

- setting. *Ann Oncol.* 2012 Jul 9.
- 24) Huqun, Ishikawa R, Zhang J, Miyazawa H, Goto Y, Shimizu Y, Hagiwara K, Koyama N. Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1599-606.
- 25) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2012 Sep 11.
- 26) Ishii T, Hagiwara K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Association Between Genetic Variations In Surfactant Protein D and Emphysema, Interstitial Pneumonia, and Lung Cancer in a Japanese Population. *COPD.* 2012 Apr 18.
- 27) Ishii T, Hagiwara K, Kamio K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. *Eur J Hum Genet.* 2012 Feb;20(2):230-5.
- 28) Kim ST, Jung HY, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, Hagiwara K, Park KH, Shin SW, Kim JS, Kim YH. Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer? *Am J Clin Oncol.* 2012 Jan 10.
- 29) Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T. Quality of Life with Gefitinib in Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Quality of Life Analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist.* 2012;17(6):863-70.
- 30) Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, Hagiwara K, Mano H. A Prospective PCR-Based Screening for the EML4-ALK Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 Oct 15;18(20):5682-9.
- 31) Yamada N, Oizumi S, Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, Kobayashi K, Hagiwara K, Nishimura M. The Peptide nucleic Acid-locked nucleic Acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations in bronchoscopic cytological specimens of non-small cell lung cancer. *Oncology.* 2012;82(6):341-6.

#### 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

膠原病肺病部会(千田金吾)

## 膠原病との関連が疑われるIIPs症例の前向き調査

浜松医科大学第二内科 千田金吾, 須田隆文

近年, 膠原病を示唆する症候や検査所見, 肺組織所見などを呈するが, 確立した膠原病の診断基準を満たさない間質性肺炎の患者群が注目されており, これらの患者群が特発性間質性肺炎(IIPs)の中に少なからず存在していることが明らかになってきた. 報告者によってこれらの患者群はundifferentiated connective tissue disease(UCTD)の肺病変, lung-dominant connective tissue disease(LD-CTD), autoimmune-featured interstitial lung disease(AIF-ILD)などと呼ばれ, それぞれ診断基準が提唱されている. しかし, これらの膠原病が疑われる間質性肺炎症例の臨床像や予後などについての報告は後向き研究が大部分で, 一般的なIIPs症例と異なっているかどうかについては未だ十分わかっていない. そこで, 今回, IIPs症例を対象として, 診断時に膠原病と関連する臨床所見を網羅的にチェックした上で経過を観察する多施設共同の前向き調査を計画した. この前向き調査によって, IIPsにおけるUCTD, LD-CTD, AIF-ILDなどの膠原病が疑われる症例の頻度や, 臨床像や予後の違いを明らかにすることができ, IIPsの診療においてこのような症例を区別して扱うべきかどうかと言う臨床的に有用な知見を得ることができる.

### はじめに

近年, 特発性間質性肺炎(IIPs)と膠原病との関連におけるトピックスとして, 膠原病の確立した診断基準は満たさないが, 膠原病と関連した症状や検査所見を示す間質性肺炎の患者群が注目されてきている. これらの患者群は報告者によって, undifferentiated connective tissue disease(UCTD)の肺病変<sup>1)</sup>, lung-dominant connective tissue disease(LD-CTD)<sup>2)</sup>, autoimmune-featured interstitial lung disease(AIF-ILD)<sup>3)</sup>などと呼ばれ(表1), それぞれ診断基準が提唱されている. また, IIPsと診断された症例の中にこのよ

うな患者群が少なからず存在していることも明らかになってきた. Kinderらは, IIPsの中でUCTDと診断された症例は予後が良好である可能性を示したが<sup>4)</sup>, 一方で, Corteらは, IIPs全体ではUCTD診断は予後と関連しないと報告した<sup>5)</sup>. しかし, 我々は特発性NSIPではUCTD診断は予後良好と関連することを示した<sup>6)</sup>. また, AIF-ILDでは, FischerらはIIPsの中でAIF-ILD診断は予後と関連しないとしたが, 抗核抗体が1260倍以上のAIF-ILD症例は予後良好であることを報告した<sup>2)</sup>. 以上のように, IIPsの中で, このような膠原病との関連が疑われる患者群の臨床像や, 治療反応性, 予後などが異なるかど

表1. 膠原病との関連が疑われる間質性肺炎

疾患名	発表者	年
Undifferentiated connective tissue disease (UCTD)	Kinder	2007
Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD)	Fischer	2010
Autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD)	Vij	2011

うかについてはまだ十分わかっていない。もし、これらの違いがあるならば、実地臨床において我々はIIPsの中でこのような患者群を区別して扱わなければならないことになる。また、今までの報告の大部分は後向き研究であり、各診断基準の項目値に欠損などによって診断にバイアスがかかっている可能性がある。そこで今回、IIPs症例を対象として、診断時に網羅的に膠原病と関連した所見をチェックした上で経過を観察する前向き調査を計画した。本調査によって、IIPsにおけるUCTD, LD-CTD, AIF-ILDなど頻度や、このような症例の臨床像、予後などを明らかにすることができる。以下に本調査の概要を説明する。

#### ➤目的

以下の点を前向き研究で明らかにする。

- ① IIPs症例の中にUCTD, LD-CTD, AIF-ILDなどの膠原病との関連が疑われる症例がどの位の頻度で含まれるか。
- ② これらの膠原病との関連が疑われる症例の臨床像、画像所見、予後は異なるのか。

#### ➤調査期間

- ・ 症例登録期間:平成25年4月から平成27年4月(予定)
- ・ 予後等の調査期間:平成25年4月から平成29年4月(予定)

#### ➤対象

- ・ 対象症例:事前アンケートにて参加を承諾した施設において、新規に診断されたIIPs症例
- ・ 目標症例数:IPF 150例, NSIP 50例。IPFとNSIP以外は目標を設定せず。
- ・ 除外基準:経過中確立した膠原病を発症した症例

#### ➤方法

- ・ 診断時に、膠原病チェックリスト(表2)に記載されている症状、理学的所見、自己抗体を含む血液検査の結果、外科的肺生検例では組織所見などを記入する。
- ・ 診断時に、肺機能検査、HRCTなどの画像検査、BALなどの一般的な検査を行う。
- ・ 1年毎に予後調査を行う。また、治療介入した場

合はその内容と効果も確認する。

- ・ 可能であれば、1年毎に肺機能検査、HRCTなどを行い、経時的な変化を調べる。

#### ➤検討項目

- ・ IIPsのIPFとNSIPそれぞれにおいて、診断時にUCTD, LD-CTD, AIF-ILDの診断基準を満たす症例の頻度
- ・ 上記の診断基準を満たす症例と満たさない症例において、臨床所見、検査所見、BAL所見、画像所見、組織所見や、予後などを比較する。また、急性増悪の頻度や、治療介入例においては治療反応性も比較する。

#### おわりに

本調査によって、UCTDや、LD-CTD, AIF-ILDなどの膠原病が疑われる間質性肺炎症例の臨床像や予後が明らかになり、IIPsにおけるこれらの診断の臨床的意義について前向きに検証することができる。つまり、この調査は、IIPsの治療戦略を考える上で、現状ではIIPsに含まれている「膠原病を示唆する症候を有するが、膠原病と診断できないような症例」に対してどのように対応すべきかに言う点に関して、有意義な知見を加えられる可能性がある。

#### 参考文献

- 1) Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*; 176: 691-697, 2007.
- 2) Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*; 138: 251-256, 2010.
- 3) Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*; 140: 1292-1299, 2011.
- 4) Kinder BW, Shariat C, Collard HR, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*; 188: 143-149, 2010.
- 5) Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance

of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J; 39: 661-668, 2012.

prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD).

6) Suda T, Kono M, Nakamura Y, et al. Distinct

Respir Med; 104: 1527-1534, 2010.

表2. 特発性間質性肺炎における膠原病除外のためのチェックリスト(案)

施設名	ID	記載日	年	月	日
イニシャル	性別	年齢	歳		
発症形式	1.慢性(3ヶ月以上) 2.亜急性(1~3ヶ月) 3.急性 4.不明	発病年月	年	月	日頃
喫煙歴	1.あり( ~ 歳まで 年 本/日) 2.なし 3.不明	家族歴	1.あり	2.なし	3.不明
症状・身体所見や血液検査以外の検査所見					
I. 関節病変	(1.あり 2.なし 3.不明)				
① 多発関節痛	(1.あり 2.なし 3.不明)				
② 多発関節腫脹	(1.あり 2.なし 3.不明)				
③ 朝のこわばり	(1.あり 2.なし 3.不明)				
④ 手のX線上, 手/指関節の骨びらん, 骨萎縮	(1.あり 2.なし 3.未施行)				
II. 皮膚・粘膜病変	(1.あり 2.なし 3.不明)				
① 光線過敏	(1.あり 2.なし 3.不明)				
② 頬部紅斑, 蝶形紅斑	(1.あり 2.なし 3.不明)				
③ 円板状皮疹	(1.あり 2.なし 3.不明)				
④ 口腔内潰瘍	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑤ レイノー症状	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑥ ヘリオトロープ疹	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑦ ゴットロン徴候	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑧ Mechanic's hand	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑨ 舌小体短縮	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑩ 手指の硬化	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑪ 指尖の陥凹癬痕	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑫ 爪上皮延長	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑬ 全身色素沈着	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑭ 顆粒状角化	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑮ 爪周囲紅斑, 爪郭部毛細血管異常	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑯ 肘, 膝伸側面の軽度隆起性の赤紫色紅斑	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑰ 紫斑	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑱ 指趾, 皮膚の潰瘍・壊死	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑲ 脱毛 (非アンドロジェン性)	(1.あり 2.なし 3.不明)				
III. 乾燥症状・徴候	(1.あり 2.なし 3.不明)				
① 自覚症状	(1.あり 2.なし 3.不明)				
1. 眼や口腔内乾燥による不快感, 2. 齲歯の増加, 3. 口内炎, 4. 慢性咽喉頭炎, 5. 唾液腺の腫脹疼痛, 6. その他 ( )					
② ローゼンガル試験 (3点) 以上	(1.あり 2.なし 3.未施行)				
③ シルマー試験 5mm/5分以下	(1.あり 2.なし 3.未施行)				
④ 蛍光色素試験陽性	(1.あり 2.なし 3.未施行)				
⑤ ガムテスト 10mL/10分以下	(1.あり 2.なし 3.未施行)				
⑥ サクソンテスト 2g/2分以下	(1.あり 2.なし 3.未施行)				
IV. その他の徴候	(1.あり 2.なし 3.不明)				
① 原因の特定できない体重減少	(1.あり 2.なし 3.不明)				
② 原因の特定できない繰り返す発熱	(1.あり 2.なし 3.不明)				
③ 胃食道逆流	(1.あり 2.なし 3.不明)				
④ 嚥下困難	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑤ 対称的な近位筋力低下, 筋痛	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑥ 下肢の腫脹	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑦ 多発単神経炎	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑧ 漿膜炎 (原因の特定できない胸膜炎, 心外膜炎)	(1.あり 2.なし 3.不明)				
⑨ その他 ( )					

血液検査所見	
1) 抗核抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( 倍 ) ( homogeneous, peripheral, speckled, nucleolar, cytoplasmic, centromere )
2) リウマチ因子	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
3) CRP	1. 上昇 2. 陰性 3. 未施行 ( mg/dL )
4) 赤沈	1. 亢進 2. 正常 3. 未施行 ( mm/h )
5) CPK	1. 上昇 2. 正常 3. 未施行 ( IU/L )
6) アルドラーゼ	1. 上昇 2. 正常 3. 未施行 ( IU/L )
7) C3	1. 上昇 2. 低下 3. 正常 4. 未施行 ( mg/dL )
8) C4	1. 上昇 2. 低下 3. 正常 4. 未施行 ( mg/dL )
9) CH50	1. 上昇 2. 低下 3. 正常 4. 未施行 ( U/mL )
10) 高γグロブリン血症	1. 上昇 2. 正常 3. 未施行 ( IU/L )
11) 抗 Scl-70 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
12) 抗 RNP 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
13) 抗セントロメア抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
14) 抗 Jo-1 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
15) その他の ARS 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
16) 抗 CCP 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
17) 抗 DNA 抗体 (RIA)	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
18) 抗 dsDNA 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
19) 抗 Sm 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
20) 抗 SS-A 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
21) 抗 SS-B 抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
22) MPO-ANCA	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
23) PR3-ANCA	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
24) その他の自己抗体 ( )	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
25) その他の自己抗体 ( )	1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 ( )
外科的肺生検による病理学的検討 1. あり 2. なし ( 年 月 日施行)	
組織パターン: 1. UIP 2. NSIP 3. OP 4. DIP 5. RB 6. DAD 7. LIP 8. その他 ( )	
A. 胚中心を伴うリンパ球集簇	(1. あり 2. なし 3. 不明)
B. 広範な胸膜炎 ※Extensive Pleuritis	(1. あり 2. なし 3. 不明)
C. 著明な形質細胞浸潤	(1. あり 2. なし 3. 不明)
D. 血管周囲の密なコラーゲン沈着	(1. あり 2. なし 3. 不明)
E. その他の病理所見	( )

## 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

慢性過敏性肺炎の全国疫学調査については、参加各施設の了解を得た上で論文を投稿中である。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)の診断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)の有用性を明らかとするため、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が、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る。本年度は班員施設による「鳥関連過敏性肺炎の診断におけるイムノキャップ法一多施設臨床研究」を計画した。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」を行った。

## A 鳥関連抗体測定法の評価

## はじめに

鳥抗原が原因となる過敏性肺炎(鳥関連過敏性肺炎, BRHP)の診断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)の有用性を明らかとするため、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においては、鳩に対するIgGはカットオフ値 $34.2\mu\text{g/ml}$ で感度83%・特異度100%, 鳩に対するIgAはカットオフ値 $3.6\mu\text{g/ml}$ 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 $20.0\mu\text{g/ml}$ 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 $1.8\mu\text{g/ml}$ 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 $35.9\mu\text{g/ml}$ で感度27%・特異度100%, 鳩に対するIgAはカットオフ値 $1.9\mu\text{g/ml}$ 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 $13.4\mu\text{g/ml}$ 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 $1.7\mu\text{g/ml}$ 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る。上

記を踏まえて、班員施設を中心とした多施設臨床研究を計画した。

## 対 象

BRHPで急性および亜急性(あるいは再燃症状軽減型の慢性)と診断された患者100例を対象とした。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とした。対照(コントロール)群は、特発性間質性肺炎(IIPs)および膠原病関連間質性肺炎からなる50例とした。研究参加施設は自治医科大学、福島県立医科大学、神奈川県立循環器呼吸器病センター、公立陶生病院、天理よろず相談所病院、東京医科歯科大学の6施設である。

## 方 法

鳥関連特異的抗体(ハト, オウム, セキセイインコ糞に対する血中特異的IgG, IgA抗体)の測定をファディア株式会社において測定する。

解析においては、①各群の特異抗体価を比較する。②ROC解析を行い、最適カットオフ値を算出する。③各特異抗体の臨床的感度、臨床的特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出することとした。

## 進捗状況

全ての施設での倫理審査が終了し研究遂行の許可が下りた。これまでにBRHP 40例、対照群30例の検体が収集された。

## おわりに

本研究により、特発性間質性肺炎との鑑別が困難である過敏性肺炎の診断における鳥関連抗体測定の有用性が示され、本検査法の保険収載につながる成果となることが期待される。

## B 慢性過敏性肺炎のUIPパターンとIPF/UIPのHRCT画像比較検討(画像部会と合同)

### はじめに

外科的生検でUIPパターン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

CHP-UIP群は東京医科歯科大学、神奈川県立循環器呼吸器病センター、済生会熊本病院での外科的生検例56例であり、Dr. Thomas V. Colbyによる病理所見の確認を経て50例を対象とした。一方、IPF/UIP群はびまん性画像部会作成データベース内のCRP診断確定例48例とした。

## 方 法

4名の放射線科診断専門医を2名ずつの2グループに分け、上記症例のHRCTをシャッフル後に読影実験を行った。すりガラス陰影、浸潤影、小葉中心性粒状影、蜂巣肺、気腫、小葉内網状影の全肺面積に対する割合を5%単位で推定して記載し、病変の分布形式と各症例の診断(IPF/UIPでない場合はその根拠)についても記載した。

## 結 果

各所見の面積はCHP-UIPとIPF/UIPで差を認めなかった。CHP-UIPと正診したのは39例(78%),40例(80%)であり、IPF/UIPと合致しない根拠としては、上もしくは中肺野優位の分布(21%)、気管支血管束優位の分布(18%)、すりガラス陰影の過剰(54%)、小粒状影の過多(17%)が挙げられた。ロジスティック解析にて鑑別に有用な因子を検索したところ、小粒状影の過多が鑑別に有用であった。

## おわりに

今後、論文として成果を公表する予定だが、本研究により特発性間質性肺炎との鑑別が困難である慢性過敏性肺炎の画像診断における重要な知見が示され、この領域に貢献することが期待される。

## 参考文献

- 1) 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.

在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)

## 長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の 予後調査と予後予測因子の前向き検討 (初年度進捗)

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科	谷口博之*	片岡健介	近藤康博
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学			三嶋理晃
日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門			吾妻安良太
自治医科大学 呼吸器内科			坂東政司
NHO近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部			井上義一
神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科			小倉高志
東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科			本間 栄

\*酸素療法・リハビリテーション部会 部会長

本邦の日常診療において、特発性肺線維症 (IPF) に対する長期酸素療法 (long term oxygen therapy: LTOT) は広く導入されているが、実際にどのような IPF 患者を対象に導入されているのか、導入されてからの生命予後はどの程度であるのか、また生命予後を予測する因子は何なのか、についてのデータは皆無に近い。LTOT 導入される IPF の生命予後と予後予測因子を調査することを目的とし、多施設共同前向き観察研究を開始している。年齢、呼吸機能、IPF 罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動対容能、呼吸困難、QOL、心理的因子といった IPF の予後予測に関する多面的なパラメータについて、収集解析し、LTOT 導入される IPF の実態や予後予測因子を明らかにすることは重要と考える。

### 緒 言

ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン<sup>1)</sup>によると、非薬物的治療として、低酸素を伴う IPF に対する長期酸素療法 (long term oxygen therapy: LTOT) はエビデンスが乏しいものの、「安静時低酸素を認める場合は、strong recommendation」と記されており、日常臨床においても広く行われているのが現状である<sup>2)</sup>。しかしながら、実際にどのような IPF 患者を対象に導入されているのか、導入されてからの生命予後はどの程度であるのか、についてのデータは皆無に近く、このように進行した状態の IPF 患者の予後規定因子も不明である。

### 目 的

LTOT 導入される IPF 患者の予後や予後予測因子を調査すること。

### 方 法

研究デザイン：多施設前向き観察研究。  
 研究協力施設：厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班に所属する各施設  
 対象症例：研究協力施設において新規に LTOT 導入される IPF 患者のうち、本研究参画に対して同意が得られる症例。IPF の診断は ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインに準ずる。  
 研究期間：各施設において倫理委員会の通過後 2 年間に登録期間とし、最終症例の登録後 3 年間に追跡期間とする。  
 IPF 患者の LTOT 導入時に調査票を記入し登録をする。登録された患者の予後追跡を行う。

### 観察項目：

LTOT 導入日、年齢、性別、医療機関にて初めて間質性肺炎を指摘された年齢、外科的肺生検有無



LTOT初期設定, 酸素供給機種  
 喫煙歴  
 ガイドラインに準じたHRCTパターン分類(Consistent, Possible, Inconsistent)  
 CTによる上肺の気腫性変化の割合(目測5%きざみ)  
 体格(身長, 体重)  
 呼吸機能検査(VC, FVC, FEV1/FVC, DLco)  
 動脈血液ガス(採血時の酸素吸入条件, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>)  
 6分間歩行テスト(評価時の酸素吸入条件, 6分間歩行距離, テスト前SpO<sub>2</sub>, 最低SpO<sub>2</sub>)  
 採血データ(白血球数, ヘモグロビン濃度, 血小板数, LDH, BNP, KL-6, SP-D, 安定期のCRP)  
 LTOT導入時の治療薬剤(ピルフェニドン, N-アセチルシステイン吸入, ステロイド, シクロスポリン, シクロホスファミド, アザチオプリン, シルデナフィール, タダラフィル, ボセンタン, アンブリセンタン, ベラプロスト, 利尿剤)  
 修正MRC  
 COPDアセスメントテスト(CAT<sup>3)</sup>) 総合点  
 Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD<sup>4)</sup>) (不安, 抑うつ)  
 予後に影響を与えるような合併症

解析方法

Kaplan-Meier法によりLTOT導入時からの生存曲線を求める。また予後予測因子を見出すためにMantel-Haenszel検定を用い、有意差を認める各パラメータに関して比例ハザードモデルを用いて生存率に対する多数の要因の影響を分析する。有意水準は5%とする。

調査の流れ

新規にLTOT導入を決定したIPF患者に対して調査の説明と同意の取得  
 同意取得可能であれば、同時に修正MRCを聴取し、CATとHADを回収  
 ↓  
 「登録票」を完成させる  
 ↓  
 「登録票」を研究事務局へFAXし登録完了  
 ↓  
 研究期間終了時に研究事務局より送付される「(転帰)追跡調査票」を返送し、調査終了

経過報告

本研究は前向き臨床試験のためのUMIN登録を完了した。研究班所属施設から募集し、22施設(表1)からの研究参画の申し出があった。現在、IRB承認が得られた施設から順次、症例登録開始している。

考 察

一般的にIPFの予後予測因子としては、ベースラインの呼吸困難感、肺拡散能力低値、運動時低酸素、HRCTでの蜂巣肺の範囲、肺高血圧合併などが知られている<sup>5)</sup>。CATはCOPDの健康関連QOLを評価する簡便な質問票として、考案され実用化されているが、最近、間質性肺炎患者に対しての有用性が報告されている<sup>6)</sup>。HADは不安・うつを定量的に評価する質問票として検証されており<sup>7)</sup>、今回の対象症例の心理的因子を評価するのに有用と考えた。本研究

表1 研究参画施設

公立陶生病院	九州大学胸部疾患研究施設
京都大学	東京医科大学
日本医科大学	東京慈恵会医科大学
自治医科大学	虎の門病院
近畿中央胸部疾患センター	福岡大学
神奈川県立循環器呼吸器病センター	埼玉医科大学
東邦大学医療センター大森病院	福島県立医科大学
杏林大学	千葉大学
天理よろづ相談所病院	東京病院
産業医科大学	高知大学
札幌医科大学	名古屋大学

班所属の施設において、高い精度で前向きに調査するという手法を用いて、年齢、呼吸機能、IPF罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動対容能、呼吸困難、健康関連QOL、心理的因子といったIPFの予後予測となり得る可能性のある多面的なパラメータについて、収集解析することを目指す。

## 結 論

このたび、LTOT導入されるIPF患者を前向きに症例集積し、LTOT導入時の患者背景、生命予後、予後規定の予測因子を評価するための前向きプロトコールを作成し、症例集積を開始した。同様の解析は前例がなく、酸素療法導入されるような進行例のIPF患者の治療を行っていく上で、有用なデータが得られると期待される。LTOT導入されるIPFの実態を明らかにし、予後予測因子を明らかにすることは重要と考える。

## 参考文献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 2) 日本呼吸器学会 肺生理専門委員会 在宅呼吸ケア白書ワーキンググループ. 呼吸ケア白書 2010. 株式会社メディカルレビュー社.2010.
- 3) Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-654.
- 4) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36:1067-1072.
- 5) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.
- 6) Nagata K, Tomii K, Otsuka K, et al. Evaluation of the COPD assessment test (CAT) for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology.* 2012 17:506-512.
- 7) Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, et al. Screening for psychological distress in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28:333-338.

## 画像部会(酒井文和)

## 画像部会活動報告

研究分担者 埼玉医大国際医療センター画像診断科教授 酒井文和

画像部会においては、CT所見の標準化に関して、蜂巢肺CT診断基準の標準化に関する研究結果を探索的論文、教育的論文として刊行した。また牽引性気管支拡張のCT診断基準のデータ解析が終了し、学会発表、論文化の準備中である。

新規事業として、慢性過敏性肺炎部会との共同事業として、UIPパターンを呈する慢性過敏性肺炎とIPF/UIPのHRCTによる鑑別診断、CPFE部会と共同事業で、CPFEの画像所見と病理所見の対比、画像所見のバリエーションの範囲の決定などに関する検討をおこなった。

## 画像部会の構成

吾妻安良太, 井上義一, 小倉高志, 酒井文和, 上甲 剛, 田口善夫, 谷口博之, 千田金吾, 本間栄, 山口哲生

## 24年度の活動報告

## 1. 本年度の研究活動, 成果刊行

- (1) 蜂巢肺CT診断基準の標準化に関する調査研究
  - 探索的論文; Radiology e-pub 2012.12.8
  - 画像診断図譜の作成; 呼吸器学会雑誌11月号に掲載
  - IPF/UIP症例の診断過程における画像診断医の役割の検討; 論文作成中
- (2) 牽引性気管支拡張の画像診断基準の標準化
  - 読影とデータ集積がほぼ終了し、データ解析中(別途報告)

## 2. 24年度新規事業

- (1) 肺気腫合併肺線維症の画像所見
  - VATS生検例の画像, 病理相関を継続中
- (2) UIPパターンを示す慢性過敏性肺炎とIPF/UIPの画像的鑑別(過敏性肺炎部会と共同); 6月21日, 30日に読影実験施行

## 3. 今後の予定

- 牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化についての調査研究; 現在データ解析中, 学会発表予定
- 肺気腫合併肺線維症の画像所見の検討(CPFE部会との共同事業); CPFEの画像診断基準の確立, 画像の病理的背景の検討
- 蜂巢肺のCT診断基準の標準化に関するmonographの出版計画

# 牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する調査研究

研究協力者 東北大学病院放射線診断科助教 富永循哉  
 研究分担者 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科教授 酒井文和  
 研究協力者 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科部長 上甲 剛  
 天理よろづ相談所病院放射線科部長 野間恵之  
 近畿中央胸部疾患センター放射線科部長 審良正則  
 久留米大学医学部放射線科准教授 藤本公則  
 獨協医科大学放射線医学講座講師 荒川浩明  
 済生会熊本病院呼吸器科副部長 一門和哉

**目的：**広く一般にどのようなCT画像が牽引性気管支拡張として認識されているかを調査する事。

**方法：**びまん性肺疾患を専門とする7人の医師により、気管支拡張像を示すHRCT画像50例を、牽引性気管支拡張と判断できる程度、すなわち確信度を基に1～3の3段階でスコアリングし(1＝低確信度、2＝中確信度、3＝高確信度)、これを標準判定とした。次いで、様々な専門分野地域の医師48人を被験者として、同一の画像を同様にスコアリングし、2回に分けて評価した。第1回判定では、Fleischner Societyの定義に基づき評価し、第2回判定では、付則(牽引性気管支拡張は、間質性肺炎のみに見られる事、病変内部及びその近傍に見られる事、癒痕や気道病変による気管支拡張は除く事)を加えて評価した。標準判定と被験者判定との一致度を重み付き $\kappa_w$ で算出し、第1回と第2回判定の結果を比較した。質的評価のために、総合的判定として、被験者の評価を基に各症例を以下の4つのカテゴリに分類した：牽引性気管支拡張と判断した症例、牽引性気管支拡張を否定した症例、意見統一が得られない症例、その他。

**結果：**標準判定として、17例、12例、21例がそれぞれ低確信度、中確信度、高確信度と判定された。第1回より第2回判定で $\kappa_w$ が高値を示した被験者は41名(85%)であった。各専門分野地域別あるいは被験者全員分の $\kappa_w$ の平均は、いずれも第2回判定で高い値を示した。第2回判定では、低確信度症例群において、癒痕や気道病変を画像的特徴とする症例14例中13例が総合的に牽引性気管支拡張を否定した症例に分類された。高確信度症例のうち、網状影・蜂巣肺を背景とする間質性肺炎の症例15例中12例が総合的に牽引性気管支拡張と判断されたが、網状影・蜂巣肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎の症例6例に総合的に牽引性気管支拡張と判断した症例はほとんど無かった。

**結論：**牽引性気管支拡張は気道病変や癒痕内部の気管支拡張とは異なる気道の拡張として容易に認識し得る画像所見である。一方で、網状影・蜂巣肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎において、牽引性気管支拡張の認識は高いとは言えない。

## 研究目的

広く一般にどのようなCT画像が牽引性気管支拡張として認識されているかを調査し、標準化に向けた課題を検討する事。

## 研究方法

本研究は、多施設で行われ、倫理委員会より承認を得ている。後ろ向き研究であり、インフォームド・コンセントは必要とされない。

### 1. コアメンバーによる標準判定の決定

本研究は、「牽引性気管支拡張」あるいは「牽引

性気管支拡張とは異なる気道の拡張」を示す症例として多施設より収集した、高分解能CT (HRCT) デジタル画像50症例(JPEG)を対象とする。これらの症例に対して、びまん性肺疾患を専門とし、15年以上の経験がある7名の医師で構成されたコアメンバーにより、事前検討が行われた。コアメンバー7名が合議の上で、これらの症例を「牽引性気管支拡張」と判断できる程度、すなわち確信度レベルにより5段階評価でスコアリングし(1=definitely no, 2=probably no, 3=possibly yes, 4=probably yes, 5=definitely yes), その結果を標準判定とした。判定に当たり、Fleischner Societyの定義(1)を原則としたが、より厳密な判定を図るために、牽引性気管支拡張に対するコアメンバーの共通認識として以下の付則を加えて判断基準とした。

#### 付則

1. 牽引性気管支拡張/細気管支拡張は間質性肺炎/肺線維化のみに見られる所見である
2. 病変内部、その近傍、あるいは辺縁部に連続する気管支拡張を指す
3. 肺炎などの気腔内浸出病変、癒痕内部、気道病変による気管支拡張は除外する

参照画像の質的評価のため、各症例に対して気管支拡張に関連する背景肺の画像的特徴を列記した。

#### 2. 第1回判定

被験者としてびまん性肺疾患を専門とする日本の放射線科医8名、日本の胸部放射線科専門医7名、胸部以外の日本の放射線科専門医5名、日本の放射線科レジデント5名、びまん性肺疾患を専門とする日本の呼吸器内科医8名、北米の胸部放射線科医5名、欧州の胸部放射線科医5名、韓国の胸部放射線科医5名、合計48名が本研究に参加した。被験者は参照画像50例をFleischner Societyの定義(1)のみに従って、確信度レベルにより5段階評価でスコアリングし、その結果を第1回判定とした。

#### 3. 第2回判定

第1回判定から1月以上の期間を経て、第1回判定と同一の被験者が同一の参照画像50例を確信度レベルにより5段階で再評価し、その結果を第2回

判定とした。第2回判定では、Fleischner Societyの定義(1)を原則とし、付則を考慮した上で評価した。

#### 4. データの解析・評価

データ解析にあたり、簡便化のために標準判定と被験者判定における5段階の確信度レベルを3段階に変換した。すなわち、確信度レベル1及び2、確信度レベル3、確信度レベル4及び5をそれぞれ、低確信度症例群、中確信度症例群、高確信度症例群に振り分け、1～3の3段階にスコアリングし直した(1=低確信度症例群、2=中確信度症例群、3=高確信度症例群)。

標準判定と被験者判定の3段階評価における一致度を重み付きCohen's kappa( $\kappa_w$ )で求め、その値に応じて一致度カテゴリとしてpoor(0～0.20), fair(0.21～0.40), moderate(0.41～0.60), good(0.61～0.80), excellent(0.81～1.00)に分類した。第1回と第2回判定の違いを調べるために、両判定における $\kappa_w$ を比較した。

次いで質的評価のために、総合的判定として、Watadaniらの方法に準じ(2)、被験者全員の判定した3段階評価の平均値と偏差値から、個々の症例を以下の4つのカテゴリに分類した：総合的に牽引性気管支拡張と判断した症例(平均値 $\geq 2.5$ , 標準偏差値 $\leq 0.7$ )、総合的に牽引性気管支拡張を否定した症例(平均値 $\leq 1.5$ , 標準偏差値 $\leq 0.7$ )、判定に意見統一が得られない症例( $1.5 < \text{平均値} < 2.5$ , 標準偏差値 $> 0.7$ )、その他(上記いずれのカテゴリにも属さない症例)。総合的判定の結果と事前検討で列記した画像的特徴を比較した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」を遵守して実施された。また、本研究は埼玉医科大学国際医療センター病院IRBにて承認された後に実施された。

## 研究結果

### 1. コアメンバーによる標準判定の決定

参照画像50例のうち17例、12例、21例が、それぞれ低確信度、中確信度、高確信度と判定された。

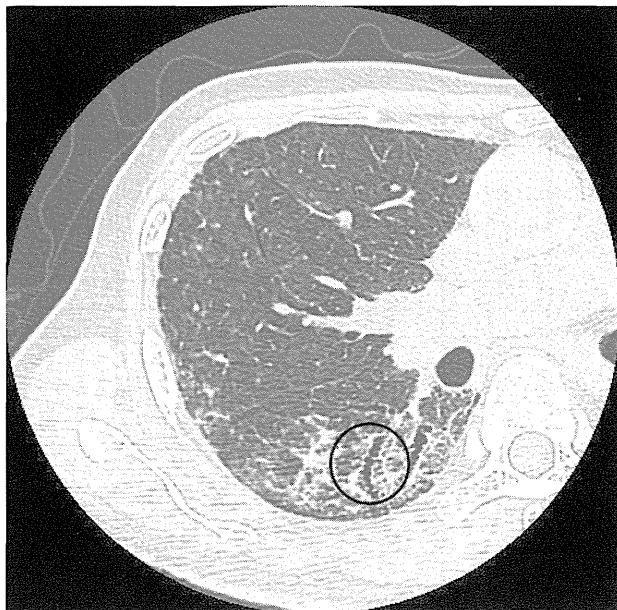


図1(症例33)

標準判定：高確信度

画像的特徴：網状影を背景とする間質性肺炎

第1回総合的判定：牽引性気管支拡張と判断した症例

第2回総合的判定：牽引性気管支拡張と判断した症例

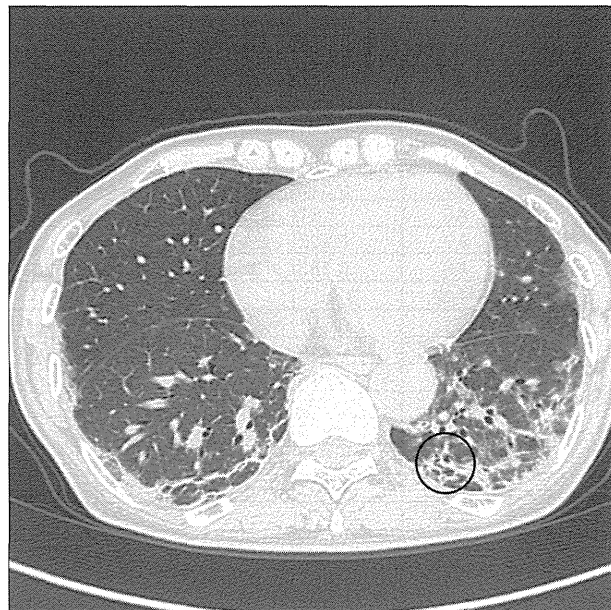


図2(症例48)

標準判定：高確信度

画像的特徴：多発性筋炎/皮膚筋炎でしばしば見られる膠原病肺の症例

第1回総合的判定：判定に意見統一が得られない症例

第2回総合的判定：判定に意見統一が得られない症例

低確信度症例17例中、11例が気道病変による気管支拡張、3例が瘢痕内部の気管支拡張、3例が肺気腫に伴う気管支拡張を画像的特徴としていた。中確信度症例12例中、6例が特発性器質化肺炎の気管支拡張、4例が背景に間質性肺炎と気道病変あるいは瘢痕が混在した気管支拡張、2例が蜂巢肺と区別が困難な気管支拡張を画像的特徴としていた。高確信度症例21例中、15例が網状影・蜂巢肺を背景とする間質性肺炎(図1)を画像的特徴としていた。残りの6例は網状影・蜂巢肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎(広範なすりガラス影や浸潤影を背景としており、急性間質性肺炎が想定される症例2例、気管支血管束に沿った浸潤影や胸膜に沿った帯状陰影が認められ、多発性筋炎/皮膚筋炎でしばしば見られる膠原病肺の症例3例(図2)、上肺の容積減少と両側肺尖部に限局した浸潤影を伴い pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)が想定される症例1例)を画像的特徴としていた。

## 2. 標準判定と被験者判定との一致度

表1は、標準判定と被験者判定との一致度評価のために算出した $\kappa$ wとその一致度カテゴリを示している。また、各項目の末尾には、被験者背景別及び

被験者全員の $\kappa$ wの平均値も示した。第1回より第2回判定で $\kappa$ wが高い値を示した被験者は41名(85%)、低い値を示した被験者は7名(15%)であった。一致度カテゴリでは、第1回判定で、poor : 3人, fair : 5人, moderate : 22人, good : 16人, excellent : 2人, 第2回判定でpoor : 0人, fair : 2人, moderate : 14人, good : 29人, excellent : 3人であった。第1回と第2回判定の被験者背景別と被験者全員分の $\kappa$ wの平均は、いずれも第2回判定で高い値を示した。

## 3. 質的評価のための総合的判定

表2は各症例の標準判定とその画像的特徴、及び総合的判定を示している。第1回判定では、低確信度症例群17例中10例が総合的に牽引性気管支拡張を否定した症例に分類された。一方で、第2回判定では、その大多数である16例が総合的に牽引性気管支拡張を否定した症例に分類された。

中確信度症例群において、第1回判定、第2回判定ともに総合的に意見統一が得られない症例が大半を占めた。

高確信度症例群において、総合的に牽引性気管支拡張と判断した症例数は、第1回判定で11例、第2回判定で12例と大差はなかった。網状影・蜂巢肺

専門分野	被験者	第1回判定		第2回判定		専門分野	被験者	第1回判定		第2回判定	
		Kw	一致度カテゴリ	Kw	一致度カテゴリ			Kw	一致度カテゴリ	Kw	一致度カテゴリ
びまん肺	A1	0.743	good	0.622	good	呼吸器内科	E1	0.481	moderate	0.598	moderate
	A2	0.641	good	0.647	good		E2	0.198	poor	0.66	good
	A3	0.578	moderate	0.715	good		E3	0.667	good	0.668	good
	A4	0.736	good	0.728	good		E4	0.592	moderate	0.608	good
	A5	0.515	moderate	0.662	good		E5	0.318	fair	0.719	good
	A6	0.81	excellent	0.683	good		E6	0.403	moderate	0.701	good
	A7	0.802	excellent	0.769	good		E7	0.655	good	0.675	good
	A8	0.783	good	0.836	excellent		E8	0.658	good	0.718	good
	平均	0.701		0.708			平均	0.497		0.67	
胸部	B1	0.541	moderate	0.694	good	北米	F1	0.617	good	0.89	excellent
	B2	0.219	fair	0.511	moderate		F2	0.544	moderate	0.627	good
	B3	0.586	moderate	0.534	moderate		F3	0.58	moderate	0.711	good
	B4	0.743	good	0.791	good		F4	0.601	good	0.642	good
	B5	0.587	moderate	0.622	good		F5	0.764	good	0.708	good
	B6	0.516	moderate	0.816	excellent		平均	0.621		0.716	
	B7	0.405	moderate	0.667	good	欧州	G1	0.67	good	0.778	good
	平均	0.514		0.662			G2	0.638	good	0.784	good
非胸部	C1	0.33	fair	0.361	fair		G3	0.452	moderate	0.591	moderate
	C2	0.058	poor	0.428	moderate		G4	0.789	good	0.794	good
	C3	0.481	moderate	0.501	moderate		G5	0.38	fair	0.466	moderate
	C4	0.482	moderate	0.541	moderate	平均	0.586		0.683		
	C5	0.608	good	0.736	good	韓国	H1	0.491	moderate	0.729	good
	平均	0.392		0.513			H2	0.459	moderate	0.499	moderate
レジデント	D1	0.232	fair	0.36	fair		H3	0.524	moderate	0.624	good
	D2	0.125	poor	0.477	moderate		H4	0.426	moderate	0.446	moderate
	D3	0.745	good	0.643	good		H5	0.423	moderate	0.536	moderate
	D4	0.527	moderate	0.536	moderate		平均	0.465		0.567	
	D5	0.588	moderate	0.595	moderate						
	平均	0.443		0.522		全被験者	平均	0.536		0.639	

表1 各被験者の判定と標準判定との一致度(kw)

専門分野

- びまん肺：びまん性肺疾患を専門とする日本の放射線科医
- 胸部：日本の胸部放射線科専門医
- 非胸部：胸部以外の日本の放射線科専門医
- レジデント：日本の放射線科レジデント
- 呼吸器内科：びまん性肺疾患を専門とする日本の呼吸器内科医
- 北米：北米の胸部放射線科医
- 欧州：欧州の胸部放射線科医
- 韓国：韓国の胸部放射線科医

を背景とする間質性肺炎の症例の大多数が総合的に牽引性気管支拡張と判断した症例に分類された。一方で、網状影・蜂巣肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎の症例に総合的判定で牽引性気管支拡張と判断された症例はほとんどなかった。

考 察

牽引性気管支拡張のCT上の画像所見は、Fleischner Societyの用語集により、肺線維化に囲まれた不整な気管支の拡張であると簡潔に述べられている(1)。これは臨床の場でも応用されていると思われるが、コアメンバーの共通認識として牽引性気管支拡張をより厳密に判定するにはいくつかの付則

が必要と考えた。

牽引性気管支拡張は周囲肺組織の線維化による、いわば受動的な拡張であり(3)、気道そのものの異常による気管支拡張症とは区別しなければならない(4-8)。発生上の病態と臨床的意義を考慮すれば、牽引性気管支拡張は、びまん性肺疾患である間質性肺炎、ないしは肺線維症に対して用いるべきである。これらコアメンバーの共通認識を明確にするため、付則に牽引性気管支拡張は間質性肺炎や肺線維症のみに見られる事、肺炎などの気腔内病変、瘢痕内部、気道病変による気管支拡張は除外すべき事を明記した。

第1回に比べて第2回判定において、被験者個別のkwは過半数の41人(85%)で高い値を示した。また、

症例	標準判定	画像的特徴	第1回 総合的判定	第2回 総合的判定	症例	標準判定	画像的特徴	第1回 総合的判定	第2回 総合的判定
1	低確信度	気道病変	No	No	30	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
2	低確信度	気道病変	No	No	31	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
3	低確信度	気道病変	No	No	32	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
4	低確信度	気道病変	No	No	33	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
5	低確信度	気道病変	No	No	34	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
6	低確信度	気道病変	No	No	35	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
7	低確信度	気道病変	No	No	36	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
8	低確信度	気道病変	others	No	37	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
9	低確信度	気道病変	others	No	38	高確信度	間質性肺炎	others	Yes
10	低確信度	気道病変	disagree	No	39	高確信度	間質性肺炎	others	Yes
11	低確信度	気道病変	disagree	No	40	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
12	低確信度	瘢痕	disagree	No	41	高確信度	間質性肺炎	Yes	Yes
13	低確信度	瘢痕	disagree	No	42	高確信度	間質性肺炎	disagree	disagree
14	低確信度	瘢痕	disagree	others	43	高確信度	間質性肺炎	disagree	others
15	低確信度	肺気腫	No	No	44	高確信度	間質性肺炎	disagree	disagree
16	低確信度	肺気腫	No	No	45	高確信度	間質性肺炎(AIP)	disagree	others
17	低確信度	肺気腫	No	No	46	高確信度	間質性肺炎(AIP)	disagree	disagree
18	中確信度	器質化肺炎	No	No	47	高確信度	間質性肺炎(CTD)	Yes	others
19	中確信度	器質化肺炎	others	No	48	高確信度	間質性肺炎(CTD)	disagree	disagree
20	中確信度	器質化肺炎	disagree	others	49	高確信度	間質性肺炎(CTD)	disagree	disagree
21	中確信度	器質化肺炎	disagree	disagree	50	高確信度	間質性肺炎(PPFE)	others	disagree
22	中確信度	器質化肺炎	No	disagree					
23	中確信度	器質化肺炎	others	disagree					
24	中確信度	間質性肺炎/気道病変	disagree	No					
25	中確信度	間質性肺炎/気道病変	disagree	disagree					
26	中確信度	間質性肺炎/瘢痕	disagree	disagree					
27	中確信度	間質性肺炎/瘢痕	others	disagree					
28	中確信度	蜂巢肺	disagree	disagree					
29	中確信度	蜂巢肺	disagree	disagree					

表2 各症例の標準判定, 画像的特徴と総合的判定

画像的特徴

- 気道病変：気道病変による気管支拡張
- 瘢痕：瘢痕内部の気管支拡張
- 肺気腫：肺気腫に伴う気管支拡張
- 器質化肺炎：特発性器質化肺炎の気管支拡張
- 間質性肺炎/気道病変：背景に間質性肺炎と気道病変が混在した気管支拡張
- 間質性肺炎/瘢痕：背景に間質性肺炎と瘢痕が混在した気管支拡張
- 蜂巢肺：蜂巢肺と区別が困難な気管支拡張
- 間質性肺炎：網状影・蜂巢肺を背景とする間質性肺炎
- 間質性肺炎(AIP)：急性間質性肺炎が想定される症例
- 間質性肺炎(CTD)：多発性筋炎/皮膚筋炎でしばしば見られる膠原病肺の症例
- 間質性肺炎(PPFE)：PPFEが想定される症例

総合的判定

- Yes：総合的に牽引性気管支拡張と判断した症例(平均値 $\geq 2.5$ , 標準偏差値 $\leq 0.7$ )
- No：総合的に牽引性気管支拡張を否定した症例(平均値 $\leq 1.5$ , 標準偏差値 $\leq 0.7$ )
- disagree：判定に意見統一が得られない症例( $1.5 < \text{平均値} < 2.5$ , 標準偏差値 $> 0.7$ )
- others：その他(上記いずれのカテゴリにも属さない症例)

一致度カテゴリにおいても、第1回に比べて第2回判定で、一致度の低いpoor, fair, moderateの判定となった被験者数は少なく、高いgood, excellentの人数は多い結果となった。背景別並びに被験者全員分のkwの平均値は、いずれも第1回より第2回判定で高い値を示した。以上から、第1回に比べて、第2回判定で、被験者の評価は標準判定に近い傾向があると判断して差し支えない。付則は、牽引性気管

支拡張をより厳密に判定するためにコアメンバーの共通認識として策定された。従って、Fleischner Societyの定義に付則を加えた判断基準により、様々な背景の医師が、より厳密に牽引性気管支拡張を判定するように認識が改められたと言える。

標準判定が共通認識として認知されるには、質的評価においても標準判定と被験者判定が一致しなければならない。そのためには、低確信度症例群と総



合的判定で牽引性気管支拡張を否定した症例、そして高確信度症例群と総合的判定で牽引性気管支拡張と判断した症例が一致する必要がある。

牽引性気管支拡張を判定する際に、まずは慢性感染症や炎症で生じる気管支拡張症(4-8)を除外しなければならない。第2回判定では、低確信度症例の殆どが総合的に牽引性気管支拡張を否定した症例に分類された。すなわち、牽引性気管支拡張から肺炎などの気腔内浸出病変、癒痕内部、気道病変による気管支拡張を区別する上で、付則により被験者の認識が容易に改められたと言える。

高確信度症例群はコアメンバーにより間質性肺炎ないしは肺線維症による牽引性気管支拡張と判定された症例である。このうち、総合的に牽引性気管支拡張と判断した症例は第1回判定で11例、第2回判定で12例であり、大差はなかった。これらは全て、画像的特徴として網状影・蜂巢肺を背景とする間質性肺炎の症例であった。一方で、標準判定と総合的判定が一致せず、結果として第2回総合的判定で意見統一が得られない、あるいはその他に分類された症例が9例あった。この中には、網状影・蜂巢肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎の症例、すなわち、急性間質性肺炎、多発性筋炎/皮膚筋炎でしばしば見られる膠原病肺、PPFEと記述された6症例が含まれている。急性間質性肺炎における気管支拡張像は線維化を反映しており、病理組織学的に増殖期から線維化期のびまん性肺胞障害を示唆する(9)。予後不良を予想する画像所見の一つであり(10)、病理組織学的背景や臨床的意義を重視すれば、牽引性気管支拡張として認識すべきである。多発性筋炎/皮膚筋炎症例において、CT上、気管支血管束に沿った浸潤影や胸膜に沿った帯状陰影を特徴とする間質性肺炎にしばしば遭遇する(11)。このような症例では、画像上、網状影、蜂巢肺に乏しいが、間質性肺炎に関連した気道の拡張を伴っていれば、牽引性気管支拡張として認識すべきである。PPFEは上葉優位に胸膜と胸膜下の線維性肥厚を来す疾患である。CT所見として、両側肺上葉優位の胸膜及び胸膜下の異常陰影、上葉の容積減少、構造改変と牽引性気管支拡張を特徴とする(12-15)。近年、独立した疾患として整理されつつあり、最新の改定後特発性間質性肺炎の分類に含まれる見込みとなっている(16)。今後、PPFEを十分に知る必要があり、そ

で見られる気道の拡張も牽引性気管支拡張と認識すべきである。網状影・蜂巢肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎で見られる牽引性気管支拡張は、付則を考慮した上でも、コアメンバーと被験者との間に共通認識が得られなかった。これらの症例に対して、いかに対処すれば共通認識を得る事ができるか、今後の検討課題である。

中確信度症例群の画像的特徴は特発性器質化肺炎に類似する所見、蜂巢肺と区別困難な気管支拡張像、間質性肺炎と気道病変あるいは癒痕が混在した所見である。これらは、第1回、第2回総合的判定ともに、大多数が判定に意見統一が得られない症例に分類された。特発性器質化肺炎は間質性肺炎に分類される。軽度の円柱状気管支拡張像を伴う事があるが(17-19)、病理組織学的に既存の構造が保たれ、組織の再構築もおきないため(20)、そこで生じる気道拡張を牽引性気管支拡張の範疇に入れるべきか議論すべき点である。蜂巢肺と牽引性気管支拡張とは形態的に異なり、両者を区別しなければならない。間質性肺炎に見られる小嚢胞状構造をthin slice CTによる連続画像や再構成画像を駆使して観察し、末梢気道との連続性が確認できれば、牽引性気管支拡張像と判断する事も不可能ではないが(21, 22)、両者の区別はしばしば困難である(2)。間質性肺炎と気道病変あるいは癒痕が混在した症例では、被験者が間質性肺炎の所見を重視するか、あるいは気道病変や癒痕の所見を重視するかによって、判定に乖離が生じたと思われる。これらの症例は、画像所見の解釈によっては牽引性気管支拡張像とも、それ以外の気道の拡張とも判断できる。現時点では共通認識が得難い判定困難な症例として取り扱わざるを得ない。

本研究にはいくつかの問題点がある。第1に、参照画像として2～3スライス分のCT軸位断像のみと、一部症例のみ冠状断像を提示しており、気管支を連続した管状構造として観察するには困難である事が挙げられる。第2に、それぞれの症例に対する病理組織学的な裏付けがなされていない。第3に、付則やコアメンバーの標準判定の妥当性が検証されていない。最後に同一症例を同じ被験者が繰り返して評価しているため、第2回判定における評価は付則以外にも学習効果の影響を受けた可能性がある。

## 結 論

牽引性気管支拡張は気道病変や瘢痕内部の気管支拡張とは異なる気道の拡張として容易に認識し得る画像所見である。一方で、網状影・蜂巢肺以外の異常陰影を背景とする間質性肺炎において、牽引性気管支拡張の認識は高いとは言えない。今後、牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化を強化するためには、あらゆる形態の間質性肺炎において、牽引性気管支拡張が生じ得るという認識を促す必要がある。

## (参考文献)

- 1) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697-722.
- 2) Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Bankier AA, Lee KS, Müller NL, Song JW, Park JS, Lynch DA, Hansell DM, Remy-Jardin M, Franquet T, Sugiyama Y. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology* 2012. [Epub ahead of print]
- 3) Westcott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end-stage pulmonary fibrosis. *Radiology* 1986; 161: 665-669.
- 4) Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1163-1170.
- 5) Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL. Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W158-171.
- 6) O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815-823.
- 7) King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411-419.
- 8) Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Thorac Surg Clin* 2010; 20: 85-102
- 9) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itho H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 333-338.
- 10) Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Nakamura H, Takahashi M, Ando M. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-1556.
- 11) Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 250-259.
- 12) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007-2013.
- 13) Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, Gavelli G, Cavazza A, Chilosi M, Poletti V. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011; 12: 111.
- 14) Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S, Enomoto N, Fujisawa T, Koshimizu N, Yokomura K, Inui N, Suda T, Colby TV, Chida K. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 72.
- 15) Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, Guy S, Twentyman O, Rice A, Maher TM, Renzoni EA, Wells AU, Nicholson AG. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012; 40: 377-385.
- 16) Larsen BT, Colby TV. Update for pathologists on idiopathic interstitial pneumonias. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1234-1241.
- 17) Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21.
- 18) Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43

- patients. AJR Am J Roentgenol 1994; 162: 543-546.
- 19) Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, Chung MJ. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. AJR Am J Roentgenol 2010; 195: 916-922.
- 20) Cagle PT, Roggi VL. Pathology of small airway. In: Tomashefski JF Jr, ed. Dail and Hammar's Pulmonary pathology. 3rd ed. New York, NY: Springer, 2008; 886-910.
- 21) Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, Yoshida S, Honda O, Mihara N, Higashi M, Tomiyama N, Nakamura H, Nagareda T. Respiratory change in size of honeycombing: inspiratory and expiratory spiral volumetric CT analysis of 97 cases. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 174-180.
- 22) Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Respirology 2009; 14: 934-939.

## 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## 研究発表

1. 論文発表  
未発表
2. 学会発表  
未発表

## 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## QOL・患者支援部会(井上義一)

## QOL・患者支援部会： 活動報告(アンケート結果含)と今後の方向性

○井上義一(部会長)<sup>1)</sup>、小倉高志<sup>2)</sup>、杉山幸比古<sup>3)</sup>、びまん性肺疾患に関する調査研究班

<sup>1)</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、呼吸不全・難治性肺疾患研究部、

<sup>2)</sup> 神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科、<sup>3)</sup> 自治医科大学呼吸器内科

難病克服のための研究活動の一環として間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行い患者、家族等のQOLの向上を目指す。平成25年度末までに、(1)勉強会の開催、(2)一般用小冊子作成、(3)患者会設立支援を行う。平成24年の滑動は7月7日、大阪にて第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会を開催した。合計212名参加した。参加者にアンケート調査を実施した。その結果、患者のうち、特発性間質性肺炎患者が53%を占め、膠原病肺、そのほかの肺線維症、間質性肺炎の患者様も参加された。多くの患者が患者会の設立を望んでいた。今後、関西と関東で年1回、交互に勉強会を開催する。また患者会設立の準備をはじめ、患者用小冊子の作成を行う予定である。

### A. 研究目的

難病克服のための研究活動の一環として間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行い患者、家族等のQOLの向上を目指す。平成25年度末までに、(1)勉強会開催、(2)一般用小冊子作成(Q&A集合む)、(3)患者会設立支援を行う。

### B. 研究方法

(1) 患者、家族が医療関係者とともに参加し一緒に病気の勉強をする、勉強会の開催：関西と関東で年1回、交互に勉強会を開催する。第1回勉強会は平成24年度大阪で開催した(図1)。参加者に勉強会の内容、患者会の希望についてアンケート調査を実施した。

#### 【第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会】

(The 1st IP/PF meeting 2012)

日時；平成24年7月7日 13:00～17:00

場所；テイジンホール(大阪市中央区)、

参加費：無料

対象：患者(間質性肺炎、肺線維症：特に特発性間

質性肺炎)、家族、友人、支援者、医療関係者(医師、コメディカル)

参加人数：合計212名(患者様、ご家族等153名、医療関係者59名、記帳人数)

プログラム：

司会：近畿中央胸部疾患センター 井上義一

1)13:00-13:10

開会の挨拶、厚生労働省のとりくみ：

自治医科大学呼吸器内科、びまん性肺疾患に関する調査研究班主任研究者 杉山幸比古



図1 第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会(平成24年7月7日)。