まで
 中期効果：PMX療法終了後4週間及び12週間

[主要評価項目]

- 1)肺酸素化能の短期効果
 PMX療法開始から終了後週間までのP/F比, AaDO₂の変化
 ・評価方法：肺酸素化能評価の為、PMX療法開始時から終了後1週間までの血液ガスを測定し、P/F比、AaDO₂の臨床検査を求める。
- 2)PMX療法開始後4週間及び12週間の生存率
 PMX療法開始後4週間及び12週間の被験者の生存の有無
 ・評価方法：PMX療法開始後4週間及び12週間の被験者の生存の有無を確認する。

[副次評価項目]

- 1)胸部画像の短期及び中期効果
 評価方法：PMX療法開始から終了後12週間までの胸部画像(X線画像又はCT画像)所見の変化を、改善/不変/悪化の3段階で評価する。PMX療法

開始後の4週間の胸部画像は、原則としてCT画像とする。

- 2)血中CRPの短期効果
 PMX療法開始から終了後1週間までのCRP変化
 ・評価方法：PMX療法開始から終了後1週間までのCRP値を記録する。
- 3)肺酸素化能の中期効果
 PMX療法開始後4週間及び12週間のP/F比, AaDO₂の変化
 ・評価方法：肺酸素化能の評価の為、PMX療法開始後4週間及び12週間の血液ガスを測定し、P/F比、AaDO₂の検査値を記録する。
- 4)人工呼吸器の使用期間
 人工呼吸器の使用期間
 ・評価方法：本臨床研究期間中に使用した人工呼吸器の装着開始日と終了日を記録する。

【探索的評価項目】

- 1)バイオマーカー (KL-6, SP-D, SP-A)及びサイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10, IL-1beta, IL-17等)
 PMX療法開始時とトレミキシシン2本終了後のバイオマーカー、サイトカインを測定する。

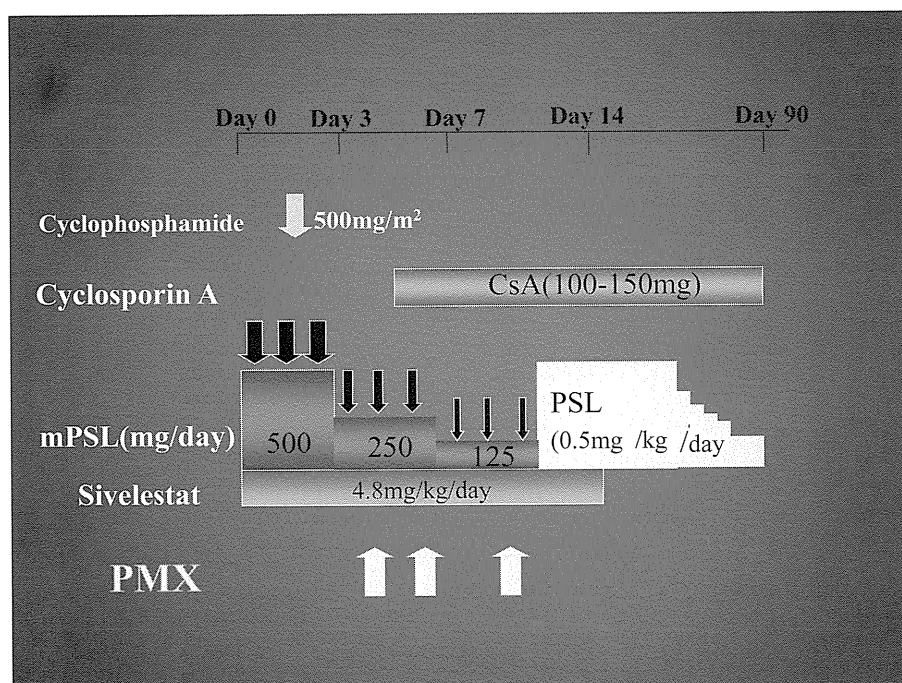
【安全性に関する項目】

PMX療法開始(トレミキシシン使用開始)時点から経過観察期間終了時まで発現した有害事象(バイ

安全性の検査・観察項目

・ 診察	身体的異常所見
・ 血液ガス検査：	PaO ₂ 、PaCO ₂ 、pH、HCO ₃ ⁻ 、AaDO ₂ 、PF比
・ 免疫血清学的検査：	CRP、KL-6、SP-A、SP-D、サイトカイン (IL-6、IL-8、IL-10、IL-1beta、L-17等)
・ 血液学的検査：	赤血球数、赤血球指数 (MCV、MCH、MCHC)、白血球数、白血球分画 (異常白血球を含む)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球、BNP、Dダイマー
・ 生化学的検査：	AST、ALT、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿酸、BUN、(空腹時)血糖、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、リン (P)、カルシウム (Ca)、鉄 (Fe)、総鉄結合能、フェリチン、LDH
・ 尿検査：	糖、蛋白、ケトン体、pH、ウロビリノーゲン、潜血
・ バイタルサイン：	血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベル

<プロトコール案>



タルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む)について、内容、重症度、トレミキシンの因果関係、発現頻度等を調査する。

【実施医療機関】

日本医科大学付属病院，神奈川県立循環器呼吸器病センター

【目標症例】

20症例

設定根拠：本疾患は厚生労働省の難病対策である特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、各施設における症例数は年間20名弱であることから、実施可能な症例数を考慮して、20症例を設定。

【試験実施期間】

2012年8月1日～2014年7月31日

【参考文献】

- 1) Seo Yら: Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine* 45, 1033-1038, 2006
- 2) Abe Sら: Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purification* 29, 321-326, 2010

IP 合併肺癌の治療指針策定部会(海老名雅仁)

現状報告と間質性肺炎合併肺癌における CRP の意義

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学 海老名雅仁

間質性肺炎，とくに喫煙関連の間質性肺炎患者における肺癌合併率は高いことが知られている．とくに喫煙者に多く認められる気腫合併肺線維症には50%の患者に肺癌の合併をみる(1, 2)．このような患者に対する抗がん治療を試みる場合，放射線照射も抗がん剤投与による薬物療法も，既存の間質性肺炎の病態を悪化さたり，あるいはかろうじて呼吸を保っている肺泡領域に起こしうる肺障害が，むしろ患者予後を悪くすることが知られ，これらの治療法を避けざるをえないことも少なくない．その腫瘍が外科的摘出術の適応となるほど限局したものであったにしても，術中の呼吸状態を保つための酸素濃度や一回換気量が増やさざるを得ないことによる，あるいは炎症病変の物理的な刺激や手術によって誘導される炎症性サイトカイン増加による影響もあって，肺癌摘出後に急性増悪を来すこともよく知られるようになった．

抗癌剤による薬剤性肺炎に関しては日本医大の弦間先生らによって，全国的なアンケート調査が進められている(3)．また術後急性増悪発症のリスク因子探索に関しては，呼吸器外科学会の主導で京都大学の伊達先生が全国アンケート調査結果の解析を進めている．もちろん患者の遺伝子背景という問題もあるが(4)，臨床の現場においてはより簡便な末梢血マーカーによる早期診断・早期発見，そして発症予防となる現実的な対処法が期待される．

もちろん間質性肺炎マーカーである SP-D や KL-6 はすでに目安となり始めているが，問題点もある．これらのマーカーは高さが必ずしも進行性の間質性肺炎であることを意味しない．たとえば治療の細胞性 NSIP の中には異常なほどに高値である症例がある．そのため増加率なども参考にすべきという意見も寄せられている．また KL-6 はそもそも肺腺がんから樹立されていることから，単に腫瘍の増大にとまなう増加であることは日常臨床でもよく経験する．

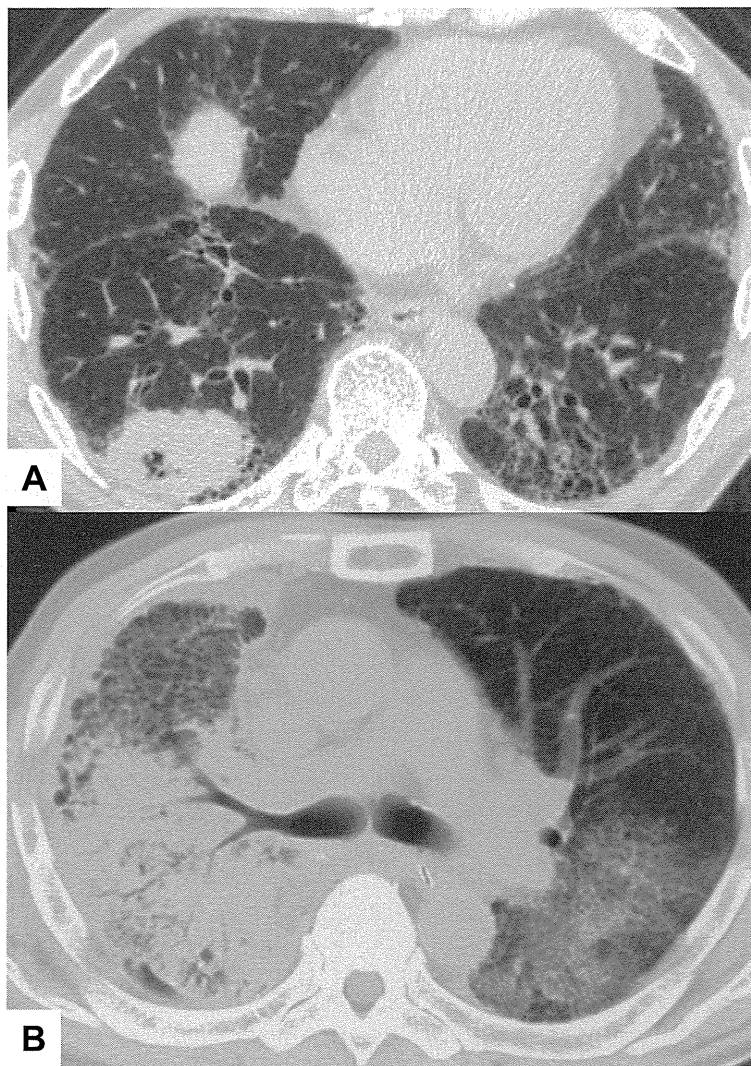
今回呼吸器外科学会が中心になって術後急性増悪

症例のアンケート調査から抽出された急性増悪発症因子のうち血液検査から上述した KL-6 に加えて C-reactive protein (CRP) が高値であることが注目された(4)．実は最近 CRP と肺癌に関する臨床研究が活発に報告されている．術前の血中 CRP が 20mg/L 以上の非小細胞肺癌 I-II 病期の患者の予後は，CRP の上昇を伴わない患者より有意に悪いことが示された(5)．また，CRP が高い喫煙者(現喫煙者および禁煙者)では10年間の観察期間で発癌，ときに扁平上皮癌の発症率が高い(6)．同様に IL-8 と CRP が共に高値の現喫煙者では10年以内での肺癌の発症率が高い(7)．CRP の最新の情報から(8)，CRP は IL-1b や IL-6 によって肝臓から産生されて5量体となり，感染源である細菌などを補体とともにととに付着しオプソナイズして単球/マクロファージを活性化することによって炎症性サイトカインを産生させる．またアポトーシスに陥った細胞に対しては Fcγ 受容体を介して単球/マクロファージを活性化する．また損傷をおこしている組織中の細胞には単量体となって付着し，好中球や単球を活性化する．おそらく IL-8 はこの時点で発生してくるものと思われる．さらに，CRP も SNPs を介した Phenotype があって，遺伝的に高値な家系があることも，膠原病などの慢性炎症発症の原因となっている可能性として指摘されている．私たちは急性増悪を来した患者血清中にさらに IL-8 が上昇することも以前報告した(9)が，その高値であることが予後に相関することも最近報告されている(10)．

このように，IL-8 や CRP が高い肺がん患者においては活発な炎症を伴っており，間質性肺炎の急性増悪の可能性は高まることは十分予想される．

安定した間質性肺炎に CRP 高値を伴う肺癌を発症，術後急性増悪をきたした自験例を以下に示す．

症例は65歳男性(喫煙歴：20本/日 x 40年 ex-smoker, 職歴：農業)．家族歴としては，父と妹が関節リウマチであるが，本人は症状の発現を認めない．



術後急性増悪を生じた間質性肺炎合併肺癌患者の自験例
図A:術前のCT所見に認められた間質性肺炎と右下肺野の空洞を伴う扁平上皮癌
図B:術後16日のCT所見. 摘出側により強く急性肺損傷を認める. この3日後に死亡.

既往歴としては胃潰瘍程度. 2007年12月 胸部違和感から近医受診. 胸部CTにて間質性肺炎を指摘され, 翌3月に東北大学病院呼吸器内科紹介. CT上蜂巣病変を伴わず, やや牽引性気管支拡張をみとめる穏やかな間質性肺炎を認めたため, 以後18ヶ月NAC吸入をしつつ経過観察を行われた. この間肺機能も変化をみなかったが, 2009年8月咳嗽・微熱の症状と胸部CTにて右肺下葉に急速に拡大する径5cm大の空洞を伴う結節を指摘され, 原発性肺癌(cT2N1M0)の診断となり, 摘出術を施行された. この時点でWBC 12200/ μ l, CRP 10.7 mg/dl, KL-6 1214U/ml, SP-D 212ng/ml, LDH 192U/l, %VC 90.5%, FEV1.0% 86.8%, %DLco 76.6%. 術後直後から急性増悪に陥って術後19日目に死亡するにいった.

摘出されていた肺組織には癌周囲に強い炎症所見を認めた.

今後, CRPを含めた炎症マーカーの上昇もまた, 術後あるいは抗がん剤治療後の急性増悪症例に関して詳細に検討を行う上での課題のひとつと考えられた.

文 献

- 1) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K: **Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema.** *Respirology* 2010, **15**(2):265-271.
- 2) Chiba S, Ohta H, Abe K, Hisata S, Ohkouchi S,

- Hoshikawa Y, Kondo T, Ebina M The diagnostic value of the interstitial biomarkers KL-6 and SP-D for progressive fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema. **Pulmonary Medicine, 2012. In press.**
- 3) 佐藤寿彦, 坂井宏明, 手良向聡, 岸一馬, 海老名雅仁, 近藤晴彦, 藤井義敬, 近藤丘, 伊達洋至. 間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に関連する因子の探求—多施設共同後向きコホート研究(経過報告). びまん性肺疾患に関する調査研究 平成22年度研究報告書 pp. 213-218, 2011.
- 4) 峰岸裕司, 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併肺癌に対する標準化学療法への検討. びまん性肺疾患に関する調査研究 平成22年度研究報告書 pp. 47-51, 2011.
- 5) Alifano M, Falcoz PE, Seegers V, Roche N, Schussler O, Younes M, Antonacci F, Forgez P, Dechartres A, Massard G, Damotte D, Régnard JF. Pre-resection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell **lung cancer**. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Nov;142(5):1161-7.
- 6) Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, Pine SR, Chanock SJ, Goedert JJ, Engels EA. C-reactive protein and risk of **lung cancer**. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 1;28(16):2719-26.
- 7) Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki HA, Zheng YL, Bowman ED, Engels EA, Caporaso NE, Harris CC. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jul 20;103(14):1112-22.
- 8) Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 May;7(5):282-9.
- 9) Ebina M, Ohta H, Miyasho T, Ohkouchi S, Hirota N, Nukiwa T. Diagnosis of early phase of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and its successful treatment by a neutrophil elastase inhibitor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A1128.
- 10) Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, Li K, Choi J, Vuga LJ, Lindell KO, Klesen M, Zhang Y, Gibson KF. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 1;185(1):67-76.

急性増悪部会(田口善夫)

急性増悪部会報告

天理よろづ相談所病院呼吸器内科	田口 善夫
独協医科大学呼吸器アレルギー	石井 芳樹
東北大学遺伝子呼吸器内科	海老名雅仁
虎ノ門病院呼吸器内科	岸 一馬
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	谷口 博之
浜松医科大学第二内科	千田 金吾
東邦大学医学部呼吸器内科	本間 栄

急性増悪部会の今年度の報告としては下記の2検討項目を報告する。これらの検討を考慮して新たな急性増悪の定義改訂につながるよう検討することが課題である。

1. 急性増悪治療に関する一次アンケート調査

天理よろづ相談所病院呼吸器内科	田口善夫, 橋本成修
自治医科大学呼吸器内科	杉山幸比古

【目的】特発性肺線維症(IPF)の急性増悪の治療を明らかにする。【対象と方法】日本呼吸器学会認定施設685施設, 関連施設161施設, 合計846施設に対してアンケート調査を行った。【結果】回収率は337施設(39.8%)で, 無効回答5施設を除いた332施設(39.2%)で有効回答が得られた。AE時のプロトコールが有る施設は13施設(4.2%)。ステロイド投与は332全施設で投与され, パルス療法施行施設は315施設(94.9%)で, ALI/ARDSに準拠しての治療は123施設(37.0%)。免疫抑制薬の併用は243施設(73.2%)。この中ではシクロスポリンが最も多く197施設(59.3%)。シクロフォスファミド(以下CPA)138施設(41.6%)。アザチオプリン37施設(11.1%)。その他3施設(0.9%)でCPAの間欠的パルス療法(IVCY)208施設(62.7%)であった。その他の薬物療法としてはシベスタット251施設(75.6%)。抗凝固療法施行施設は100施設(30.1%)で, その薬剤は低分子ヘパリン69施設(20.8%)。トロンボモデュリン25施設(7.5%)。その他9施設(2.7%)であった。広域抗生剤は287施設(86.4%)で併用されていた。人工呼吸器使用は303施設(91.3%)でNPPVが216施設(65.1%)。IPPV181施設(54.5%)であった。

特殊治療としてはPMX79施設(23.8%)。血漿交換12施設(3.6%)。LCAP2施設(0.6%)。その他3施設(0.9%)。なお二次調査協力施設は332施設中244施設(73.5%)であった。

【考察】各施設における治療内容にはステロイド以外では大きな差があった。免疫抑制剤の中心的薬剤はCyAとCPAであり, 抗凝固療法やPMXなどの治療については施行施設は限られており, その有効性も含め今後の検討課題である。

はじめに

急性増悪(acute exacerbation: 以下AE)1, 2)は特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: 以下IPF)の予後決定因子の一つとして知られており, 経過中に1年で14.2%3年で20.7%程度発症3)することが知られている。この病態に対して実臨床では様々な治療

が施行されているが, 明らかに有効な治療として認識されているわけではない。国際的にはステロイドのパルス療法4,5), 我が国ではそれに加えて免疫抑制薬5,6), PMX(polymyxin B immobilized fiber column)療法5,7)などがおこなわれているものの, エビデンスに基づく治療とは言い難い。また実臨床で各施設での対応も異なることが予想される。

謝 辞

今回のアンケートにご協力いただきました332施設の諸先生方に深謝いたします。

参考文献

- 1) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 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編 改訂第2版 南江堂 東京 2011 p67 - 73
- 2) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al: Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Am J Respir Crit Care Med 2007; **176**: 636 – 643
- 3) Song JW, Hong SB, Lim CM, et al: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome *Eur Respir J* 2011 37:356-363
- 4) Raghu G, Colard HR, Egan JJ, et al: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 788-824.
- 5) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 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編 南江堂 東京 2004 p39
- 6) Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, et al: Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49: 109-115
- 7) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al: Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45: 1033-1038

2. IPF/UIP 以外の間質性肺炎急性増悪症例の臨床的検討：多施設アンケート調査

宮本 篤¹, 花田豪郎¹, 宇留賀公紀¹, 鈴木進子¹, 高谷久史¹, 諸川納早¹, 岸 一馬¹, 田口善夫², 杉山幸比古³

¹ 虎の門病院呼吸器センター内科

² 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

³ 自治医科大学呼吸器内科

【目的】IPF/UIP 以外の間質性肺炎急性増悪症例の臨床像を明らかにする。【対象と方法】2006年1月～2009年12月までに多施設で診断された、IPF/UIP 以外の急性増悪症例125例を対象として、間質性肺炎の診断、肺機能検査、KL-6、急性増悪時の治療およびその効果、予後などをアンケートにより調査した。【結果】検討可能な116例の性別は、男女とも58例で、年齢中央値は63.5歳、喫煙歴は非喫煙者が54例(47%)であった。診断は膠原病関連間質性肺炎が61例(64%)で最も多く、その内訳は関節リウマチ30例、Sjögren症候群7例、強皮症6例などであった。肺機能検査では、拘束性換気障害と拡散能低下を認め、KL-6は上昇していた。治療は多彩であったが、ステロイドパルス療法が35例(30%)に行われ、奏効率は61%であった。転帰は生存49例、死亡67例で、死因は急性増悪が53例であった。急性増悪発症からの生存期間中央値は283日であった。

【結論】IPF/UIP 以外で急性増悪を来した疾患は膠原病関連間質性肺炎が約60%を占めた。ステロイドパルス療法は61%に有効で、予後は比較的良好であった。

はじめに

IPF (idiopathic pulmonary fibrosis)急性増悪は以前より本邦では重大な致死の合併症として診療されてきたが、2007年国際的に認識されることとなった1)。IPF 以外の慢性経過の間質性肺炎についても急性増

悪を合併することが報告されているが2)3)、症例数が少ないため、その臨床像は明らかではない。

今回私たちは、びまん性肺疾患に関する調査研究班急性増悪部会を中心として、急性増悪を来したIPF 以外の間質性肺炎症例を集積し、retrospectiveに検討した。

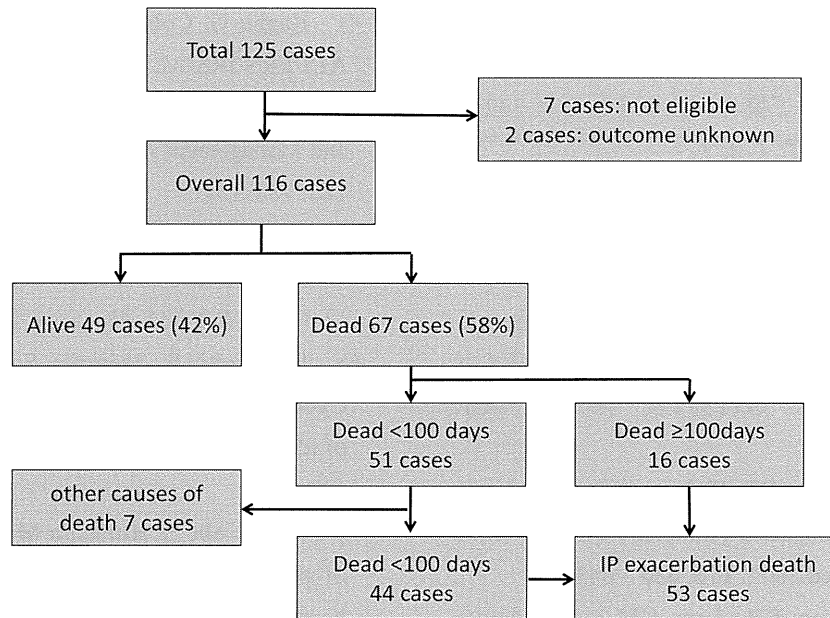


Figure 1: フローチャート

方 法

2006年1月から2009年12月までに、びまん性肺疾患に関する調査研究班に所属する17施設で診断されたIPF/UIP (usual interstitial pneumonia) 以外の急性増悪症例125例を対象とし、患者背景、間質性肺炎の診断、肺機能検査、線維化マーカー、急性増悪時の治療とその効果、予後などを検討した。症例のデータは、各施設のカルテより調査票に記入するアンケート形式で収集した。

対象とした「IPF/UIP 以外の間質性肺炎」の定義は(1)外科的肺生検により病理学的に診断された特発性間質性肺炎でUIP以外のもの、あるいは、(2)臨床的に膠原病、過敏性肺臓炎、塵肺等の診断が確定し、慢性間質性肺炎を伴う症例で、(2)については外科的肺生検の有無を問わない、とした。

間質性肺炎急性増悪の診断基準およびその治療効果判定は「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」4)に準じて行った。

本研究はアンケート調査参加施設の institutional review board の承認を得て行われた。

結 果

全125例のうち不適格例などを除いた116例を解析対象とした (figure 1)。患者背景を table 1 に示す。

性別は男女とも58例で、年齢中央値は63.5歳、喫煙歴は非喫煙者54例、既/現喫煙者61例 (平均喫煙指数422) であった。肺機能検査では、%FVC と %DL_{co} の低下を認め、KL-6 は中央値1,065 U/l と上昇していた。診断は膠原病ないし血管炎に伴う間質性肺炎が61例 (64%) で最も多く、その内訳は関節リウマチ30例、Sjögren 症候群7例、強皮症6例、その他18例であった。次いでNSIP 16例、過敏性肺臓炎11例などであった (table 2)。転帰は生存49例、死亡67例で、急性増悪後100日未満の早期死亡例は51例、100日以上後の後期死亡例は16例であった (figure 1)。

生存例と死亡例で比較すると、年齢は死亡例で有意に高齢であった。肺機能検査とKL-6はいずれも統計学的に有意差はなかった。間質性肺炎の重症度に関して、日本呼吸器学会の分類4)では有意差がなかったが、欧米分類5)では重症例で死亡例が多かった (table 1)。

急性増悪に対する治療は多彩であったが、代表的な治療法とその効果を table 3 に示す。ステロイドパルス療法は35例 (30%) に行われ、奏効率は61%であった。

人工呼吸管理は36例 (31%) に実施された。生存例では5例 (10%) が人工呼吸管理 (非侵襲的陽圧換気療法4例、侵襲的陽圧換気療法1例) を受けていた。

急性増悪に対する治療は、全体で58%に有効性

Table1: Patients characteristics

	全体 (n=116)	生存 (n=49)	死亡 (n=67)	P
性別(男/女)	58/58	23/26	35/32	NS
年齢中央値、歳	63.5	59	66.5	0.01
喫煙歴(有/無)	54/61	24/25	30/36	NS
Laboratory data (median)				
FVC, %	71.7	74.05	70.5	NS
FEV1, %	83.5	86.31	82.15	NS
DL _{CO} , %	47.95	49.15	44.45	NS
KL-6, U/l	1,065	1,228	1,017	NS
JRS重症度				
I	50	23	27	NS
II	19	8	11	
III	9	3	6	
IV	15	2	13	
欧米重症度分類				
Mild	27	14	13	0.006
Moderate	23	11	12	
Severe	12	0	12	

Table2: 間質性肺炎の診断

	Number of cases
Collagen vascular disease/Vasculitis	61 (64%)
Rheumatoid arthritis	30
Sjögren syndrome	7
Scleroderma	6
Microscopic polyangiitis	5
Vasculitis	2
SLE	1
Undifferentiated connective tissue disease	2
Amyopathic dermatomyositis	1
Wegener granulomatosis	1
Overlap syndrome	6
Idiopathic interstitial pneumonias	16 (17%)
Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)	14
NSIP+DIP/RB-ILD	2
Others	19 (20%)
Hypersensitivity pneumonitis	11
Pneumoconiosis/Asbestosis	4
Sarcoidosis	2
Familial case	2

Table3: 主な治療法と効果

治療法	奏効率	有効例/治療例
パルス療法	61%	22/35
パルス療法+シベスタット	55%	6/11
パルス療法+シクロスポリンA	65%	13/20
パルス療法+CPA/パルス療法	33%	2/6

Table4: 急性増悪に対する治療効果

	全体 (109例)	生存例 (49例)	早期死亡例 (44例)	後期死亡例 (16例)
有効	63 (58%)	48 (98%)	1 (2%)	14 (88%)
無効	45 (41%)	0	43 (98%)	2 (12%)
不変	1 (1%)	1 (2%)	0	0

Table5: 死因

	全死亡例 (67例)	早期死亡例 (51例)	後期死亡例 (16例)
急性増悪 (AE)	53	44 (AE1回42例、2回42例)	9 (全例AE2回以上)
肺炎	6	4	2
消化管穿孔	2	1	1
肺高血圧	2	0	2*
消化管出血	1	1	0
脳出血	1	1	0
肺癌	0	0	1*
突然死	0	0	1*

が認められた (table 4)。生存例では1例を除いて有効であったが、逆に早期死亡例では1例のみ有効で、後期死亡例になると88%(14/16例)が有効であった。

死因は、急性増悪が53例であった (table 5)。早期死亡例では51例中44例(86%)が急性増悪で死亡したのに対して、後期死亡例では16例中9例(56%)で、

いずれも2回目以上の急性増悪による死亡であった。

Kaplan-Meire法による急性増悪発症時からの生存期間中央値は283日、1年生存率48.7%、5年生存率15.0%であった (figure 2)。

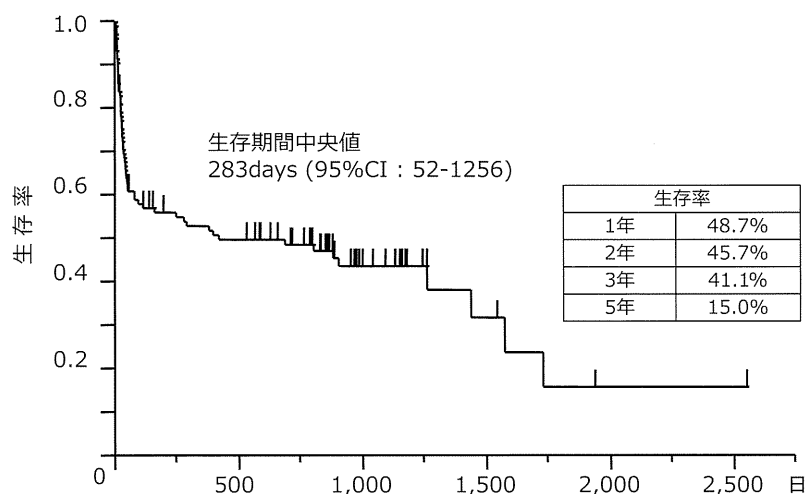


Figure2: 急性増悪からの生存期間

考 察

IPF/UIP 以外の間質性肺炎急性増悪の報告は少ないが²⁾³⁾, われわれは, 多数例での臨床的検討を行った. 間質性肺炎の診断としては, 膠原病関連間質性肺炎が64%で最も頻度が高く, そのうち約半数は関節リウマチであった. 膠原病以外ではNSIPや慢性過敏性肺炎による急性増悪を認め, これまでの報告と同じ傾向であったが, さまざまな間質性肺炎で急性増悪を来すことが判明した.

今回の検討では, 治療としてステロイドパルス療法により比較的良好な奏効率が得られた. 一般にIPF急性増悪に対してはステロイドパルス療法が行われているが¹⁾, IPF急性増悪における治療成績⁶⁾と比較すると, より高い効果が得られていると考えられる.

治療に関連して, IPF急性増悪における人工呼吸器の使用は予後を改善しうるのか, 議論のあるところである⁷⁾. 本研究では生存例のうち5例(10%)が人工呼吸器を装着後救命されており, 特筆すべき点と考えられた.

IPF/UIPによる急性増悪発症後の生存期間中央値は66日と報告されており, その予後は著しく不良である⁶⁾. 本研究では生存期間中央値が283日で, IPFに比べるとより長期の生存期間が認められた. 早期死亡例の死因は大部分が急性増悪であったが, 後期死亡例では急性増悪による死亡は減少し, その他の合併症による死亡が増加しており, IPF急性増悪とは異なる経過であった.

参考文献

- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-643
- Park IN, Kim DS, Shim TS et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-220
- Suda T, Kaida Y, Nakamura Y et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease. *Respir Med* 2009; 103: 846-853
- 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. 2004. 南江堂.
- Shah NR, Noble P, Jackson RM et al. A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 167-174
- Song JW, Hong SB, Lim CM et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-363
- Stern JB, Mal H, Groussard O et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213-219

謝 辞

アンケート調査にご協力いただきました施設の皆様に深謝いたします。

<参加協力施設>

公立陶生病院アレルギー呼吸器内科，国立国際医療研究センター，神奈川県立循環器呼吸器病センター，京都大学医学部附属病院リハビリテーション部呼吸

器内科，産業医科大学呼吸器内科，天理よろづ相談所病院呼吸器内科，東京慈恵会医科大学呼吸器内科，福島県立医科大学呼吸器内科，浜松医科大学第二内科，徳島大学呼吸器膠原病分野，自治医科大学呼吸器内科，札幌医科大学第三内科，埼玉医科大学呼吸器内科，名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野，東邦大学大森病院呼吸器内科

膠原病肺病部会(千田金吾)

膠原病肺病部会報告

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)には、肺野病変が先行する膠原病や、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、IIPの一部が、undifferentiated connective tissue disease (UCTD)の肺病変であるとする捉え方や、膠原病としての全身症状に乏しく、肺病変が主体のlung-dominant CTDであるとする報告がなされている。IIPの診断は、本来、除外診断であるため、膠原病を否定した上で診断する必要があるが、確立した膠原病の診断基準を満たさないUCTDやlung-dominant CTDなどとIIPの関係をどのように考えるかについては議論があるところである。本部門では、このIIPの特発性を如何に定義するかという点について、膠原病の側から検討し、将来的にはIIP診断において、膠原病を否定するために確認すべき臨床所見、検査所見、さらにスクリーニングする自己抗体などのチェックリストの作成を目指す。今回は、以下の項目を検討する予定である。①UCTDとlung-dominant CTDの症例調査および診断基準の作成：多施設のアンケート調査を行い、UCTDやlung-dominant CTDの診断基準を満たす症例の臨床像を明らかにする。②抗ARS (aminoacyl-tRNA synthetase)抗体のスクリーニング・キットの検討：近年、IIP症例においても抗ARS抗体陽性例が存在し、臨床像が異なる可能性が指摘されており、開発中の本抗体の簡便なスクリーニング・キットを用いて、IIPを対象として検討する。③抗CADM (clinical amyopathic dermatomyositis)抗体の検討：IIPにおいて、ADMに疾患特異性の高い抗CADM抗体陽性例の頻度やその臨床像を検討する。

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIP)は、本来、原因が明らかでない間質性肺炎の総称であるが、実際には肺野病変が先行する膠原病や、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指摘されてきた。最近では、特発性NSIPはundifferentiated connective tissue disease (UCTD)の肺病変であるとする報告や¹、本症を自己免疫性間質性肺炎 (autoimmune interstitial pneumonia)と捉える考え方もある²。また、2010年、Fischerらによって、膠原病の全身症状が乏しく、肺病変が主体の膠原病 (lung-dominant CTD)という概念が提唱され、IIPの一部の症例はこのlung-dominant CTDであると報告された³。以上のように、確立した膠原病の診断基準は満たさないものの、膠原病との関連が強く疑われるIIP症例の存在が注目されてきており、また、これらの症例の治療反応性や予後が、典型的

なIIP症例と異なるのかどうか問題となってきた。

IIPの診断は、本来、除外診断であるため、膠原病を否定した上で診断する必要があるが、確立した膠原病の診断基準を満たさないUCTDやlung-dominant CTDなどとIIPの関係をどのようにどのように考えるかについては議論があるところである。本部門では、このIIPの特発性をどのように定義するかという点について、膠原病の側から検討し、将来的にはIIP診断において、膠原病を否定するために確認すべき臨床所見、検査所見、さらにスクリーニングする自己抗体などのチェックリストの作成を目指す。

検討項目と研究方法

1. UCTDとlung-dominant CTDの症例調査および診断基準の作成：

IIPと診断された症例の中に、KinderらのUCTDの診断基準、Fischerらのlung-dominant CTDの診断基準を満たす症例がどの程度含まれるか、多施設のアンケート調査によって明らかにする。さらに、UCTDあるいはlung-dominant CTDの診断基準を満たす症例の臨床像、治療反応性、予後などについて検討し、診断基準を満たさないIIP症例と比較する。また、これらの診断基準そのものについても、アンケート調査の結果をもとに検討を加える。

2. 抗ARS (aminoacyl-tRNA synthetase) 抗体のスクリーニング・キットの開発：

抗ARS抗体はaminoacyl-tRNA synthetaseに対する自己抗体の総称であり、自己免疫性筋炎に特異的な抗ARS抗体として、抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗OJ抗体、抗EJ抗体、抗KS抗体、抗Zo抗体、抗HA抗体の8種類がある。これらの抗ARS抗体陽性症例は、筋炎、間質性肺炎、レイノー症候群、発熱、機械工の手などを伴う抗ARS抗体症候群を発症することが知られている。また、皮膚筋炎などの自己免疫性筋炎において、本抗体陽性例は間質性肺炎の合併頻度が高い。しかし、最近、IIP、特に特発性NSIPと診断された症例の中に、抗ARS抗体陽性症例が存在し、臨床像や画像所見などが典型的なIIPとは異なることが明らかになってきた⁴。これらの症例は必ずしも抗ARS抗体症候群の臨床像がすべて揃っているわけではないが、やはり、疾患特異性の高い自己抗体が陽性であることから、IIPとは区別して捉えるべきであろう。以上のことから、IIPの診断において抗ARS抗体をスクリーニングすることは意義があることと考えられるが、抗ARS抗体の測定は国内の限られた施設で行われているだけで、しかも、免疫沈降法を用いるため煩雑で、一般臨床で広く測定できる状況にない。そこで、ELISAプレート法を用いた抗ARS抗体の測定キットの開発が、現在、京都大学の三森先生を中心に進められている。この測定キットでは、主要な6種類の抗ARS抗体（抗Jo-1抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体、抗KS抗体、抗PL-7抗体、PL-12抗体）が同時に測定可能である。このキットが実用化されれば、実地臨床で抗ARS抗体のスクリーニングが簡便に行えるようになる。現時点で、京都大学、浜松医科大学、東北大学から計170例のIIP症例の検体を収

集し、結果を解析中である。

3. IIPにおける抗CADM (clinical amyopathic dermatomyositis) 抗体の検討：

抗CADM抗体は、2005年、Satoらによってclinical amyopathic dermatomyositis (CADM) の患者で発見された新たな自己抗体である⁵。本抗体の対応抗原は、ウイルス由来の2本鎖RNAの認識に関与するMDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) であり、ウイルス感染を契機に当該抗原特異的な自己免疫反応が惹起されCADMの発症に関与する可能性が示唆されている⁶。抗CADM抗体は、CADM以外の膠原病、IIPなどでは検出されず、急速進行性の間質性肺炎を合併したCADM症例で高い陽性率を示す疾患特異性の高い抗体である。CADMはdermatomyositis (DM) でみられる典型的な皮膚所見を伴うことが特徴とされるが、皮疹が軽度のこともあり、急性から亜急性に発症するIIPの中にこのようなCADM症例が含まれている可能性もある。今まで、これらの症例を識別する自己抗体はなかったが、その候補として抗CADM抗体は有用である可能性が考えられる。そこで、実際にIIPと診断されている症例の中で一特に急性から亜急性の症例において、抗CADM抗体陽性例がどの程度含まれるかを調べ、IIPの診断において膠原病を除外するためにスクリーニングする自己抗体としての有用性を検討する。現在、開発中の抗CADM抗体検出試薬を用いた臨床治験に、呼吸器系では京都大学と浜松医科大学が参加予定である。

4. その他：

現在、まだ疾患概念が十分確立しておらず、IIPとの異同や関連が指摘されているbronchiolocentric interstitial pneumoniaや、idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis、ANCA関連間質性肺炎、IgG4関連間質性肺炎についても、膠原病の視点からの検討を予定している。

おわりに

以上のような検討項目に関して研究を進め、IIPの診断において、膠原病を除外するための妥当な検査項目を探っていきたい。そして、その結果を、将

来的にはIIPの「診断の手引き」の次回改訂版に加
えたいと考えている。

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) Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Yamadori I, Bandoh S, Tokuda M, Miyawaki H, Kishimoto N, Ishida T: Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an “autoimmune interstitial pneumonia”, *Respir Med* 2005, 99:234-240
- 3) Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification, *Chest* 2010, 138:251-256
- 4) Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M: Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias, *Respir Med* 2011, 105:1238-1247
- 5) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 2005, 52:1571-1576
- 6) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T: The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody, *Rheumatology (Oxford)* 2010, 49:433-440

慢性過敏性肺炎部会 (稲瀬直彦)

慢性過敏性肺炎部会報告

東京医科歯科大学呼吸器内科 稲瀬直彦

昨年までに行った慢性過敏性肺炎の全国疫学調査については、結果の解析は終了し論文も終了しているため、今後参加各施設の了解を得た上で投稿予定である。この調査により慢性過敏性肺炎の原因抗原の過半が鳥抗原であることが示されたが、鳥抗原に対する特異抗体の簡便な測定法が望まれている。鳥抗原が原因となる過敏性肺炎(鳥関連過敏性肺炎, BRHP)における鳩およびインコに対するIgGおよびIgA抗体(イムノキャップ法)の診断における有用性を明らかにするため、東京医科歯科大学呼吸器内科の症例(急性BRHP 18例, 慢性BRHP肺炎47例, 膠原病肺30例, 健常者20例)を用いて検討を行った。急性BRHPでは抗体が著増し、ROC解析により設定したカットオフ値により感度・特異度とも75-100%を示した。一方、慢性BRHPにおける抗体の上昇は軽度であり、感度は27-73%, 特異度は45-100%であった。また、イムノキャップ法による鳩に対する抗体とELISA法による抗鳩糞抗体は良好な相関を示した。以上より鳩およびインコに対する抗体の測定は、慢性例での感度に一定の限界はあるもののBRHPの診断に有用であると思われた。今後は班員施設を中心とした多施設での検討を部会として行う予定である。また、画像部会との合同研究として、「UIPのCT像:特発性肺線維症と慢性過敏性肺炎との異同」を計画中である。

A 慢性過敏性肺炎の全国調査

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¹⁾、その後10年間に報告例が増加し、実態が変化していることが予想される。慢性過敏性肺炎の実態を調査するために全国調査を計画した。対象は2000年から2009年の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、検査所見(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retrospectiveに調査した。21施設から213症例が集積され、内訳は鳥関連130例、夏型33例、住居関連21例、塗装工肺3例、農夫肺1例、その他25例であった。原因別診断の内訳は1999年の報告と比較し、鳥関連の割合が増え塗装工肺や農夫肺は減少した。本年度は英文論文原稿を作成した。全国21施設での倫理審査が行われているが、本年度末にすべての施設で審査が終了し、その後に投稿を予定している。

B 鳥関連抗体測定法の評価

鳥抗原が原因となる過敏性肺炎(鳥関連過敏性肺炎, BRHP)における鳩およびインコに対するIgGおよびIgA抗体(イムノキャップ法)の診断における有用性を明らかにするため、東京医科歯科大学呼吸器内科の症例(急性BRHP 18例, 慢性BRHP肺炎47例, 膠原病肺30例, 健常者20例)を用いて検討を行った²⁾。鳩に対するIgG($\mu\text{g/ml}$)は急性BRHP, 慢性BRHP, 膠原病肺, 健常者でそれぞれ、 912.0 ± 516.2 (以下mean \pm SE), 72.9 ± 25.7 , 16.1 ± 1.8 , 16.9 ± 1.9 であり、また鳩に対するIgA($\mu\text{g/ml}$)はそれぞれ、 18.1 ± 5.5 , 4.1 ± 0.5 , 2.7 ± 0.3 , 3.5 ± 0.7 であり、いずれも急性BRHPが他群より高値を示した。セキセイインコに対するIgG($\mu\text{g/ml}$)は急性BRHP, 慢性BRHP, 膠原病肺, 健常者でそれぞれ、 513.1 ± 223.7 , 82.7 ± 56.4 , 5.6 ± 0.6 , 6.9 ± 0.6 であり、またセキセイインコに対するIgA($\mu\text{g/ml}$)はそれぞれ、 20.1 ± 6.4 , 3.4 ± 0.7 , 1.5 ± 0.1 , 1.6 ± 0.2 であり、いずれも急性BRHPが他群より高値を示した。

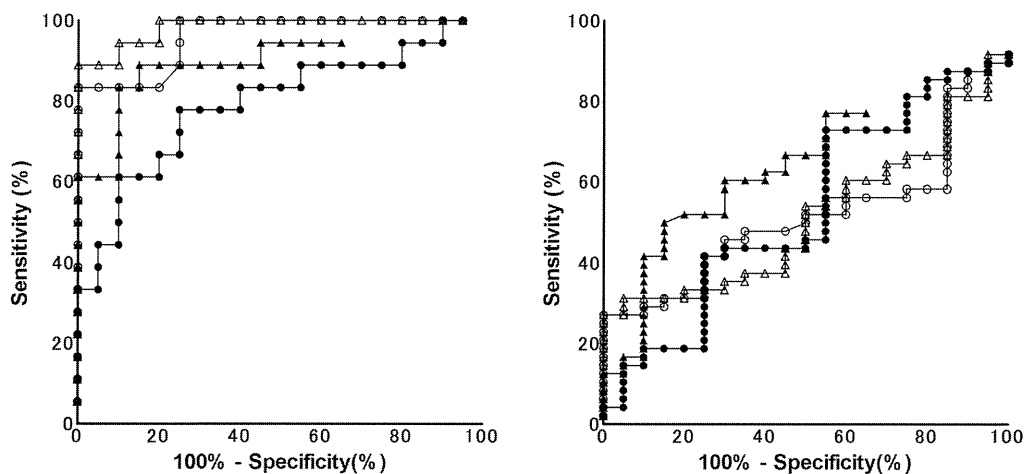


図1 ROC曲線
左：急性鳥関連過敏性肺炎，右：慢性鳥関連過敏性肺炎，○：鳩IgG，●：鳩IgA，△：インコIgG，▲：インコIgA

急性BRHPおよび慢性BRHPについて、ROC解析により鳩に対するIgG、IgAおよびセキセイインコに対するIgG、IgAのカットオフ値を設定し、それぞれの感度と特異度を算出した(図1)。急性BRHPにおいては、鳩に対するIgGはカットオフ値34.2 μ g/mlで感度83%・特異度100%，鳩に対するIgAはカットオフ値3.6 μ g/mlで感度78%・特異度75%，セキセイインコに対するIgGはカットオフ値20.0 μ g/mlで感度89%・特異度100%，セキセイインコに対するIgAはカットオフ値1.8 μ g/mlで感度89%・特異度85%であった。慢性BRHPにおいては、鳩に対するIgGはカットオフ値35.9 μ g/mlで感度27%・特異度100%，鳩に対するIgAはカットオフ値1.9 μ g/mlで感度73%・特異度45%，セキセイインコに対するIgGはカットオフ値13.4 μ g/mlで感度27%・特異度100%，セキセイインコに対するIgAはカットオフ値1.7 μ g/mlで感度50%・特異度85%であった。以上より鳩およびインコに対する抗体の測定は、慢性例での感度に一定の限界はあるもののBRHPの診断に有用であると思われた。

上記を踏まえて、班員施設を中心とした多施設での検討を部会として計画した。対象は鳥関連過敏性肺炎で急性および亜急性(あるいは再燃症状軽減型)と診断された患者100例とした。選択基準は、①明らかな鳥曝露がある、②急性症状がある、③HRCT所見が過敏性肺炎に合致する、④BALFのリンパ球

が35%以上、⑤免疫学的所見は問わない、であり、経口ステロイド使用例は除外した。12月末までに46例がエントリーした。

C UIPのCT像：特発性肺線維症と慢性過敏性肺炎との異同(画像部会との共同)

外科的生検でUIPと診断された慢性過敏性肺炎(CHP-UIP)とIPF/UIPのCT所見の異同を検討することと、両群のCTによる鑑別能を検討することを目的として多施設研究を計画した。対象として、CHP-UIP群は東京医科歯科大学、神奈川循環器呼吸器病センター、済生会熊本病院での症例、IPF/UIP群はびまん性画像部会作成Database内のCRP診断確定例とした。今後、資料の収集と確定後に放射線専門医による評価実験を行い、データを解析する予定である。

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) 稲瀬直彦, 鶴浦康司, 宮崎泰成, 安井牧人, 吉澤靖之. 鳥関連過敏性肺炎の診断における鳥特異抗体. 日呼吸会誌 2011;49:717-722.