

# 気腫合併特発性肺線維症の臨床的特徴

杉野 圭史 伊藤 貴文 後町 杏子 太田 宏樹 村松 陽子  
石田 文昭 菊池 直 廣田 直 佐藤 敬太 佐野 剛  
磯部 和順 坂本 晋 高井雄二郎 本間 栄\*

【目的】 気腫を合併した特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) を combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) とし、臨床的特徴、予後因子を明らかにする。

【対象および方法】 2003年4月から2010年10月までの間で当科に入院したIPF患者106例を対象に、CPFE患者 (E群) 45例と気腫非合併IPF患者 (F群) 61例の2群に分けて比較検討した。気腫の診断は、HRCT上、壁のない、あるいは1 mm未満の壁厚を有する低吸収領域が、上葉を中心に散在性に25%以上分布するものと定義した。また、気腫はCT上、傍隔壁型、小葉中心型、汎小葉型、混合型に分類した。IPFの診断は、外科的肺生検あるいは厚生労働省びまん性肺疾患研究班第4次診断基準に準じた。

【結果】 患者背景では、性別はE群で有意に男性に多く、喫煙歴およびSmoking Indexは共にE群で有意に高かった。両群間の重症度ならびにMMRC scoreに差は認めなかった。また、肺癌合併率は、46.7% vs 13.1%とE群で有意に高かった ( $P = 0.0003$ )。呼吸機能検査ではFVC, %FVC, FEV<sub>1.0</sub>, %TLCはE群で有意に高く、FEV<sub>1.0%</sub>, %DLco/VA, composite physiologic indexは、E群で有意に低かった。6分間歩行試験では、歩行距離、Lowest SpO<sub>2</sub>, Borg scaleは、いずれも両群間で有意差は認めなかった。画像所見では、fibrosis scoreは両群間に差はなく、E群では傍隔壁型21例、小葉中心型11例、混合型13例であった。診断時の推定収縮期肺動脈圧 (estimated systolic pulmonary arterial pressure; esPAP)に差は認めなかったが、診断から6-12ヶ月後のesPAPは、46.1 ± 15.3 mmHg vs 34.1 ± 10.4 mmHgとE群で有意に増加していた ( $P < 0.0001$ )。診断後の予後は、E群で有意に不良であった (26.1 ± 2.7ヶ月/42.5 ± 4.7ヶ月:  $P = 0.02$ )。Cox比例ハザード多変量解析では、E群、肺癌合併、esPAP上昇、急性増悪合併が有意な予後不良因子であった。さらに肺癌合併例を除いた77例 (E群: F群 = 24例: 53例)においても、E群はF群に比して有意に予後不良であった。ROC曲線によるesPAPの至適カットオフ値は28.3 mmHg (感度81.7%, 特異度52.2%)で、esPAP > 28.3 mmHgの症例では、F群に比べてE群、中でも傍隔壁型肺気腫を有する症例で有意に予後不良であった。

【結論】 esPAP > 28.3 mmHgおよび傍隔壁型肺気腫を有するE群は、極めて予後不良である。

索引用語:

気腫合併肺線維症, 特発性肺線維症, 肺気腫, 推定収縮期肺動脈圧

Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Idiopathic pulmonary fibrosis, Pulmonary emphysema, Estimated systolic pulmonary hypertension

## 緒 言

近年, Cottin<sup>1)</sup>やMejia<sup>2)</sup>により報告された気腫を合併した間質性肺炎 (combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE)は, 予後不良とされている. 一方で, 予後に差はなく, むしろ気腫合併例では年間の肺活量および肺拡散能変化率が特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)のみの患者に比べて軽度であるとする報告もみられ<sup>3)</sup>, その予後ならびに予後不良因子に関しては, 一定の見解が得られていない. その理由として, 肺気腫および間質性肺炎の拡がりの程度や病型の違いが影響しているものと考えられる. そこで今回, 気腫を合併したIPFをCPFEとし, その臨床的特徴ならびに予後不良因子を検討した.

## 対象および方法

2003年4月から2010年10月までに当科に入院した気腫性病変と両肺に蜂巣肺を呈するCPFE患者(E群; clinical IPF with emphysema: pathological IPF with emphysema = 28例: 17例)45例を対象に, 同時期に入院した気腫非合併IPF患者(F群; clinical IPF: pathological IPF = 49例: 12例)61例と比較し, 臨床的特徴ならびに予後不良因子を検討した. 気腫の診断は, HRCT上, 壁のない, あるいは1 mm未満の壁厚を有する低吸収領域が, 上葉を中心に散在性に25%以上分布するものと定義した. また, 気腫はCT上, 傍隔壁型, 小葉中心型, 汎小葉型, 混合型に分類した. IPFの診断は, 外科的肺生検あるいは厚生労働省びまん性肺疾患研究班第4次診断基準<sup>4)</sup>に準じた. 画像所見の評価は, IPFにおけるfibrosis score<sup>5)</sup>, 肺気腫における%LAA scoreを数値化し検討した<sup>6)</sup>. また判定は放射線科医1人, 呼吸器内科医2人の同意によった. 呼吸機能検査はCHEST社製のChestac-33を使用し, 拡散能は1回呼吸法で測定した. 推定収縮期肺動脈圧 (estimated systolic pulmonary arterial pressure; esPAP)の測定は, 安静時の室内気吸入下で経胸壁心臓超音波を用いて行った. また, composite physiologic index (CPI) は,  $\{91 - (0.65 \times \% \text{predicted DLco}) - (0.53 \times \% \text{pred FVC}) + (0.34 \times \% \text{pred FEV}_{1.0})\}$ により算出した<sup>7)</sup>.

統計学的解析として, 2群間の比較には, Mann-

Whitney U検定およびカイ2乗検定を用い, 予後因子ならびに危険因子の解析には, Cox比例ハザード回帰分析を用いた. また, 予後予測因子の解析におけるesPAPの最適カットオフ値については, ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を作成することにより求めた. 生存率はKaplan-Meier法で算出し, その有意差検定にはlog rank testを用いた. 成績は平均値±標準偏差で示し, 有意差水準を5%未満とした. なお統計解析ソフトはJMP (version 9.0.2, SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した.

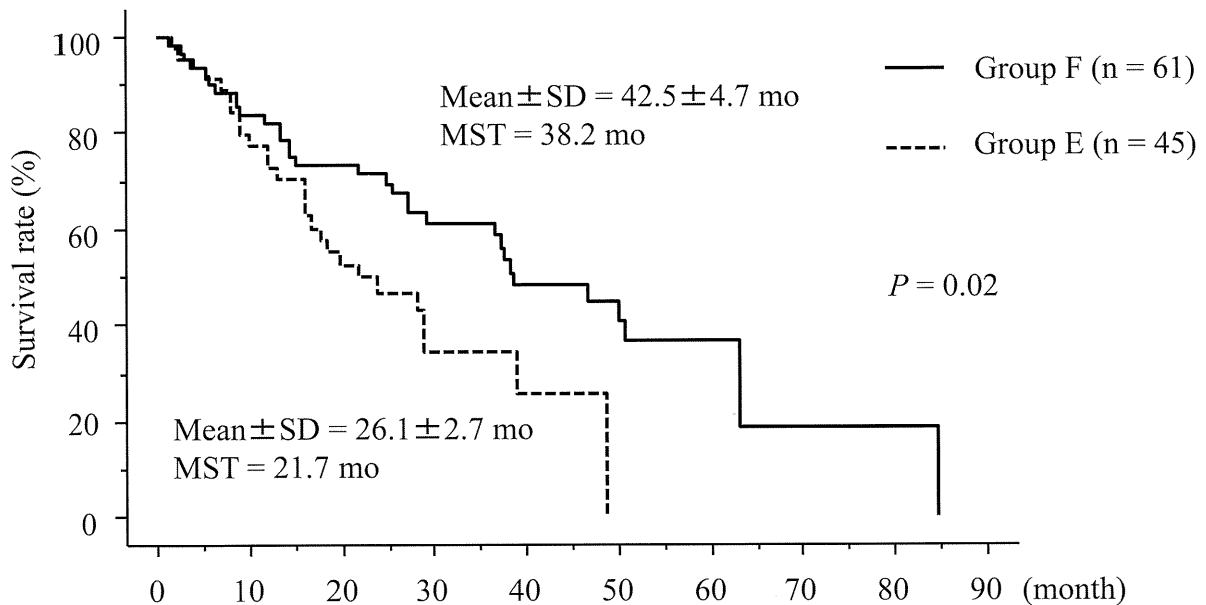
## 結 果

患者背景では, E群は有意に男性で多く, 喫煙歴, Smoking Index, 肺癌合併率はいずれもE群で有意に高かった. 呼吸機能検査では, FVC, %FVC, FEV<sub>1.0</sub>, %TLCはE群で有意に高く, FEV<sub>1.0%</sub>, %DLco/VA, CPIは, E群で有意に低かった (Table 1). 6分間歩行試験では, 歩行距離 (277 ± 117 m vs. 285 ± 136 m), Lowest SpO<sub>2</sub> (87.9 ± 5.4% vs. 88.5 ± 5.1%), Borg scale (2.3 ± 2.0 vs. 2.4 ± 2.1)はいずれも両群間で有意差を認めなかった. 画像所見では, fibrosis score (15.3 ± 2.4 vs. 17.2 ± 2.5, *P* = N.S.)に差はなく, E群では%LAA scoreが9.4 ± 3.9, 傍隔壁型21例, 小葉中心型11例, 混合型13例 (汎小葉型+小葉中心型: 4例, 傍隔壁型+小葉中心型: 9例)であった. 診断時のesPAPに差は認めなかったが (30.6 ± 10.8 mmHg vs. 32.3 ± 9.1 mmHg), 診断から6-12ヶ月後のesPAPは, E群で有意に高かった (46.1 ± 15.3 mmHg vs 34.1 ± 10.4 mmHg, *P* < 0.0001). 次に診断後の予後は, E群で有意に不良で (26.1 ± 2.7ヶ月/42.5 ± 4.7ヶ月: *P* = 0.02) (Figure 1), 直接の死因として, 急性増悪 (E群/F群; 8例, 30.8%/16例, 50.0%), 慢性増悪 (6例, 23.1%/8例, 25.0%), 肺癌 (10例, 34.6%/4例, 12.5%), 細菌性肺炎 (2例, 7.4%/3例, 9.4%), その他 (1例, 3.8%/2例, 6.1%)が挙げられ, E群で肺癌による死亡率が有意に高かった (*P* = 0.02). そこで予後不良因子を明らかにするためCox比例ハザード多変量回帰分析を行ったところ, E群, 肺癌合併, esPAP上昇, 急性増悪合併が有意な予後不良因子であった (Table 2). さらに肺癌合併例を除いた77例 (E群: F群 = 24例: 53例)においても, E群はF群に比して有意に予後不良であった. 次にesPAP

**Table 1** Comparison of Baseline Patient Characteristics Between Group E and F

|   | Group E (n = 45)  | Group F (n = 61)  | P value            |
|---|-------------------|-------------------|--------------------|
| <u>Gender (M/F)</u>   | <u>M/F: 42/3</u>  | <u>M/F: 47/14</u> | <u>0.03</u>        |
| Age (yrs)   | 72.2±6.8          | 73.8±6.1          | N.S.               |
| <u>Smoking history (Current/Former/Never)</u>               | <u>15/29/1</u>    | <u>7/43/11</u>    | <u>0.003</u>       |
| <u>Smoking index</u>  | <u>1194±695</u>   | <u>698±601</u>    | <u>0.0002</u>      |
| Dust exposure   | 12/36 (33.3%)     | 18/58 (31.0%)     | N.S.               |
| MMRC score (0/1/2/3/4)                                      | 5/14/19/6/1       | 8/31/15/5/2       | N.S.               |
| Disease Severity of IPF by JRS Classification (I/II/III/IV) | 20/7/11/7         | 33/5/12/11        | N.S.               |
| <u>Complication of lung cancer</u>                          | <u>21 (46.7%)</u> | <u>78 (13.1%)</u> | <u>0.0003</u>      |
| Acute exacerbation  | 8 (17.8%)         | 20 (32.8%)        | N.S.               |
| <u>FVC (L)</u>  | <u>3.1±0.8</u>    | <u>2.1±0.7</u>    | <u>&lt; 0.0001</u> |
| <u>%FVC (%)</u>   | <u>93.8±22.5</u>  | <u>73.0±18.6</u>  | <u>&lt; 0.0001</u> |
| <u>FEV<sub>1.0</sub> (L)</u>                                | <u>2.3±0.6</u>    | <u>1.8±0.6</u>    | <u>&lt; 0.0001</u> |
| <u>FEV<sub>1.0%</sub> (%)</u>                               | <u>78.2±12.0</u>  | <u>86.3±7.2</u>   | <u>&lt; 0.0001</u> |
| <u>%FEV<sub>1.0</sub> (%)</u>                               | <u>100.0±20.9</u> | <u>91.0±20.5</u>  | <u>0.03</u>        |
| <u>%TLC (%)</u>   | <u>89.9±16.5</u>  | <u>71.0±14.5</u>  | <u>&lt; 0.0001</u> |
| <u>%Dlco (%)</u>  | <u>50.0±13.8</u>  | <u>52.0±17.7</u>  | N.S.               |
| <u>%DLco/VA (%)</u>   | <u>51.0±12.4</u>  | <u>70.9±17.9</u>  | <u>&lt; 0.0001</u> |
| <u>CPI</u>  | <u>42.6±14.4</u>  | <u>49.4±14.2</u>  | <u>0.02</u>        |

MMRC: Modified British Medical Research Council , JRS: Japanese Respiratory Society , CPI: composite physiologic index

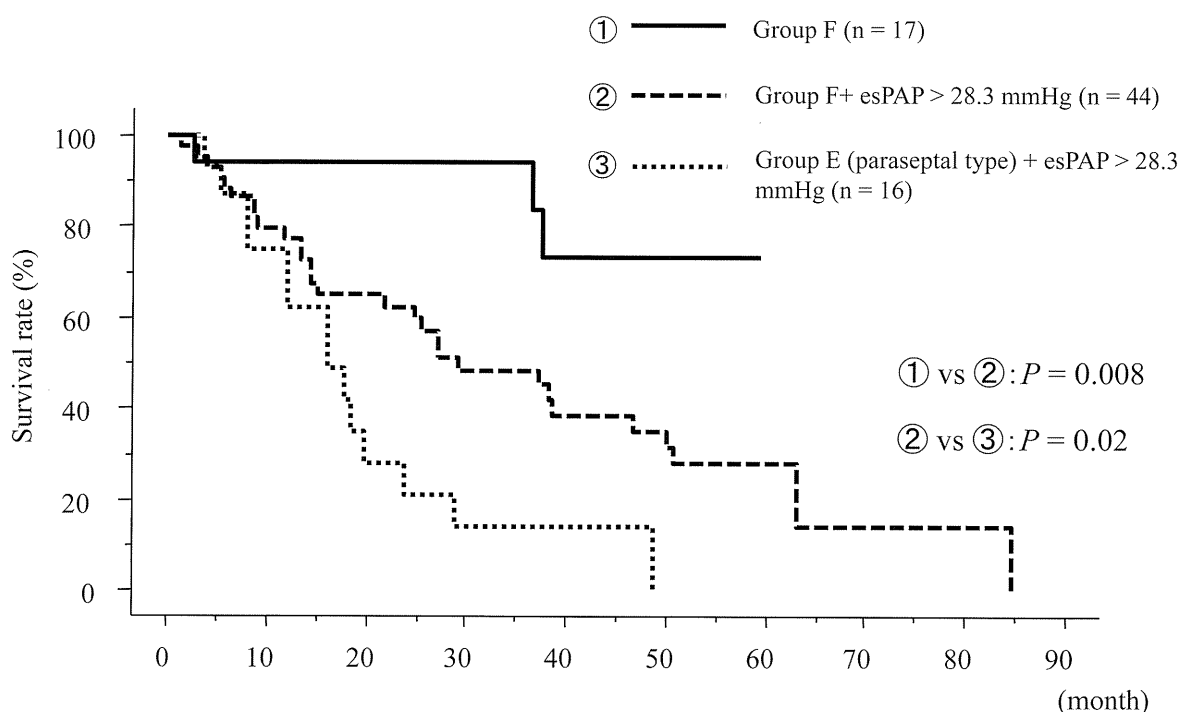


**Figure 1:** The Kaplan-Meier survival curve in patients with group E (n = 45) and F (n = 61). Survival time was significantly lower in patients with group E than those with group F (26.1 ± 2.7 months vs. 42.5 ± 4.7 months; P=0.02).

**Table 2** Prognostic Factors (Group E and F, n = 106)  
 – Multivariate Cox Proportion Hazard Regression Analysis –

|                                    | HR           | 95% C.I.            | P value           |
|------------------------------------|--------------|---------------------|-------------------|
| Age (years)                        | 0.993        | 0.946-1.042         | N.S.              |
| Male Gender                        | 0.636        | 0.237-1.709         | N.S.              |
| <u>Complication of Emphysema</u>   | <u>2.308</u> | <u>1.078-4.943</u>  | <u>0.03</u>       |
| <u>Complication of Lung Cancer</u> | <u>6.258</u> | <u>3.052-12.833</u> | <u>&lt;0.0001</u> |
| MMRC scale                         | 1.325        | 0.944-1.858         | N.S.              |
| <u>esPAP (mmHg)</u>                | <u>1.041</u> | <u>1.008-1.076</u>  | <u>0.02</u>       |
| %FVC (%)                           | 0.989        | 0.972-1.006         | N.S.              |
| %DLco (%)                          | 0.989        | 0.963-1.016         | N.S.              |
| <u>Acute Exacerbation</u>          | <u>5.141</u> | <u>2.479-10.659</u> | <u>&lt;0.0001</u> |

MMRC: Modified British Medical Research Council, esPAP: estimated systolic pulmonary arterial pressure



**Figure 2:** Survival curve in 3 groups of group F (n=17), group F with esPAP > 28.3 mmHg (n=44), and group E (paraseptal type) with esPAP > 28.3 mmHg (n=16). There was significant difference between 2 groups in survival rates, respectively (group F vs. group F with esPAP > 28.3 mmHg; P=0.008, group F with esPAP > 28.3 mmHg vs. group E (paraseptal type) with esPAP > 28.3 mmHg; P=0.02).

の至適カットオフ値を求めるためROC曲線を用いたところ、28.3 mmHg (感度81.7%, 特異度52.2%)と算出され、esPAP > 28.3 mmHgの症例では、F群に比べてE群、中でも傍隔壁型肺気腫を有する症例で有意に予後不良であった (Figure 2).

### 考 察

CPFEは気腫を伴う肺線維症として欧米に先駆けて厚生省特定疾患研究班で、特発性間質性肺炎慢性型B群としてすでにその概念が記載されていたもの

の<sup>8)</sup>、未だ一定の診断基準は定められていない。このようにその概念は古くから認識されていたが、2005年にCottinら<sup>1)</sup>が画像学的にCPFEという概念を提唱したのを契機にその存在が再度注目されるようになった。彼らの報告では、CPFEの臨床的特徴として、1) 重喫煙者の男性に多い、2) HRCTで上葉優位の気腫性病変(小葉中心性あるいは傍隔壁性)と下葉優位の線維化病変(主にusual interstitial pneumonia; UIP pattern)がみられる、3)一秒率や%肺活量の異常は軽度であるが高度の拡散能低下がみられ、労作時のdesaturationが顕著である、4) 肺高血圧症の合併が予後不良因子となるというものであった。近年、Mejíaら<sup>2)</sup>もCPFE患者は、IPF単独患者に比べて死亡率が高く、さらに肺高血圧が予後不良因子の一つであったと報告している。今回の検討でも、E群で45例中44例に喫煙歴があり、喫煙指数も平均1194と非常に高値で、原発性肺癌の高い合併率(46.7%)を認めた。さらに診断時のesPAPに差は認めなかったが、診断から6-12ヶ月後のesPAPは、E群で有意に増加していた。また予後は、E群で有意に予後不良であった。一方、Akagiら<sup>3)</sup>は、その予後に差はなく、気腫合併例では年間の肺活量および肺拡散能変化率がIPFのみの患者に比べて軽度であると指摘している。また最近、Toddら<sup>9)</sup>は、間質性肺炎単独例で予後不良であったと報告しており、さらにCPFE群では、気腫スコアが高いほど予後良好で、中でも小葉中心型および混合型に比べて傍隔壁型肺気腫合併例が最も予後不良であったとしている。本検討では、傍隔壁型のE群にesPAP > 28.3 mmHgが合併した症例において、最も予後不良であった。また予後因子解析では、E群、肺癌合併、esPAP上昇ならびに急性増悪合併が有意な予後不良因子で、特に原発性肺癌合併で最も強い関連が認められた。しかしながら、原発性肺癌合併例を除いた症例においても、E群はF群に比して有意に予後不良であったことから、IPFにおいては、肺癌合併以外の複数の要因も予後に強く関連しているものと考えられた。

このように予後に関する見解が報告により異なる理由として、間質性肺炎および肺気腫の重症度や画像スコアならびに病変分布の偏り、間質性肺炎の中にIPF以外のfibrotic NSIPやその他の慢性線維化型間質性肺炎が混在している可能性などが影響してい

るのではないかと推測される。以上のことから、IPF患者では、多種多様なパラメーターが複雑に絡み合いながら予後を規定しているものと考えられる。

## 文 献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
- 2) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-15.
- 3) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1209-1215.
- 4) 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，南江堂，東京，2004
- 5) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al: Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 433-439.
- 6) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982; 33: 379-387.
- 7) Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-969.
- 8) 本間行彦, 齋木茂樹, 土井修他, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)の臨床的診断基準 第3次改定案. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成3年度報告書, p20-32, 1992.
- 9) Todd NW, Jeudy J, Lavania S, et al: Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis & Tissue Respir* 2011; 4: 6.

# 気腫化合併間質性肺炎の臨床病理学的検討

瀬戸口靖弘\*

気腫化合併間質性肺炎(CPFE)の臨床病理学的検討を生理学的面, 病理学的面, 遺伝子変異の3点から行った.

対象と方法 対象は, CPFE25症例, 慢性呼吸器疾患を有さないボランティア30名, 気腫性病変を有さない特発性肺線維症症例55例, 肺気腫症例54例も選択した. 年齢, 喫煙歴, 併存症, BMI, 呼吸生理機能として換気能, 拡散能, 肺気量分画(bodyplethysmograph測定), ドップラー心臓超音波検査(一部右心カテーテル検査), VATS, TBLBによる病理組織検査, 遺伝子検査として Surfactant protein C (SP-C) 遺伝子, ATP-binding cassette transporter A3(ABC-A3)遺伝子(ABCA3)を実施した.

結果 CPFE症例は, 換気能の障害はあっても軽度であるが, 拡散能は著しく障害されていた. 拡散能の低下は, 気腫化と逆相関する傾向にあった. 肺気量の中で残気量については, N2washout法では, 過小評価する傾向が強いことを明らかにした. 病理組織学的には, DIPパターンのものやUIPパターンのものも有り一定の傾向はなかった. 肺高血圧については, ドップラー心臓超音波で24%に肺高血圧があり, 右心カテーテル検査においては, 肺血管抵抗の著しく高い症例が存在した. SP-C遺伝子, ABCA3遺伝子解析では, CPFEの中に1例exon4の変異を認めしたが, この症例は家族性間質性肺炎であり, 同一家系ないにはこの症例以外にCPFEは認めず, CPFEとSP-C, ABCA3遺伝子変異とは関連性は無いと考えられた.

結果 CPFEの最も大きな特徴は, 良好な換気能にもかかわらず拡散能の著しい低下と肺線維症のような総肺気量の低下は認められないことである. また病理学的にはCPFEに特徴的な所見は得られなかった. SP-C遺伝子, ABCA3遺伝子変異の関与は極めて低いと考えられた.

## Clinicopathological characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema

Yasuhiro Setoguchi, MD

*Division of Respiratory medicine, First dept of Internal Medicine, Tokyo Medical University*

**Background:** Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) is a unique disorder described in several case series of upper lobe emphysema associated with lower lobe fibrosis. Patients with this entity have relatively preserved lung volumes and spirometry but marked reductions in diffusing capacity on pulmonary function testing. Smoking appears to be the predominant risk factor for this disorder. **Objectives:** To characterize the clinical, imaging and pathological, physiological and genetical features of patients with CPFE. **Methods:** Retrospective review of electronic medical record data, radiological imaging, and available lung biopsy specimens for a series of 25 patients with CPFE. Analysis of mutation in the SP-C gene and ABCA3 gene has been performed for all patients with CPFE. **Results:** We describe a series of 25 patients with CPFE. All had severe reductions in diffusing capacity out of proportion to their lung volumes and spirometry. Residual volume in patients with CPFE proved underestimated on N2 washout method compared to that on body plethysmograph. Six of twenty five patients with CPFE showed over 45 mmHg as RVP, indicating pulmonary hypertension. Three of available lung specimen from six patients with CPFE demonstrated a pattern of interstitial lung disease on biopsy characterized by intra-alveolar macrophage accumulation in association with marked alveolar septal fibrosis, consistent with a variant form of desquamative interstitial pneumonia with extensive fibrosis. **Conclusions:** The physiological findings and pathology in patients with CPFE are heterogeneous.

## 背景と目的

気腫化合併間質性肺炎は、2005年 Cottinらが間質性肺炎の subgroup として上肺優位に気腫化、下肺に間質性肺炎が合併しているものを combined pulmonary emphysema and fibrosis (CPFE) という名称を提唱した。気腫化合併間質性肺炎は、本邦では Cottin 以前にすでに非定型間質性肺炎として報告記載されていたものである。CPFE の臨床的特徴として 1) 呼吸機能 (換気能) は、ほぼ正常、2) 著しいガス交換能の低下、3) 肺高血圧症の高い有病率、4) 予後不良、5) 喫煙者が大部分を占めると記載されている。CPFE は、単に気腫化があり間質性肺炎を伴っているものを指しているのか、また disease entity としてまとまりのあるグループを作るものであるか、混沌とした状況である。Cottin らの提唱した CPFE と我々の施設における CPFE の比較検討することを目的として本研究を計画した。

## 対象と方法

画像的に肺気腫と間質性肺炎を併存している 25 症例を取り上げ、年齢、喫煙歴、併存症、BMI、呼吸生理機能として換気能、拡散能、肺気量分画 (bodyplethysmograph 測定)、ドップラー心臓超音波検査 (一部右心カテーテル検査)、VATS、TBLB による病理組織検査、間質性肺炎のマーカー (KL-6、SP-D 等) 測定、遺伝子検査として Surfactant protein C (SP-C) 遺伝子、ATP-binding cassette transporter A3 (ABC-A3) 遺伝子 (ABCA3) を実施した。CPFE 症例と比較するため慢性呼吸器疾患を有さないボランティア 30 名、気腫性病変を有さない特発性肺線維症症例 55 例、肺気腫症例 54 例も選択し、右心カテーテル検査、病理組織学的検査以外の検査も実施した。これらの検査は当施設倫理委員会の承認のもと同意をえて実施した。

## 結果と考察

本研究の対象症例のプロフィールは表 1 に示すと

東京医科大学第一内科 (呼吸器内科)

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表 1

|      | No | Gender (M:F) | Age (Mean±S.E) | BMI (Mean±S.E) |
|------|----|--------------|----------------|----------------|
| NOR  | 30 | 19:11        | 58.9±2.3       | 23.2±2.3       |
| IP   | 55 | 28:27        | 60.1±1.6       | 23.5±3.8       |
| CPFE | 25 | 25:0         | 65.0±2.2       | 22.4±2.5       |
| PE   | 54 | 50:4         | 64.0±1.6       | 20.6±2.7 *     |

\* P<0.05 vs NOR, IP, IP+PE

おりである。各グループ間の年齢に差異はないが、男女比については、CPFE では女性は存在せず男性のみ、肺気腫では、4 名のみが女性であった。喫煙歴は、CPFE と肺気腫で全例喫煙者であった。本邦においては、喫煙者は男性が女性に比し圧倒的に多いことを反映して CPFE、肺気腫では、男性症例に偏ったと考えられる。BMI については、肺気腫症例群が他群に比してやせが強い傾向にあった。呼吸機能 (表 2) : 換気能検査では、肺活量 (%VC) は、肺線維症群が拘束性換気障害を示した以外 CPFE 群は、正常域にあった。一秒率 (FEV1.0%) は、肺気腫群が閉塞性換気障害を示した以外 CPFE 群は正常域にあった。拡散能 (%DLco) は、肺気腫群、肺線維症群も低下していたが、CPFE 群では、より低下していた。以上から CPFE 群は、換気能はほぼ正常であるが拡散能は、著しく障害されているという結果は従来の報告と一致していた。拡散能低下については、気腫化の拡がり、間質性の拡がりについての相関を調べたところ気腫化の拡がりとの相関を認めた。これは、間質性肺炎よりも気腫化の部分が CPFE の特徴ともいえる著しい拡散能の低下に強く関与していることが推測された。また、肺気量分画の機能的残気量、残気量、全肺気量は、N2 washout 法と Body plethysmography (Body box) 法で測定し、その比を各群で比較した。その結果、残気量において N2 washout 法では CPFE は、比較した群の中で最も小さくなったが、bodybox 法では、肺線維症よりも大きくなり、その差はいずれの群よりも有意に大きくなった。これは、気腫化の部分が外界と交通していないため N2 washout 法では、気腫化病変は容量的に過小評価されるためにおこると考えられる。

病理学的評価は、CPFE 6 症例 (24%) について実施した。3 症例は、肺胸腔内へマクロファージの集簇

表2

|         | Normal     | IP          | CPFE        | PE           | p                 |
|---------|------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|
| %VC     | 98.3±1.9   | 74.8±2.1*   | 90.6±5.7    | 90.1±2.3     | p<0.01            |
| FEV1.0% | 81.6±0.9   | 78.8±1.2*   | 74.5±1.9*   | 42.5±1.8*    | p<0.01            |
| %DLco   | 69.4±1.3** | 43.8±2.0*** | 32.4±2.5*** | 41.3±1.8*    | *p<0.01, **p<0.01 |
| %TLC/N2 | 101.2±4.2  | 82.1±3.1*   | 84.2±5.5*   | 108.5±2.2    | p<0.01            |
| %FRC/N2 | 89.8±2.3   | 68.4±2.4*** | 75.2±6.8    | 114±2.6***   | *p<0.01, **p<0.01 |
| %RV/N2  | 102.4±4.5* | 86.4±3.2*   | 74.2±7.2*** | 145±4.6***   | *p<0.05, **p<0.01 |
| %TLC/P  | 110±2.4*   | 92.3±3.4*** | 104.3±8.2*  | 132.2±2.4*** | *p<0.01, **p<0.01 |
| %FRC/P  | 96.2±2.6*  | 78.4±1.6*   | 96.2±10.2*  | 140.2±3.2*   | *p<0.01           |
| %RV/P   | 130.4±5.6* | 120.2±4.2*  | 143.4±12.6* | 218.4±5.6*   | *p<0.01           |

を認め、DIPパターンを呈し、残り3症例はUIPパターンを呈していた。CPFEに特徴的な病理所見が存在するのかどうかは、今後の症例蓄積が必要である。

肺高血圧についての検査は、ドップラー心臓超音波と可能な症例については右心カテーテル検査を実施した。ドップラー心臓超音波では、三尖弁逆流野程度から推定肺動脈収縮期圧(RVP)でみるとCPFE6症例で45mmHgを越え、平均65mmHgを示した。心カテーテル検査では、平均肺動脈圧は、76.5mmHg、肺血管抵抗 1392 dyne sec cm<sup>-5</sup>で著しい肺高血圧を呈していた。しかし、本研究のCPFEの24%であり、これらの症例は、いずれも在宅酸素を導入した。在宅酸素導入後も肺高血圧は持続し、エンドセリン受容体拮抗薬やPDE-5阻害薬などの薬物療法も行なった。これらのことから3つの可能性が推測された。CPFEで特に低酸素血症の強い群において肺動脈血管攣縮に伴う肺動脈再構築が出現しているのか、気腫化や肺線維症により肺動脈血管床が小さくなっているのか、或いは 膠原病肺のような肺動脈中膜の肥厚ともなう肺動脈性肺高血圧も存在するのか という可能性である。

CottinらがEur Respir JのletterにおいてSP-C遺伝子変異がCPFEの形成に関与する可能性を報告して

いたため今回の研究の全例についてSP-C遺伝子、ABC-A3遺伝子の解析を行ったところ1症例のみにSP-C遺伝子exon4に点突然変異を認めた。これは、家族性間質性肺炎の1症例であったため同一家系の同一遺伝子変異を認める間質性肺炎4症例のHRCT画像を調べたところ気腫化は認めずCPFEは否定された。従ってSP-C遺伝子変異は、CPFEを形成には関わっていないと考えられた。

参考文献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005 ;26:586-93.
- 2) Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Béjui F, Feldmann D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. Thorax. 2011;66:918-9.



# 特発性肺線維症 急性増悪の治療転帰の解析

吉田 昌弘 馬場 智尚 池田 慧 山口 央 緒方 良  
中澤 篤人 織田 恒幸 奥田 良 高佐 顕之 福島 大起  
土屋 典子 榎本 崇宏 北村 英也 篠原 岳 西平 隆一  
小松 茂 加藤 晃史 萩原 恵里 小倉 高志\*

## 背景

特発性肺線維症(IPF)において、急性増悪は1ヶ月以内の経過で呼吸困難の増悪をきたす予後不良な病態<sup>(1)</sup>であり、その死亡率は70～80%とされる<sup>(1,2)</sup>。本病態に対する治療方法として確立したものはないが、過去の症例報告での有効例に基づき、ステロイドパルス療法を中心として、免疫抑制剤の併用<sup>(3-5)</sup>やシベレスタット<sup>(6)</sup>、ポリミキシンBカラムを用いた血液浄化療法(PMX-DHP)<sup>(7)</sup>など集学的な治療が行われている。

急性増悪の発症の背景因子に関しては、過去にいくつかの報告があり、非喫煙者、低肺機能<sup>(8)</sup>、呼吸困難指数の高値、Body mass index(BMI)高値<sup>(9)</sup>は発症の危険因子とされている。しかしながら、急性増悪を呈した症例における治療反応性や、予後因子の解析の報告は現在までになされていない。

## 目的

IPFの急性増悪例に関して、生存例・死亡例の比較を行い、予後因子の解析および治療転帰の臨床的検討を行う。

## 対象と方法

2001年1月から2011年6月までの期間に神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、IPFの急性増悪(IPF-AE)と診断され、入院治療を行った57例を対象とした。IPFの診断はATS/ERSのconsensus statementの診断基準<sup>(1)</sup>に従った。また、IPF急性増悪の診断は、

2004年のびまん性肺疾患調査研究班の基準案<sup>(10)</sup>に基づいて行われた。

高分解能CTで明らかな蜂巣肺所見を認める場合は外科的肺生検がなくとも臨床的にIPFと診断した。このような臨床診断例は36例(63%)であった。外科的肺生検を行って診断を確定した組織学的診断例は21例(37%)であった。薬剤性、膠原病合併例、および職業・環境曝露例は対象から除外した。

対象症例の臨床情報をretrospectiveに解析し、急性増悪発症後90日の時点での生存群、死亡群の2群に分類した。両群での臨床背景を比較することで、予後因子の解析を行った。背景因子は性別、年齢、喫煙歴の有無、喫煙指数(Brinkmann index)、安定期の治療の有無、安定期の新重症度分類、安定期の呼吸機能(%FVC, %DLCO)、急性増悪時の検査結果(WBC, CRP, LDH, KL-6, SP-D, BNP, P/F ratio)とした。また、両群間での治療方法の違い(ステロイドパルス療法、シクロフォスファミドパルス療法、シクロスポリン、シベレスタット、PMX-DHP)についても比較検討を行った。

治療転帰の解析に関しては、従来のステロイドを主体とした治療群と、PMX-DHPを併用した群に分けて、生存率に有意差が生じるかどうか検証を行った。

## 結果

2001年1月から2011年6月までの間に、IPF急性増悪と診断され治療を行った57例が対象となった。全57例の生存期間中央値は、急性増悪発症から76日であった。30日以上生存した症例は33例(57.9%)、90日以上では25例(43.9%)であった。

## 急性増悪発症に伴う予後因子の検討

急性増悪発症前の安定期における患者背景の比較

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1

- Baseline Data -

|                        | 90 days Alive  | 90 days Dead    | p-value |
|------------------------|----------------|-----------------|---------|
| Patients               | 25             | 32              |         |
| Age yrs                | 71.2 ± 7.6     | 69.9 ± 10.5     | 0.77    |
| Males                  | 21 (84%)       | 22 (68.8%)      | 0.15    |
| <b>【Smoking】</b>       |                |                 |         |
| Never smoked           | 5              | 15              | 0.03    |
| Smokers                | 20             | 17              |         |
| Blinkmann index        | 620.2 ± 545.1  | 354.2 ± 487.1   | 0.02    |
| <b>【新重症度分類】</b>        |                |                 |         |
| I / II / III / IV      | 1 / 6 / 13 / 5 | 1 / 7 / 12 / 12 |         |
| <b>【Pre-treatment】</b> |                |                 |         |
| Steroids               | 4              | 16              | 0.01    |
| Immunosuppressant      | 1              | 11              | 0.01    |
| Pirfenidone            | 3              | 4               | 0.63    |
| LTOT                   | 9              | 18              | 0.11    |
| <b>【PFT % pred】</b>    |                |                 |         |
| %FVC                   | 70.9 ± 14.3    | 68.3 ± 14.7     | 0.49    |
| %DLCO                  | 69.3 ± 24.9    | 59.3 ± 14.3     | 0.21    |

Data are presented as n(%) or mean ± SD

Table 2

- Data at the diagnosis of IPF-AE -

|              | 90 days Alive  | 90 days Dead  | p-value |
|--------------|----------------|---------------|---------|
| WBC (μl)     | 10263 ± 3972   | 11407 ± 4135  | 0.44    |
| CRP (mg/dl)  | 8.5 ± 7.9      | 7.85 ± 7.13   | 0.90    |
| LDH (IU/l)   | 355.1 ± 88.9   | 409.3 ± 116.7 | 0.12    |
| KL-6 (U/ml)  | 1611.9 ± 695.1 | 1710 ± 880.8  | 0.87    |
| SP-D (ng/ml) | 379.9 ± 206.2  | 414.0 ± 272.0 | 0.95    |
| BNP (pg/ml)  | 85.5 ± 83.0    | 128.7 ± 148.4 | 0.45    |
| P/F ratio    | 241.0 ± 77.1   | 164.5 ± 58.7  | 0.001   |

Data are presented as mean ± SD

を Table 1 に示す。単変量解析の結果、90 日の時点での死亡群は生存群と比較して非喫煙者が多く、またステロイド製剤による治療歴がある症例が有意に多かった。急性増悪発症時の血液検査所見では、両群に差を認めなかったが、P/F ratio は死亡群で有意に低値であった (Table 2)。治療方法は全例でステロイドパルス療法が行われており、その他の治療法の併用に関しては両群間で有意差がなかった (Table 3)。

単変量解析の結果を元に、Cox 比例ハザードを用いて多変量解析を行った結果を Table 4 に示す。IPF の急性増悪を呈した症例では、①喫煙歴のないこと、②前治療としてステロイド製剤の投与歴のあることが独立した予後不良因子と考えられた。

Table 3

- Data of the therapy of IPF -

|            | 90 days Alive | 90 days Dead | p-value |
|------------|---------------|--------------|---------|
| mPSL pulse | 25 (100%)     | 32 (100%)    |         |
| CPA-pulse  | 6 (24.0%)     | 15 (46.9%)   | 0.07    |
| CyA        | 20 (80.0%)    | 18 (56.2%)   | 0.09    |
| Sivelestat | 7 (28.0%)     | 13 (40.6%)   | 0.41    |
| PMX-DHP    | 9 (36.0%)     | 8 (25.0%)    | 0.40    |

Data are presented as n(%)

Table 4

- Multivariate Cox analysis -

|                      | Hazard Ratio | 95% CI        | p-value |
|----------------------|--------------|---------------|---------|
| Age                  | 1.023        | 0.970 - 1.080 | 0.39    |
| Male sex             | 1.849        | 0.593 - 5.766 | 0.29    |
| Smoking              | 0.361        | 0.135 - 0.966 | 0.04    |
| P/F ratio <200       | 1.163        | 0.434 - 3.120 | 0.76    |
| Pre-treatment PSL(+) | 2.714        | 1.054 - 6.988 | 0.04    |
| PMX-DHP (+)          | 0.827        | 0.305 - 2.245 | 0.71    |

### 集学的治療による治療転帰の解析

ステロイドを主体とした従来の治療群と、PMX-DHP を併用した治療群との生存率の比較では、統計学的な有意差は得られなかった (Figure 1)。

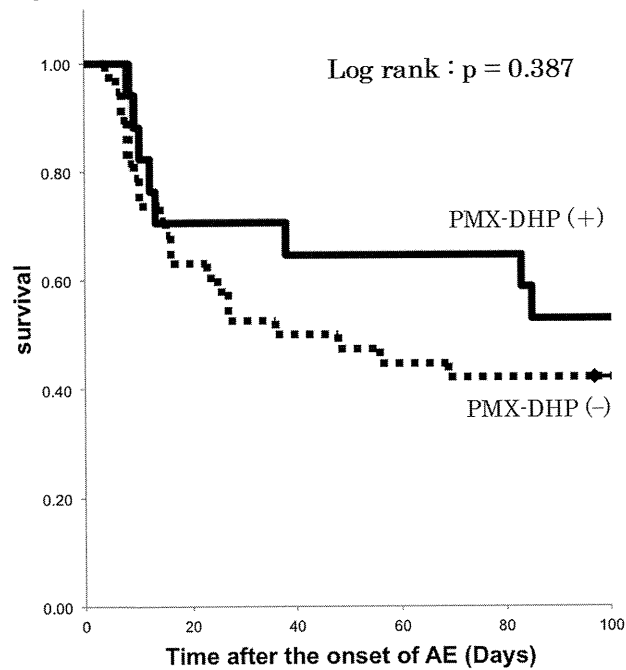
### 考 案

本研究は、IPF 急性増悪発症後の危険因子や治療への反応性を検討したものであり、現在までに同様の検討の報告はない。

治療に反応せず早期に死亡する症例の傾向として、①喫煙歴のないこと、②前治療としてステロイド製剤の投与歴のあることが挙げられ、これらは多変量解析を行って P/F ratio など他の因子を補正しても有意な予後不良因子であった。

非喫煙者が急性増悪発症の予後不良因子であることは過去に報告がある<sup>8)</sup>が、今回の結果は急性増悪発症後の治療への反応性が不良であることを示唆す

Figure 1  
Kaplan-Meier



るものである。

PSLの治療歴を有する症例も急性増悪に対する治療の反応性が悪い結果であった。その理由として、増悪時の治療の中心であるステロイドパルス療法に対して反応性が不良であった可能性が推測される。また、PSLによる治療を受けていた症例は、増悪前より疾患の活動性が高く、既に肺病変が不安定であった可能性がある。いずれの予後因子も更に詳細な解析が必要であるが、今後の臨床試験においてはこれらを交絡因子として検討する必要がある。

PMX-DHPを従来のステロイドを主体とする治療に併用する集学的治療に関しては、過去に有効症例の報告が散見されており<sup>7)</sup>、本病態に対して期待される治療法である。しかし、その施行回数や施行時間などについては明確な規定がなく、症例や施設毎に一定していないのが現状である。そのため治療成績に関しても確立したエビデンスはない。

当センターの検討では、統計学的な有意差は得られなかったものの、Kaplan Meier曲線で比較するとPMX施行群は生存率の良い傾向がみられた。今後、

治療を施行している施設における治療成績の集積や、前向きな検討が望まれる結果であった。

#### 参考文献

- 1) Raghu 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) vol. 183 (6) pp. 788-824
- 2) Kondo A et al. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology* (Harasawa M, et al). University of Tokyo Press, Tokyo, Japan, 1989.
- 3) Sakamoto et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* (2010) vol. 49 (2) pp. 109-15
- 4) Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroids and cyclophosphamide pulses *Eur Respir J* 2011 38:1487-1489;
- 5) Horita et al. Tacrolimus and Steroid Treatment for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern. Med.* (2011) vol. 50 (3) pp. 189-195
- 6) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* (2010) vol. 363 (7) pp. 620-8
- 7) Seo et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* (2006) vol. 45 (18) pp. 1033-8
- 8) Song et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* (2011) vol. 37 (2) pp. 356-63
- 9) Kondoh et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2010) vol. 27 (2) pp. 103-10
- 10) 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：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第2版. 南光堂, 東京, 2011.

# 特発性肺線維症の急性増悪：発症時の高分解能CT scoreは重要な予後因子である

## Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: HRCT score at onset predict mortality

藤本 公則<sup>1</sup> 谷口 博之<sup>2\*</sup> 上甲 剛<sup>3\*</sup> 近藤 康博<sup>2</sup>  
一門 和哉<sup>4</sup> 澄川 裕充<sup>5</sup> 片岡 健介<sup>2</sup> 遠藤 高広<sup>6</sup>  
小倉 高志<sup>6\*</sup> Nestor L. Müller<sup>7</sup>

【目的】特発性肺線維症急性増悪(AEx-IPF)例の高分解能CT(HRCT)所見を詳細に検討し、その有用性を探る。

【方法】臨床的にAEx-IPFと診断され、発症時にHRCTが施行された60例を対象とした。HRCT所見は読影者4人(2人2組)によって組別に判定した。両組間の読影一致率を検討後、不一致例については合議によって所見を確定した。HRCT score(overall)の計算式は、線維化の重症度を想定し、牽引性気道拡張を伴わない高吸収域の範囲、牽引性気道拡張を伴う高吸収域の範囲、蜂巢肺の範囲の順に重み付けを行い決定した。各HRCT所見のscoreおよびHRCT scoreを臨床データや血清マーカーと比較し予後との関係を検討した。

【結果】読影組間の所見採択一致度は良好( $kappa = 0.58 \sim 1.00$ )で、読影組間の各CT所見のscoreの相関も良好であった(Spearman  $r = 0.50-0.97$ )。単変量解析では、血清KL-6、HRCT所見(牽引性気道拡張を伴う高吸収域の範囲)とHRCT scoreは有意な予後因子であった( $P < 0.01$ )が、発症時病変分布のCTパターン分類では有意差はなかった。多変量解析ではHRCT scoreが唯一の予後因子で( $P < 0.001$ )、HRCT scoreのうち特に重要な所見は牽引性気道拡張を伴うすりガラス様高吸収の範囲と蜂巢肺の範囲であった。HRCT scoreの生存予測におけるROC解析では、 $AUC = 0.94$ と有意に高値で、score高値群(245以上)は低値群より明らかに予後不良であった(log-rank,  $P < 0.001$ )。

【結語】IPF急性増悪例におけるHRCT所見のうち牽引性気道拡張を伴う高吸収域および蜂巢肺の範囲が広いほど予後不良で、HRCT scoreは生存転帰を予測しうる。

<sup>1</sup> 久留米大学医学部 放射線医学講座・画像診断センター

<sup>2</sup> 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

<sup>3</sup> 学校公立 近畿中央病院 放射線科

<sup>4</sup> 済生会熊本病院 呼吸器科

<sup>5</sup> 大阪大学 医学部 放射線科

<sup>6</sup> 神奈川県立循環器呼吸器センター 呼吸器内科

<sup>7</sup> ブリティッシュ・コロンビア大学 放射線科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

## A. 研究の背景と目的

特発性肺線維症の急性増悪(Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: AEx-IPF)についての高分解能CT(high-resolution CT: HRCT)所見については、多数例での報告は少なく、AkiraらによるCTパターン分類 [1]の意義については報告により異なり [2], 半定量化所見の意義については十分検討されていない。

また、AEx-IPF は極めて予後不良であるが、その予後因子についてもまとまった検討は十分なされていない。

本研究の目的は、AEx-IPF 症例の増悪時HRCT所見を詳細に検討し、その有用性として特に予後と関係があるかを探ることである。

## B. 研究方法

### 1. 症 例

症例登録施設は公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科, 神奈川県立循環器・呼吸器センター 呼吸器科, 済生会熊本病院 呼吸器科の3施設で、1998年から2007年の期間で、臨床的にAEx-IPF と診断され、発症時にHRCT が施行された症例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(2008年のバージョン) [3]の倫理指針に基づいており、我々の施設内倫理委員会により、この遡及研究は承認され、後ろ向き情報の採取は患者個人情報公開される危険はなく、インフォームド・コンセント要求は必要なしと判断された。

臨床的なAEx-IPF との診断は以下の表に示す基準 [4]によって行った。

表1 特発性肺線維症急性増悪の改訂診断基準 [4]

|  |
|--|
| Revised Criteria for Acute Exacerbation of IPF   |
| All of the following three conditions must be satisfied during the course of IPF within 1 month<br>(1) increased dyspnoea<br>(2) new ground-glass opacities or consolidation appear on HRCT<br>(3) greater than 10 mmHg decrease in oxygen partial pressure in resting arterial blood (PaO <sub>2</sub> ) from previous measurements |
| Obvious causes of these changes, such as infection, pneumothorax, cancer, pulmonary embolism or congestive heart failure, need to be excluded  |

最終的に選択された症例は60症例で、性別は男性=49人、女性=11人、年齢分布は37～87歳(中央値71歳)であった。

IPF診断からAExまでの期間は0～10年(中央値=17か月)で、AEx発症時から初回HRCTまでの期間は0～4日(中央値2日)であった。

治療は全例ステロイド・パルス療法+経口ステロイド(漸減療法)および免疫抑制剤を用い、経過観察期間(最終観察日 2009年12月31日)は39～1230日(中央値370日)で、最終死亡確認は60例中急性増悪関連死は48例(80%)であった。

### 2. HRCT scoring system

臨床情報を知らされていない読影者4人(2人2組)によって各CT所見を個別に判定した。

肺野を左右ともUpper(気管分岐部より上), Middle(Upper-Lower間), Lower(下肺静脈-左房流入部から下方)の6区画に分け、各肺野に占める%を視覚的に判定した。主な画像所見は、AEx発症時のHRCT所見で、(1)正常に近いと思われる吸収値を示す範囲(normal attenuationまたはspared area), (2)牽引性気管支拡張ないし牽引性細気管支拡張(traction bronchiectasis or bronchiolectasis: TBE)を伴わない淡いすりガラス様高吸収域(ground-glass attenuation: GGA)の範囲, (3)TBEを伴わないconsolidationの範囲, (4)TBEを伴うGGAの範囲, (5)TBEを伴うconsolidationの範囲, (6)蜂巣肺の範囲の6所見とし、各区画の合計%を6区画で除して、平均HRCT scoreとした。

Overall HRCT score は、Ichikado らの方法 [5,6]に従って算出した。計算式を下の表に示す。

発症時HRCT patternをAkiraの方法 [1]に従って、peripheral, multifocal, diffuse typeに分けた。

表2 HRCTスコアの算出法, 計算式

|  |
|--|
| Average score of each finding<br>= (Sum of percentage of RUL, LUL, RML, LML, RLL, and LLL) / 6   |
| Formula of the Overall HRCT score (%)<br>= average score of normal attenuation X 1<br>+ average score of GGA* without TBE X 2<br>+ average score of consolidation without TBE X 3<br>+ average score of GGA with TBE X 4<br>+ average score of consolidation with TBE X 5<br>+ average score of honeycombing X 6 |
| *GGA = areas of ground-glass attenuation<br>† TBE = traction bronchiectasis or bronchiolectasis  |

### 3. 統計解析

HRCT 所見の存在診断の観察者間一致度は、kappa係数を用いて分析した。

CT所見の範囲の観察者間一致度はスピアマンの順位相関係数を使用して評価し、独立した2群の観察者測定から得られたHRCTスコアはBland-Altmanの方法によっても評価した。

独立した読書に基づいてkappa値および観察者間合意に対するSpearman  $r$ 値を計算した後に、観察2群の不一致例は両群の合意によって所見を確定し、範囲は2つの観察群の平均値を用いた。

生存群、非生存群の両群比較はMann-Whitney UテストとFisher法を用いた。

予後関連因子の検討には、Cox Hazard回帰モデルによる単変量および多変量解析を用いた。最後にHRCTスコアを規定する6つのCT所見についても、どの所見が予後関連因子となるかを検討した。

患者の転帰予測のためのHRCTスコアの閾値設定は受信者動作特性(receiver operating characteristics: ROC)解析を用い、Youden-indexから決定し、閾値で2群に分けた場合の生存曲線はKaplan-Meier法を用いた。

### C. 結果

読影組間の所見採択一致度は良好( $k=0.63\sim 1.00$ )で、読影群間の各CT所見のscoreの相関も良好であった(Spearman  $r=0.71-0.97$ ,  $P<0.0001$ )。

Bland-Altman法を用いた検定では、読影群間の

HRCTスコアの一致度は良好で、Proportional bias, fixed biasのいずれも見られなかった。

以上より、HRCT所見の検出一致率、HRCTスコアの再現性は高く、測定バイアスを伴わないことから臨床的に使用可能な方法論であるといえる。

生存群と非生存群の比較ではHRCT scoreのみで有意差が見られた( $P<0.0001$ )が、臨床データやCT patternでは有意差はなかった。

単変量解析では、AEx発症時のPaCO<sub>2</sub>( $P=0.0358$ ), KL-6( $P=0.0446$ )およびHRCT score( $P<0.0001$ )が予後関連因子であった。

多変量解析では、HRCT scoreが唯一の予後関連因子であった。

HRCT所見のうち、特に重要な所見はGGA with TBEとHoneycombingの範囲であった。

ROC解析を用いて得たHRCTスコアの閾値を24%とした場合、スコアが24%以上の値を示した群はそうでない群より明らかに予後不良であった。

### 結果のまとめ

1. 3施設からretrospectiveにIPF急性増悪として矛盾のない60例を集積し、HRCT像の検討を行い、予後との関連を統計的に解析した。
2. 60例中 急性増悪関連死は48例(80%)であった。
3. 患者背景、臨床データでは生存群と非生存群間に有意差を認めなかった。
4. 単変量解析では、急性増悪時の血液ガス分析(PaCO<sub>2</sub>), 肺線維化マーカー(KL-6)の値、HRCT score

表3 HRCTスコアの読影2群間一致度

| HRCT findings <sup>a</sup>    | Average scores <sup>b</sup> | Interobserver agreement <sup>d</sup> |         | Interobserver correlation <sup>e</sup> |         |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------|--|---------|
|                               |                             | K value                              | P value | Spearman $r$                           | P value |
| (1) Spared area               | 18.3 (8.8–25.0)             | 0.73                                 | 0.0325  | 0.94                                   | <0.001  |
| (2) GGA without TBE           | 7.5 (0.4–15.0)              | 0.67                                 | 0.0074  | 0.85                                   | <0.001  |
| (3) Consolidation without TBE | 0 (0–0) <sup>c</sup>        | 0.70                                 | 0.0153  | 0.71                                   | <0.001  |
| (4) GGA with TBE              | 36.7 (26.7–54.6)            | 1.00                                 | <0.001  | 0.93                                   | <0.0001 |
| (5) Consolidation with TBE    | 10.0 (3.3–16.7)             | 0.63                                 | 0.0218  | 0.89                                   | <0.001  |
| (6) Honeycombing              | 5.0 (1.7–13.3)              | 0.89                                 | <0.001  | 0.97                                   | <0.001  |

<sup>a</sup> HRCT findings: GGA areas of ground-glass attenuation; TBE traction bronchiectasis or bronchiolectasis

<sup>b</sup> Average scores for overall (mean of the data from two observer groups) are expressed median percentage of lung parenchyma and the 25th to 75th percentile of the interquartile ranges in the parentheses

<sup>c</sup> There were only five cases with positive findings. The mean was 0.18 (range, 1.7–3.3)

<sup>d</sup> Interobserver agreements between two observers are analysed by kappa statistics ( $k$  value)

<sup>e</sup> Interobserver correlations between two observers are analysed by Spearman's rank correlation test ( $r$  value)

表4 検討全症例, 生存群, 非生存群における臨床データ, HRCT所見, スコアの比較

| Variables <sup>a</sup>           | Overall (n=60)   | Survivors (n=12) | Nonsurvivors (n=48) | P value |
|----------------------------------|------------------|------------------|---------------------|---------|
| Age, yr                          | 71 (63–75)       | 74 (71–76)       | 68 (62–75)          | 0.071   |
| Gender (Male/Female)             | 49/11            | 8/4              | 41/7                | 0.140*  |
| Positive smoking history         | 48               | 10               | 38                  | 0.552*  |
| Pack yr                          | 35 (4–49)        | 37 (30–53)       | 35 (5–49)           | 0.636   |
| P/F (mmHg)                       | 214 (106–250)    | 225 (168–252)    | 204 (104–250)       | 0.360   |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)         | 36.2 (32.5–40.5) | 33.6 (31.4–37.5) | 36.2 (32.8–41.0)    | 0.177   |
| LDH (U/L)                        | 404 (308–531)    | 372 (298–499)    | 411 (310–534)       | 0.411   |
| CRP (mg/dL)                      | 7.2 (3.5–12.3)   | 8.8 (4.5–13.3)   | 6.8 (3.4–12.3)      | 0.567   |
| KL-6 (U/mL)                      | 1520 (1102–2072) | 1480 (1072–1976) | 1520 (1150–2149)    | 0.657   |
| SP-D (ng/mL)                     | 291 (164–464)    | 293 (153–480)    | 291 (166–463)       | 0.868   |
| CT patterns (p/m/d) <sup>b</sup> | 5/11/44          | 1/5/6            | 4/6/38              | 0.062*  |
| HRCT score (%)                   | 320 (245–358)    | 213 (175–242)    | 336 (292–371)       | <0.0001 |

<sup>a</sup> Variables: P/F oxygenation index, PaO<sub>2</sub>/fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) mmHg; LDH lactate dehydrogenase; CRP C-reactive protein; KL-6 sialylated carbohydrate antigen KL-6; SP-D surfactant protein-D

Referential value = LDH, 119–229 U/L; CRP, <0.04 mg/dL; KL-6, <500 U/mL; SP-D, <110 ng/mL

<sup>b</sup> CT patterns: p peripheral; m multifocal; d diffuse

Data were expressed medians and the 25th–75th percentiles of interquartile range

P values: the differences between survivors and nonsurvivors are analyzed by using Mann–Whitney U test or Fisher's test\*

表5 Cox-Hazard 回帰モデルを用いた生存に関する単変量解析

| Variables <sup>a</sup>           | Per unit for HR <sup>c</sup> | HR   | 95%CI <sup>d</sup> | P value |
|----------------------------------|------------------------------|------|--------------------|---------|
| Age, yr                          | 1-year                       | 0.99 | 0.96–1.01          | 0.2774  |
| Gender (Male/Female)             | Male                         | 1.20 | 0.54–2.69          | 0.6524  |
| Positive Smoking history         | positive                     | 0.75 | 0.38–1.51          | 0.4205  |
| Pack yr                          | 1-pack yr                    | 0.95 | 0.86–1.06          | 0.3642  |
| P/F                              | 10 mmHg                      | 0.98 | 0.95–1.02          | 0.3346  |
| PaCO <sub>2</sub>                | 5 torr                       | 1.04 | 1.00–1.08          | 0.0358  |
| LDH                              | 10 U/L                       | 1.01 | 0.99–1.02          | 0.4037  |
| CRP                              | 1 mg/dL                      | 1.01 | 0.97–1.05          | 0.8214  |
| KL-6                             | 500 U/mL                     | 1.14 | 1.00–1.29          | 0.0446  |
| SP-D                             | 10 ng/mL                     | 1.00 | 0.99–1.01          | 0.5326  |
| CT patterns (p/m/d) <sup>b</sup> | m                            | 0.87 | 0.10–7.62          | 0.9025  |
|                                  | d                            | 1.34 | 0.38–4.75          | 0.6503  |
| HRCT score                       | 10%                          | 1.12 | 1.06–1.18          | <0.0001 |

<sup>a</sup> Variables: P/F oxygenation index, PaO<sub>2</sub>/fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) mmHg;

LDH lactate dehydrogenase; CRP C-reactive protein; KL-6 sialylated carbohydrate antigen KL-6; SP-D surfactant protein-D

<sup>b</sup> CT pattern: p peripheral; m multifocal; d diffuse; Peripheral distribution showed no significant difference prognosis compared with multifocal or diffuse distribution of parenchymal opacification

<sup>c</sup> HR hazard ratio; HR is calculated with each per unit-increase

<sup>d</sup> CI confidence interval

表6 Cox-Hazard 回帰モデルを用いた生存に関する多変量解析

| Variables             | Per unit for HR <sup>a</sup> | HR   | 95%CI <sup>b</sup> | P value |
|-----------------------|------------------------------|------|--------------------|---------|
| (1) PaCO <sub>2</sub> | 1 mmHg                       | 1.17 | 0.92–1.38          | 0.2531  |
| (2) KL-6              | 500 U/mL                     | 1.04 | 0.91–1.18          | 0.5859  |
| (3) HRCT score        | 10%                          | 1.13 | 1.06–1.19          | 0.0002  |

<sup>a</sup> HR Hazard ratios; HR is calculated with each per unit-increase

<sup>b</sup> CI confidence interval

表7 HRCT各所見の予後関連因子のCox-Hazard 回帰モデルを用いた検定

| Variables (10%-increase)      | HR <sup>a</sup> | 95%CI <sup>b</sup> | P value |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| (1) Spared area               | 1.05            | 0.68–1.61          | 0.8710  |
| (2) GGA without TBE           | 1.33            | 0.73–2.39          | 0.3506  |
| (3) Consolidation without TBE | 0.74            | 0.35–1.57          | 0.4370  |
| (4) GGA with TBE              | 1.89            | 1.33–2.68          | 0.0004  |
| (5) Consolidation with TBE    | 1.06            | 0.97–1.17          | 0.2075  |
| (6) Honeycombing              | 1.61            | 1.05–2.48          | 0.0280  |

GGA areas of ground-glass attenuation; TBE traction bronchiectasis or bronchiolectasis

<sup>a</sup>HR Hazard ratios are calculated with per 10%-increase unit

<sup>b</sup>CI confidence interval

が予後関連因子であった。

5. 急性増悪時のCT patternは予後関連因子ではなかった。
6. 多変量解析では、HRCT scoreが唯一の予後関連因子で、ROC解析を用いて得たscoreのcut-off値を245%とした場合、Scoreが245%以上の値を示した群はそうでない群より明らかに予後不良であった。
7. HRCT所見では、traction bronchiectasisを伴うGGA、Honeycombingの範囲が重要な因子であった。

#### D. 考察

本研究で、HRCT所見の独立2観察群間一致率、HRCTスコアの再現性は良好で、HRCTスコアはAEx-IPF患者の予後と統計学的に相関し、その有用性が示された。そのHRCTスコアを計算するために使用した6つCT所見の中で、牽引気管支拡張症あるいは細気管支拡張症(TBE)を伴うGGAの範囲および蜂巢肺の範囲が予後と関係が深かった。これまでに胸膜下の網状影と伴う高吸収域と蜂巢肺の範囲がAEx-IPF患者の生存が関係のあるかもしれないことを示唆する報告があったが[7, 8]、本研究では、それ以外にTBEを伴うGGAの範囲スコアが、予後と関係する重要な所見のうちの1つであることが示唆された。

本研究の臨床検査値の中で、AEx-IPF発症時の血清KL-6値は、単変量解析で予後関連因子であったが、坂本ら[9]は、KL-6血清値とHRCT所見(GGAおよび牽引気管支拡張症)が非特異型間質性肺炎の患者において統計的に有意であると報告しており、

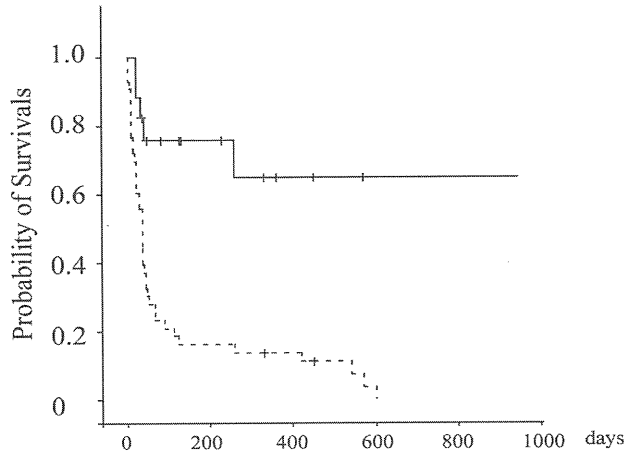


図1 HRCTスコア高値、低値群の生存曲線

我々の結果を支持すると思われた。

AEx-IPFは、病理組織学的にびまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage:DAD)または器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)パターンを示す[2, 9]. CTにおいては、OPは、エアブロンコグラムを伴う肺野高吸収域として見られることが多い[10]. この場合の視現化された気管支の透亮像は牽引性気道拡張と異なり、既存の気管支が見られるのが一般的で、高度線維化領域に見られる牽引性気道拡張を呈することは稀である。

Ichikadoらは、DADの時期別病理学所見とCT所見との比較を行い[11]、両者の相関性を確認している。具体的にはDADの比較的初期で滲出期の場合、HRCT所見は牽引性気道拡張のない肺野高吸収域が主なもので、進行し致命的となる器質化期、線維化期へ移行すると牽引性気道拡張を伴う肺野高吸収域が主なHRCT所見となると報告している [5]. したがって、HRCT上、牽引性気道拡張を伴う高吸収域の範囲が広がることは、線維増殖性変化が進行し、より高度の線維化へと移行していることを示唆する所見として重要である。

本研究では、AEx発症時のHRCTスコアは最も重要な独立予後因子であった。このシステムは、患者の生命転帰予測にも優れていた。

Ichikadoら[5, 6]は、HRCTスコアが、肺炎あるいは敗血症による急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)および急性間質性肺炎(すなわち特発性のARDS)において独立した予後因子であることを報告している。彼らの結果に我々の結果を加えると、このHRCTスコア・システムが急性・



進行性の線維増殖性間質性肺炎の患者予後を推測するのに役立つことが示唆された。

Akiraら [1]は、AEx発症時のHRCTパターンを3つに分類し、peripheral patternはmultifocalまたはdiffuse patternに比較して予後が良好であることを示したが、Silvaら [2]の慢性間質性肺炎の急性増悪例の検討では、CT patternは予後因子とはならなかった。

Silvaらと同様、我々の検討でも、CT patternは単変量解析によっても患者予後との有意な相関性を示さなかった。本研究のAEx-IPFの基準はAkiraらの方法と異なり、本研究のAEx症例の重症度が高く予後が極めて不良であったことは、急性肺障害パターンとして疾病背景(例えばDADとOPのパターンの可能性)の違いが、結果の相違の一因かもしれない。

本研究の制限は、後ろ向き研究であり、HRCTと組織病理学の所見の間の相関性を検討していないこと、遡及性検討のため、調査に利用可能な臨床情報および検査値が制限されていたことである。感染症の除外には注意を払ったが、回顧的研究の性質上、気管支肺胞洗浄、血清学結果および組織学の確認の制限があった。より大きなサンプルサイズを想定した前向き研究が必要である。

## E. 結論

特発性肺線維症急性増悪例のHRCT所見の検討により、肺の線維増殖性変化を示すHRCT異常所見の中で、牽引性気管支拡張あるいは細気管支拡張を伴うすりガラス様高吸収域の範囲、蜂巣肺の範囲が重要な予後関連因子であり、HRCTスコアでは、より低いCTスコア(245未満)の患者群は、より高いCTスコア(245以上)の患者群より、明らかに予後良好であった。

特発性肺線維症の急性増悪例において、発症時のHRCTスコアは重要な予後因子である。

## 文 献

1) Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M (2008) Computed tomographic findings in acute

exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 178:372–378

2) Silva CIS, Müller NL, Fujimoto K et al (2007) Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imag* 22:221–229

3) World Medical Association (2008) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, 2008 version (59th World Medical Association General Assembly, Seoul, October 2008). World Health Organization, Geneva, Available via <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Accessed 1 Jan, 2011

4) Taniguchi H, Kondoh Y (2004) Revised criteria for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. The Annual Report by Study Group of Ministry of Health and Welfare for Diffuse Lung Disease, pp 114–119

5) Ichikado K, Suga M, Müller NL et al (2002) Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1551–1556

6) Ichikado K, Suga M, Muranaka H et al (2006) Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 238:321–329

7) Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T (2006) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 27:143–150

8) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al (2007) Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 176:636–643

9) Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y et al (2010) Serum KL-6 in fibrotic NSIP: correlations with physiologic and radiologic parameters. *Respir Med* 104:127–133

10) Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL (1994) Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 162:543–546

11) Ichikado K, Suga M, Gushima Y et al (2000) Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in

pigs: correlation between thin-section CT and histopathologic findings. Radiology 216:531–538G.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, Ogura T, Kataoka K, Endo T, Kawaguchi A, Müller NL.

Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality.

European Radiology 2012 Jan;22(1):83-92. Epub 2011 Aug 7.

### 2. 学会発表

藤本公則<sup>1</sup>, 上甲 剛<sup>2</sup>, 一門和哉<sup>3</sup>, 澄川裕充<sup>4</sup>, 近藤康博<sup>5</sup>, 片岡健介<sup>5</sup>, 遠藤高広<sup>6</sup>, 小倉高志<sup>6</sup>, 谷口博之<sup>5</sup>

特発性肺線維症の急性増悪：発症時の高分解能CT scoreは重要な予後因子である

第70回日本医学放射線学会総会 平成23年4月8日  
(東日本大震災のため5月に順延し、Web開催となった)

(第70回日本医学放射線学会総会抄録集, 日本医学放射線学会雑誌, p. S207, 2011)

# 特発性肺線維症合併肺高血圧症の臨床的検討

大塚 満雄 北村 康夫 梅田 泰淳 亀田 優美  
千葉 弘文 白鳥 正典 高橋 弘毅\*

特発性肺線維症(IPF)において肺高血圧症(PH)の合併は予後不良因子であり、昨今その重要性が指摘されている。しかし、その病態はいまだ不明である点が多い。今回の検討はIPF患者におけるPHの合併率、およびPH合併と関連のある臨床パラメーターの探索を目的に行われた。当院通院中のIPF患者40名とnon-IPF(疑診例を含むNSIP)患者26名を対象に心ドップラーエコー検査を行い、TRPGが30mmHg以上をPH合併有りとした。同時期に測定した各種臨床パラメーターの検査値と心ドップラーエコー検査施行1年前の検査値についても比較検討した。間質性肺炎の進行度は両群ほぼ同程度であったが、PH合併率はIPFで高率であった(IPF群43% v.s. non-IPF 17%)。さらにIPF患者のうち、PH合併例は非合併例に比し、拘束性換気障害の程度に差がないにもかかわらず、肺拡散能の低下、A-aDO<sub>2</sub>の開大、6MWT歩行距離の短縮が有意であった。したがって、IPFはPHを合併しやすく、循環血液への酸素摂取効率が有意に低下しやすい疾患であることが示唆された。SP-A、SP-D、KL-6は、心ドップラーエコー検査時点ではPH合併例で高値であるが有意な差は認めなかった。しかし、検査施行1年前のSP-A、KL-6はPH合併例で有意に高く、その1年後も持続して高値であった。したがって、SP-A、KL-6はPH合併の予測因子となる可能性が示唆された。

## **Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.**

Mitsuo Otsuka, Yasuo Kitamura, Yasuaki Umeda, Masami Kameda,  
Hirofumi Chiba, Masanori Shiratori, Hiroki Takahashi

*Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

Complication of pulmonary hypertension (PH) is a factor to worsen idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and recently its implication has been discussed. However, its underlying pathogenesis remains unclear. Aims of this study were to estimate the complication rate of PH and to search clinical parameters related to it. Forty patients with IPF and 26 non-IPF (definite or suspicious cases of NSIP), having a medical check-up in our hospital, were enrolled and underwent doppler echocardiography. Tricuspid regurgitation peak gradient (TRPG) > 30mmHg determined by echocardiography was considered as PH for this study. Clinical data from the patients at the time of the examination was compared with data one year ago. Whereas the severity of interstitial pneumonia was not different between IPF and non-IPF, PH is complicated more frequently in IPF than in non-IPF (43% v.s. 17%). In IPF, lower %DLco, higher A-aDO<sub>2</sub> and shorter walking distance during six minutes were exhibited in PH-complicated patients when compared with uncomplicated patients. Thus, IPF patients trend to complicate PH, and as a consequence to exhibit lower efficacy of uptake of oxygen from alveoli to bloodstream. In IPF, serum levels of SP-A, SP-D and KL-6 were higher in PH-complicated patients, but the difference was not statistically significant. The levels of serum SP-A and KL-6 at the time of one year ago were significantly higher in IPF patients with PH than without PH. These results suggest that SP-A and KL-6 are indicators to predict following development of PH in IPF.

## はじめに

原因不明の間質性肺炎の総称である特発性間質性肺炎 (IIPs) のうち、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) と非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) は患者数の多い代表的2疾患である。いずれの疾患ともその病態についてはいまだ不明な点が多いが、IPF が NSIP に比し予後不良であることが知られている<sup>1)</sup>。昨今、IPF の予後不良因子として肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) が注目されており、IPF 患者の 20～80% に合併すると報告されている<sup>2,4)</sup>。IPF に PH を合併するメカニズムとして、間質性肺障害に伴う細動脈、毛細血管の圧排、閉塞、および低酸素血症による肺血管攣縮が PH 発症の病態形成に深く関与すること挙げられる。一方、間質性肺炎の血清マーカー、SP-A、SP-D、KL-6 の高値例は予後不良との既報告がある。しかし、PH を合併した IPF における血清マーカーの臨床的意義について検討した報告は見当たらない。今回我々は、IPF に PH を合併した症例の臨床的特徴を NSIP と比較し、特に IPF 例に合併する PH と血清マーカーとの関連について検討を行ったので報告する。

## 方 法

対象には、2009 年から 2011 年 8 月にかけて当科外来を受診した慢性間質性肺炎患者のうち、IPF 40 名、その対照群 (non-IPF) には NSIP 確診例/疑診例計 26 名を選出した。なお、明らかな心疾患合併例と肺がん合併例は対象から除外した。IPF の診断は、本邦の IIPs 診断と治療の手引に従って行った。non-IPF 群は、外科的肺生検により線維性 NSIP と病理診断された確診例 8 名、HRCT 上明らかな蜂巣肺所見を認めず NSIP pattern を呈した疑診例 16 名である。

心ドップラーエコー検査を行い、PH 合併の有無を TRPG (三尖弁逆流圧較差) 値で判定した。TRPG が 30 mmHg 以上を肺高血圧症 (PH) の合併有りと診断した。同時期に、呼吸機能検査、動脈血ガス分析、6 分間歩行試験 (6MWT)、血清マーカー検査 (SP-A、

SP-D、KL-6、LDH)、心不全マーカー検査 (BNP) を実施し、各種臨床パラメーターの測定値を得た。また、検査施行 1 年前の臨床パラメーターが記録されている症例は併せて比較検討を行った。

測定値は平均値±標準偏差で示した。2 群比較は  $\chi^2$  乗検定、Mann-Whitney 検定で評価した。TRPG と臨床パラメーターとの相関は Pearson の相関係数で検討した。生存率の比較は Kaplan-Meier 法を用い Logrank 検定を行った。多変量解析は Logistic 回帰分析を用い検討した。

## 結 果

まず、IPF が non-IPF に比し PH を発症しやすいかどうかについて検討した。IPF 患者と non-IPF 患者の背景因子および各種臨床パラメーターの比較を表 1 に示す。IPF 群は non-IPF 群に比し、高齢、高い男性比率と喫煙指数を示した。IPF と non-IPF の両群間には、%FVC と %DLCO に有意差を認めなかった。その一方で、IPF 群は non-IPF 群に比し、A-aDO<sub>2</sub> が有意に開大し、6MWT での歩行距離が有意に短縮していた。このように、間質性肺炎の進行の程度を反映する臨床パラメーター (拘束性換気障害と肺拡散能低下) に両疾患で差がみられなかったにもかかわらず、循環血液への酸素摂取効率に関連する臨床パラメーター (A-aDO<sub>2</sub> 及び歩行距離) の有意な悪化傾向が IPF 群で強くみられた。PH については、IPF 群が non-IPF 群に比し TRPG が有意に高値であった。TRPG のカットオフ値を 30 mmHg に設定した場合、PH の合併率は、全対象患者で 33% (20/66)、IPF 群で 43% (17/40)、non-IPF 症例で 12% (3/26) であり、IPF 群が有意に高い合併率を示した ( $p=0.0125$ )。両群の BNP に有意差は認めなかったものの、IPF 群のほうが少し高い傾向がみられた。血清マーカーについては、SP-A を例外として、両疾患群に有意な差は認めなかった。

つぎに検討対象を IPF に限定し、PH 合併有り (IPF-PH) 群と PH 合併無し (IPF-non-PH) 群を比較した。両群の背景因子と各種臨床パラメーターの値を表 2 に示す。両群の TRPG は各々 39 ± 11 mmHg と 21 ± 6.4 mmHg であった。両群間に性別、年齢、喫煙指数に有意差を認めなかった。両群間には %FVC に有意差を認めなかったが、IPF-PH 群は IPF-non-PH