



図2 第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会会場風景. 息苦しさ対策: 呼吸リハビリテーションと酸素療法の実際.

2) 13:10-13:40

原因不明の間質性肺炎/肺線維症: 特発性間質性肺炎:

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一

3) 13:40-14:10

様々な原因による間質性肺炎/肺線維症(膠原病, 環境, 職業等):

天理よろず相談所病院呼吸器内科 田口善夫

4) 14:10-14:40

間質性肺炎/肺線維症の包括的治療: 日常生活の注意点を含めて:

公立陶生病院呼吸器内科 谷口博之

5) 14:40-15:00休憩

司会: 自治医科大学呼吸器内科 坂東政司

6) 15:00-15:30

息苦しさ対策: 呼吸リハビリテーションと酸素療法の実際:

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

リハビリテーション科 光國若也

7) 15:30-16:00

患者と家族の支援体制: 患者会の役割と必要性:

J-LAMの会(リンパ脈管筋腫症患者会)患者(患者会役員)

8) 16:00-16:50

質問コーナー:

神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科 小倉高志

9) 16:50-17:00

閉会の挨拶:

参加者の住所(都道府県)

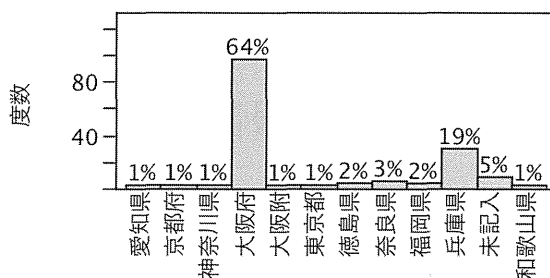


図3 参加者の都道府県別の住所.

参加者(アンケート回収者)の内訳

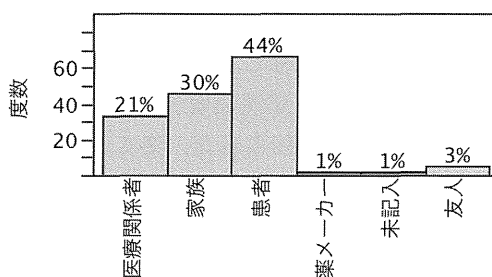


図4 参加者の内訳.

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一

(2)一般用小冊子作成(Q& A集含む): 準備を開始する.

(3)患者会設立支援: 準備を開始する.

(倫理面への配慮)勉強会の開催, 患者のアンケート調査の実施に関して個人情報保護に注意を払った.

C. 研究結果

(1)勉強会失跡者のアンケート調査の結果:

アンケート調査の結果は以下の通り.

1)参加者総数(名簿記載)212名, アンケート回収149名 回収率70.2%であった.

2)参加者の都道府県別の住所. 64%は大阪府の患者であった(図3).

参加者の44%は患者, 30%は家族であった(図4). 参加者された患者の年齢は比較的高齢であり, 男性が多かった(図5, 図6). 患者のうち, 特発性間質

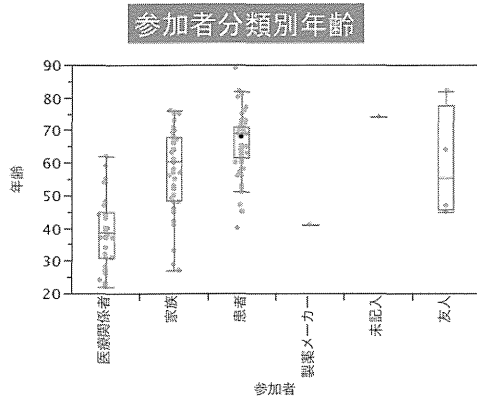


図5 参加者の年齢分布.

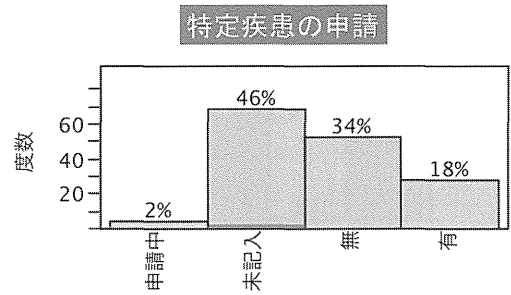


図7 参加者の特定疾患の申請状況.

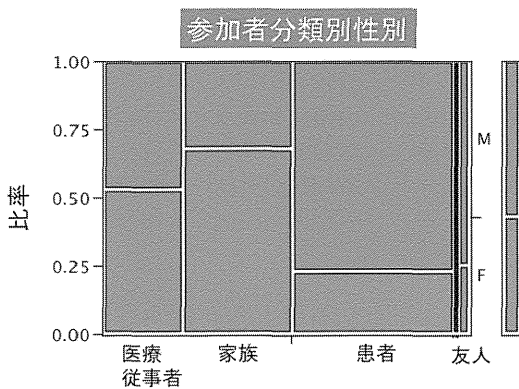


図6 参加者の分類別性別.

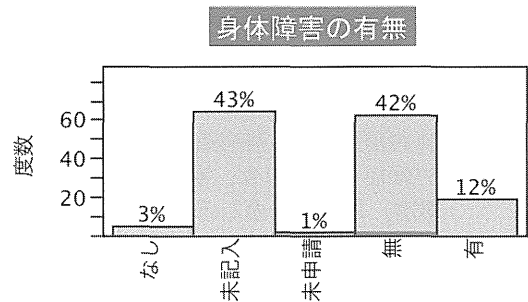


図8 身体障害の有無.

表1 患者、家族、友人の疾患別分類.

患者、家族、友人の疾患別分類

	特発性間質性肺炎	間質性肺炎	肺線維症	気腫合併肺線維症	膠原病	過敏性肺炎	肺胞蛋白症	未記入	合計
患者	35	15	4	1	7	1	1	2	66
家族	16	8	2	0	2	0	0	17	45
友人	0	0	0	0	2	0	0	2	4
合計	51	23	6	1	11	1	1	21	115

在宅酸素、NPPV等

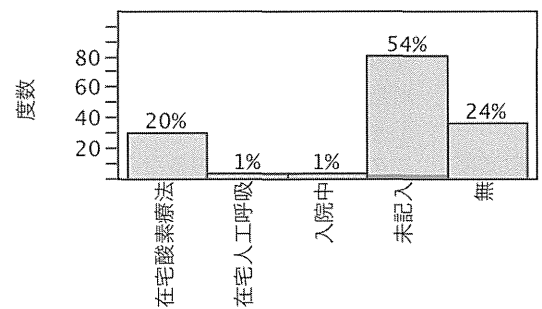


図9 参加患者在宅酸素療法、NPPVの有無.

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(表1)。参加患者に特定疾患、身体障害申請の有無を質問したが未記入が多かった(図7, 8, 9)。多くの患者が患者会の設立を望んでいたが役員等での参加は希望していなかった(図10, 11)。

またアンケートの中に、厚生労働省、厚労科研研究班への要望があれば記載していただいた。37人

の方が解答した。内容は表2に列挙する。難病認定に関する要望と治療開発に関する要望が殆どであった。

(2)一般用小冊子作成(Q& A集含む)：準備を開始する。

(3)患者会設立支援：勉強会での集まりにより患者の意識が高まった。今後、患者の自主性を尊重しながら設立支援をする。

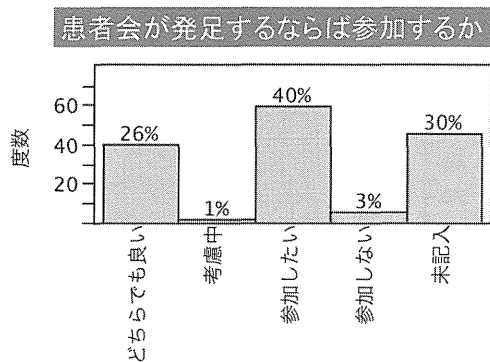


図10 患者会が発足するならば参加するか？

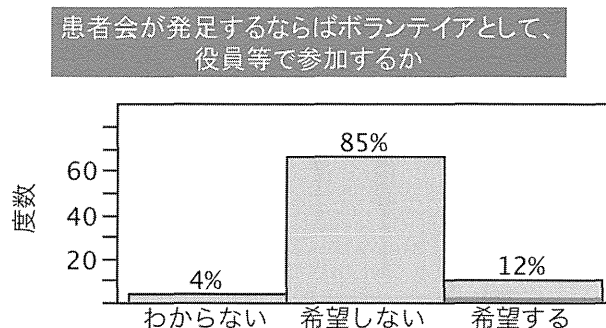


図11 患者会が発足するならばボランティアとして、役員等で参加するか？多くの患者は役員は希望しなかった。

表2 厚生労働省、厚労科研研究班への要望。

認定支援	肺病変先行例も難病指定してほしい	認定支援	支援や援助の申請の簡素化
認定支援	医療従事者の患者、家族への対応を改善、教育。以前予後悪しとくり返し受診の際に説明を受けました。効果のある新薬の改善、承認、早急にお願ひします。	認定支援	重症度分類の緩和
認定支援	特発性間質性肺炎は特定疾患に認定されているので間質性肺炎も認定してほしい。	認定支援	院外での薬は公費なのに、院内処方では公費ではないのか？
認定支援	難治性の病気のために基準を低くして患者の行政からの支援がさらに強くと強く要望する。	認定支援	もっと特定疾患を増やしてほしい
認定支援	健康保健適用範囲の拡大	認定支援	リウマチの薬が原因だと治療費をもっと安く
認定支援	重症度 I, II への助成	治療開発	良い薬の開発をお願いしたい。
認定支援	呼吸機能障害、特定疾患の適用範囲の見直しを！	治療開発	新規薬の開発
認定支援	この病気が難病であるなら軽度の段階から薬代などを安価にするとかの措置をとって欲しい。	治療開発	治療薬の開発への研究予算の増額
認定支援	特定疾患認定基準の改正=範囲の拡大	治療開発	患者会の援助, 有効剤の認証を早くする。5~10年もかかると患者さんが亡くなるかも。
認定支援	認定基準を明確に(難病)	治療開発	早期になおす薬をつくってほしい
認定支援	特定疾患の対象者の是正【パーキンソン病などは軽症状でも対象なのに？是正してからの再分配が必要では？(医療費 or 研修費)】	治療開発	1日も早く治る薬をお願いします。
認定支援	肺生検を行うことも難しいと特発性ともいえないし、かといって原因も分からないまま治療をつづけている常置なので、CTで判断できるようになれば良いかと思う。膠原病先行性疑いがある場合、特発性との区別も難しく、膠原病が確実に分かるまでは特発性とならないのか？など思うこともあります。	治療開発	だれにも使える薬を開発してほしい。
認定支援	特定疾患の認定をしてほしい(原因不明であるが肺生検できなかつた)	治療開発	研究費用を増やしてほしい、早く新薬が開発されますように。
認定支援	年金生活者なので薬代が高くなるのは困ります。	治療開発	新薬を増やすよう取り組んでほしい。
認定支援	新重症度の規定が厳しすぎると思います。	治療開発	ムコフィリン内服の承認というか国内使用ができる方法を考えてほしい。
		治療開発	治療薬を早く、副作用の少ないもの。
		治療開発	原因の究明と副作用のない治療薬の開発、認可。
		治療開発	補助, 助成, 特効薬の開発
		治療開発	シェーングレンを治す薬を作ってください。間質性肺炎全部、難病に指定してください。
		治療開発	新薬の開発をもっと早く
		研究予算	臨床データ収集を多くするために厚労省の予算を増やしてほしい。
		研究予算	積極的な研究を望みます。
		透明性	内容の開示

## D. 考察と結論

研究活動の一環として、第1回の間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行った。患者から多数の要望をいただき、患者会設立の機運は高まっている。患者の自主性を尊重しながら、これらの滑動を通して、患者、家族等のQOLの向上を目指す。今後、(1)H25年、関東地区で第2回の勉強会を開催する(H年7月13日(土)神奈川県民ホール(横浜市)(案))。 (2)一般用小冊子作成、(3)患者会設立支援を行う。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-24, 2013
- 2) Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A.

Tetraspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. *Am J Respir Crit Care Med*. 186(2):170-80, 2012

- 3) Jeffrey J. Swigris, Hye-Seung Lee, Marsha Cohen, Yoshikazu Inoue, Joel Moss, Lianne Singer, Lisa R. Young, Francis X. McCormack. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis. *Chest* (in press), 2012
- 4) Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]
- 5) Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y \*. A Case of Combined Sarcoidosis and Usual Interstitial Pneumonia. *Internal Medicine* 51:1893-7,2012

### 2. 学会発表 省略

## F. 知的財産権の出願登録状況

該当無し

病理部会(福田 悠)

## IPF/UIP 画像診断標準化に用いられた103症例のATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン (2011) による UIP 病理診断の試み

研究分担者 福田 悠 日本医科大学解析人体病理学 教授

目的と方法：画像部会でIPF/UIP画像診断基準の標準化で用いられ、バーチャルスライド化された103症例を対象とし、2011年に発表されたATS/ERS/JRS/ALATのガイドラインに沿ったUIPの病理診断(P)を試みた。画像(R)、臨床・画像(CR)的には、当ガイドラインに沿ったものではないが、2010年に行われたCRまたはRの確診度5(確実)～1(確実にnot)と対比検討した。さらにATS/ERSのコンセンサス(2002年)7型の病理診断結果と対比した。

結果：CR5 + CR4は17例で、Pのdefinite UIP:13例, probable:2例, possible:1例, not:1例。CR3は42例で、Pのdefinite:19例, probable:5例, possible:14例, not:4例。CR2 + CR1は44例で、Pのdefinite:8例, probable:15例, possible:19例, not:2例である。

考察：CRとPの相関がみられるが、問題点として、1) Probableの基準に小葉辺縁優位がないので、多くの二次性IP疑い症例が含まれる。2) Possible UIPはdiffuse fibrosisでもよいので、典型的NSIP, DIPが含まれる。3) 線維化部に炎症が高度でもよいので、多くの二次性IP疑い症例が含まれる。4) 病理的CHP、時にCVD-IPは、初期には細葉中心有意でnot UIPであるが、進展すると小葉辺縁有意となりdefinite UIPと分類される。

結論：当ステートメントは、ピルフェニドンの治療適応などでは有効としても、IP自体の診断に用いるには問題があると判断される。現在進行中の7型の改訂版の発行が待たれる。

### 研究目的

2011年に、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)を対象として、診断と患者管理のためのATS/ERS/JRS/ALATによるステートメントが発行された<sup>1)</sup>。ステートメントは、IPFに限定しており、診断に加え治療に重点が置かれている。そのため、臨床・画像がより重要視されており、病理は補完的な位置づけとなっている。全体的には、最近、発行された論文をもとにエビデンスに基づいた作業が行われたことが伺えるステートメントであるといえる。臨床からは、今後このステートメントに沿って診断して欲しいとの要望がある。ATS/ERSのコンセンサス(2002年)<sup>2)</sup>および日本呼吸器学会による「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」<sup>3)</sup>にある特発性間質性肺炎(idiopathic pulmonary fibrosis, IIP)の7型の病理診断との整合性に問題を感じたため、ステートメントにある「UIPの病理診断基準」、「画像・病理の組み合わせによるIPFの診断」の特徴、有用性、問題点を検証した。

### 研究方法

当びまん性肺疾患に関する調査研究班の画像部会で、「UIP/IPF画像診断基準の標準化」<sup>4)</sup>で用いられ、バーチャルスライド化された103症例を対象とした。2011年に発表されたATS/ERS/JRS/ALATのステートメントのUIPの病理診断基準に沿ったdefinite UIP, probable UIP, possible UIP, not UIPの病理診断を行った(表1)。画像(R)、臨床・画像(CR)的には、当ステートメントに完全に沿ったものではないが、ステートメント発行の前年2010年に行われた検討会により診断されたCRまたはRの確診度が5(確実)～1(確実にnot)症例を、「CR5とCR4」、「CR3」、「CR2とCR1」の3群に分けた。「CR5とCR4」をステートメントのHRCT patternのUIP、「CR3」をconsistent with UIP、「CR2とCR1」をinconsistent with UIPとし、画像・病理(RP)の組み合わせによるIPF診断を試みた(表2)。具体的には各々の群ごとに、病理診断結果と対比検討した。さらにATS/ERSのコンセンサス(2002年)7型の病理診断結果と対比した。

表1 Histopathological criteria for UIP pattern (文献1より引用)

UIP pattern (all four criteria)	Probable UIP pattern	Possible UIP pattern (all three criteria)	Not UIP pattern (Any of the six criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidence of marked fibrosis/ architectural distortion, +/- honeycombing in a predominantly subpleural/ paraseptal distribution</li> <li>Presence of patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis</li> <li>Presence of fibroblast foci</li> <li>Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis(see fourth column)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidence of marked fibrosis / architectural distortion, +/- honeycombing</li> <li>Absence of either patchy involvement or fibroblastic foci, but not both</li> <li>Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis(see fourth column)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patchy or diffuse involvement of lung parenchyma by fibrosis, with or without interstitial inflammation</li> <li>Absence of other criteria for UIP (see UIP pattern column)</li> <li>Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyaline membranes *</li> <li>Organizing pneumonia *†</li> <li>Granulomas †</li> <li>Marked interstitial inflammatory cell infiltrate away from honeycombing</li> <li>Predominant airway centered changes</li> <li>Other features suggestive of an alternate diagnosis</li> </ul>
	<p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Honeycomb changes only**</li> </ul>		

表2 Combination of HRCT and surgical lung biopsy for the diagnosis of IPF (requires multidisciplinary discussion) (文献1より引用)

HRCT Pattern *	Surgical Lung Biopsy Pattern * (when performed)	Diagnosis of IPF? †
UIP	UIP	YES
	Probable UIP	
	Possible UIP	
	Non-classifiable fibrosis **	
	Not UIP	No
Consistent with UIP	UIP	YES
	Probable UIP	Probable ††
	Possible UIP	
	Non-classifiable fibrosis	
	Not UIP	No
Inconsistent with UIP	UIP	Possible ††
	Probable UIP	No
	Possible UIP	
	Non-classifiable fibrosis	
	Not UIP	

なお、倫理面への配慮としては、CRP ともに個人情報情報は抹消し、症例番号として、検討に用いた。

結 果

CR で分けた 3 群については、103 例中で、CR5 + CR4 は 17 例で、P の definite UIP:13 例, probable UIP:2 例, possible UIP:1 例, not UIP:1 例であった(図

1)。CR3 は 42 例で、P の definite UIP:19 例, probable UIP:5 例, possible UIP:14 例, not UIP:4 例であった(図 1)。CR2 + CR1 は 44 例で、P の definite UIP:8 例, probable UIP:15 例, possible:19 例, not UIP:2 例であった(図 1)。

総合的な診断は、CRP の組み合わせにより行うが、その結果は、図 1 のようである。この中で、まず、CR4(臨床・画像的に UIP)で、病理診断も UIP であ

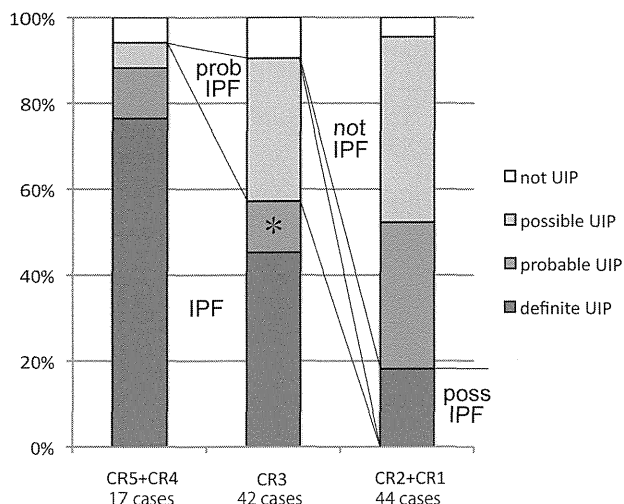


図1：国際的ステートメント(2011)に基づいた臨床画像(CR)診断と病理(P)診断結果のまとめ

CR5とCR4であった17症例は、多くが病的にdefinite UIPであり、not UIPの1例を除き、最終診断はIPFとなることをしめす。CR3のprobable UIPである症例(\*)は、CRPの最終診断がIPFとなる。

りCRP診断がdefinite IPFの典型例を提示する(図2)。S2, S4の2カ所から生検され、2カ所ともに小葉辺縁優位で、斑状分布、線維芽細胞巣も明瞭である。S4では、蜂巣肺が形成されている。

一方、CR3(臨床・画像的にconsistent with UIP)で、病理診断が、probable UIPの症例は、最終的診断ではdefinite IPFとなる組み合わせであるが、その中には問題症例がみられるので、その1例を提示する(図3)。S5, S8の2カ所から生検され、2カ所ともに小葉辺縁部、胸膜下の肺泡領域に優位な比較的顕著な線維化病変があるが、小葉内全体にも柔らかい線維化病変がほぼびまん性にみられる。線維芽細胞巣は明瞭であるが、斑状分布(patchy involvement)はみられないのでprobable UIPと病理診断される症例である。7型分類では、fibrotic NSIP > UIPと病理診断された症例である。このような症例が、ステートメントによる組み合わせではdefinite IPFになるのである。

別の意味で、もう1例提示する。Cのデータのコンセンサスが得られておらず、R2の症例である。病理では、小葉辺縁優位の斑状の線維化があり、線維芽細胞巣、顕微鏡的蜂巣肺がみられdefinite UIPである(図4)。線維化内にはリンパ球浸潤が高度で、濾胞性細気管支炎も伴う症例である。7型分類では、UIP, CVD-IP, suspectedと診断された症例であるが、大型の蜂巣肺が含まれていない点がR2となった原

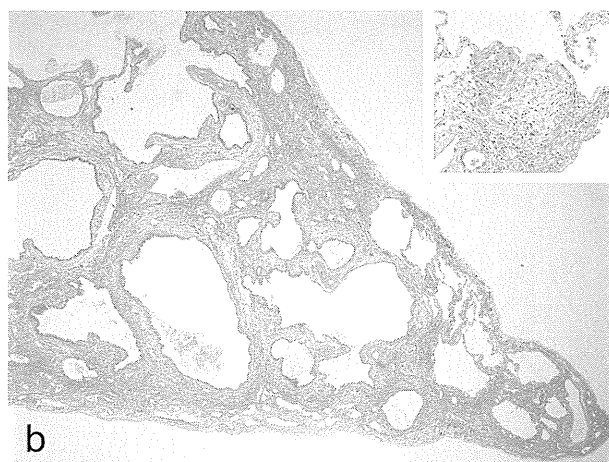
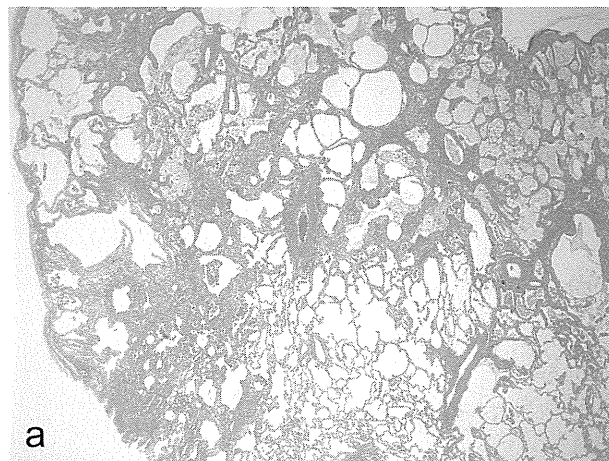


図2：CR4で、病理診断UIPで組み合わせ診断がIPFとなった典型的な症例

a: S2, b: S4ともに小葉辺縁優位で、S4では蜂巣肺形成があり、線維芽細胞巣(挿入図)もみられる。

因であると推測される。現在、画像的にHRCTによる小葉内不均一性、小葉辺縁性陰影などの詳細な読影法がはじまっており、RとPの整合性が得られる日が近いと思われる。

### 考 察

今回のステートメントに従ったIPFの総合診断結果からは、CRとPのきれいな相関がみられるが、問題点として、以下の3点をあげたい。1) Probable UIPの基準に小葉辺縁優位がないので、多くのNSIP, 二次性IP疑い症例が含まれることになる。2) Possible UIPはdiffuse fibrosisでもよいので、典型的NSIP, DIPが含まれることになる。3) 線維化部に炎症が高度でもよいので、多くの二次性IP疑い症例が含まれることになる。

当ステートメントは、どのような症例であっても、

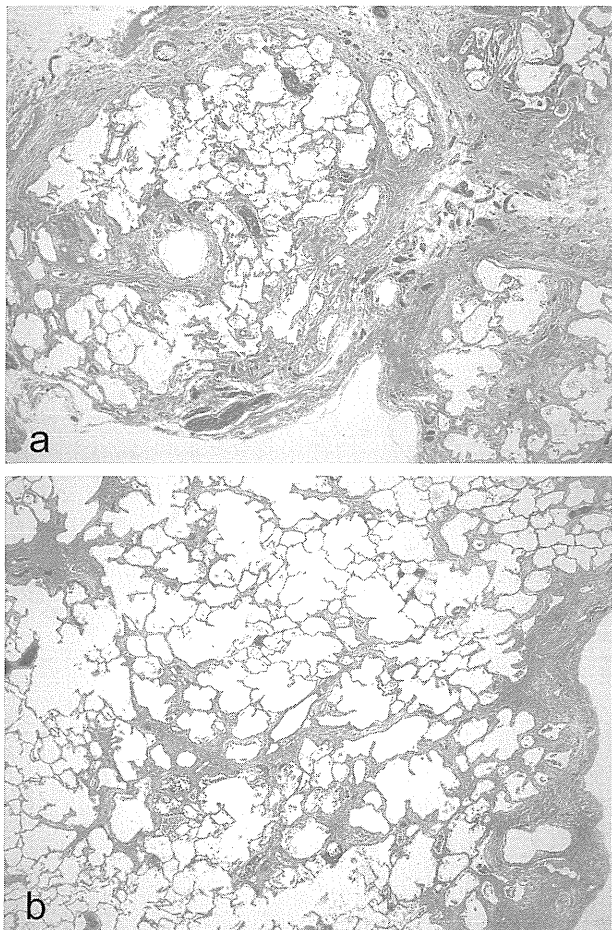


図3: CR3 で、病理診断probable UIPで組み合わせ診断がIPFとなった問題症例(図1の\*の1例)  
胸膜下に優位な線維化があり、斑状分布はなく比較的びまん性で線維芽細胞巣は豊富である。このように、病理診断probable UIPには、胸膜下、小葉辺縁優位でなくともよく、斑状分布でなくとも良いことから多くのNSIPや二次性IPが含まれることになる。7型の病理診断ではNSIP>UIPであった症例である。

IPであるならば、どれだけIPF/UIPらしいかとの設問形式の造りとなっている。7型のUIP 以外のIPの存在を意識させない立場からの記載から成り立っているの、not IPFはあっても他のIP は最終診断とはならないのである。7型を熟知した臨床医、画像診断医、病理診断医には理解されるが、研修医をはじめとした、若い医師には誤解を与えるのではないかと危惧される。ちなみに、わが国の手引きは、2002年の国際的コンセンサスに整合性をもたせた上で、実際の現場で役立つ様に記載されている<sup>3)</sup>。UIPの病理診断では、主要な組織所見として、蜂巢肺の特徴が加えられている。7型のIP所見を平等に意識しながらのIP診断である。さらに、除外項目は、鑑別診断として記載され、膠原病肺、慢性過敏性肺臓炎、薬剤性肺炎、無気肺硬化が加えられている。

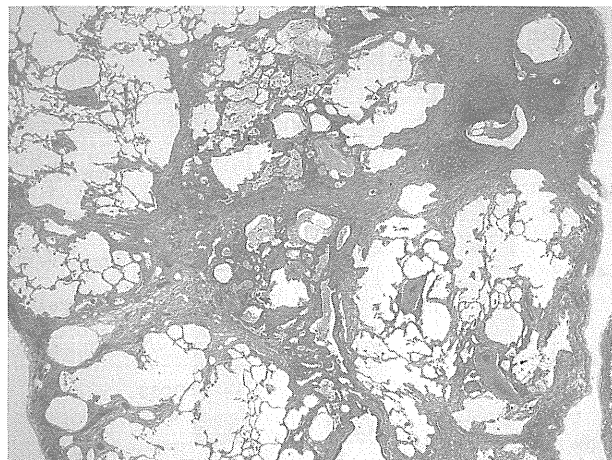


図4: R2であったが、病理診断はUIPで、組み合わせ診断がpossible IPFとなった症例  
小葉辺縁に斑状の線維化があり、小型の蜂巢肺の形成をみる。線維化内にはリンパ球浸潤が顕著で、一部ではfollicular bronchiolitisがみられる。7型診断では、UIP, CVD-IP, suspectedであった症例である。今後、HRCTによる小葉内分布の解析により、RとPの整合性が高まることが期待される症例である。

小葉内の病変分布、肺泡構築の変化をみるには、弾性線維染色が役立ち、特に鑑別診断には必須の染色であることが記載されている。また、幼弱な線維化をルーチンで検索するためには、Alcian blue-PAS染色が有用であることが記載されている。

ステートメントにある病理診断のUIP patternの最後のsuggesting an alternate diagnosisについては、本文によると、他の型のIIPsを指しているわけではなく、膠原病、CHP, sarcoidosis, 塵肺症、特にasbestosisなどのことを指している。他のIIPsは、すでに臨床と画像で十分に除外されているとの判断であろうか。IIPsのパターン診断は病理学的に行われるのであり、臨床・画像・病理は独立した診断手段である。病理診断におけるUIPと他の6型のIIPsとの鑑別は、特にNSIPを含め必須のものである。

## 結 論

当ステートメントは、ピルフェニドンの治療適応などでは有効としても、IP 自体の診断に用いるには問題があると判断される。また、画像と病理の組み合わせによる診断は、IPFではなくUIPが適切であり、その後のCRP診断でIPFとすべきであろう。現在進行中の7型の改訂版の発行が待たれる。



## 文 献

- 1) Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-Francois Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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
- 2) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304
- 3) 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.改訂第2版 東京:南江堂, 2011
- 4) 酒井文和, 上甲 剛, 福田 悠, 野間恵之, 審良 正則, 藤本公則: IPF/UIPおよびその周辺疾患の臨床・画像・病理データベースの作成.厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成23年度研究報告書 2012(3), p207-210

## 間質性肺炎における診断標準化に関する研究

研究分担(協力者) 福岡順也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学講座 教授

びまん性肺疾患における病理診断には不一致が多い傾向が見られたが、その中に4つの異なるグループが有ることを見出した。4グループの中で、クラスターAとしたグループの診断が予後との相関、診断一致率から標準化の指標と考えられた。以前までに使用された20症例43部位を用いて4名の病理医による12の所見スコアリングを行い、いずれのスコアを用いてもクラスターAのコンセンサス診断と診断が一致するように各所見の係数を計算する判別解析を行った。その結果、9個の式が候補として挙げられ、最も病態に矛盾しない式を選出した。選出された式を使用してウェブにてアクセス可能な診断補助ソフトウェアを作成し、公開を行った ([www.pathologyhelpsoft.com](http://www.pathologyhelpsoft.com))。3名の病理医にて28例の新しい症例を使用し、臨床・画像情報を参照した後の病理報告書の診断とソフトウェアによる診断の一致度を検討した。解析の結果、3名の病理医(病理専門医、後期研修医、初期研修医)によるソフトウェアを用いた診断とオリジナルのCRP診断間の一緻度はそれぞれ $\kappa$ 値=0.51, 0.40, 0.40であった。当初の呼吸器を専門としない病理医による一緻度( $\kappa$ 値=0.13)と比較すると、比較的高い一緻度ではあるが、個々の所見における一緻度を教育的に揃えるステップが必要かと考えられた。

We previously indicated that the interobserver agreement of pathological diagnosis in interstitial lung disease is low and that there are 4 clusters among pathologists in relationship with diagnosis. Our previous result indicated that diagnosis from the cluster A is currently diagnoses of recommendation.

Materials and methods: 4 pulmonary pathologists scored regarding 12 histological findings and made histological diagnosis for the 43 lobes from the 20 cases. Discriminant analysis was performed for the scoring to reach to the consensus diagnoses from the cluster A. As a result, 9 XX were calculated as a candidate. Among them, one with most reasonable factors was selected. The XXX was applied to the web-based free software ([www.pathologyhelpsoft.com](http://www.pathologyhelpsoft.com)). Three pathologists tested the software for newly selected cases with interstitial fibrosis, and the level of agreement with histological diagnoses from the pathological report was calculated.

Results: The kappa agreements between the pathological reports and the results of software use were 0.51, 0.40, and 0.40, respectively.

Conclusion: The interobserver agreement was increased by use of software, but it did not reach sufficient level. Educational step for some critical pathological findings was considered important to increase the agreement.

## A. 研究目的

慢性間質性肺炎の診断標準化にむけてウェブベースの診断補助ソフトウェアを作成し、クラスター A と高い診断一致度を再現する。

## B. 研究方法

前回検討にて得られた異なるクラスターから4名の病理エキスパートにお願いし、前回と同じ20症例を使用し、18個の所見に対してスコア化を行ってもらい、ATS/ERS分類に基づく診断を依頼した。

上記にて得られた所見のスコアを利用して、クラスター A のコンセンサス診断と一致する診断につながる所見および係数を伴う計算式を、判別解析を用いて検討した。判別解析にて挙げられた候補の式から最も理論の合致する式を選定し、この計算式を利用してウェブフリーソフトを作成した。

公立陶生病院にて2011年度に施行された間質性肺炎を疑う外科的肺生検連続症例より、線維化の所見を有する連続症例28症例を選定し、各症例に対し、生検にて得た全てのHE染色切片、1切片以上のEvG染色切片を用意。

3名の病理医(病理専門医、後期研修医、初期研修医)により、ソフトウェアを用いた診断を行った。クラスター A の病理医による臨床・画像所見を加味した病理診断と3名のソフトウェアを使用した診断の一致度( $\kappa$ 値)を算出した。

## C. 研究結果

4名の呼吸器を専門とする病理医(呼吸器病理医)を別のクラスターから選出し、18個の所見に対するスコア化と診断を依頼した。4名による得られた診断の一致度( $\kappa$ 値)は0.20であった。前回の10名による本邦の呼吸器病理医の診断一致度は0.18であり、今回の4名の選出は前回のばらつきとほぼ同様のものと考えられた。

作成ソフトウェアにおいては、急性肺障害の所見を有するもの(中等度以上のフィブリン出現および軽度以上の硝子膜出現)に対して、「急性肺障害」や「Fibrosing IPの急性増悪疑い」の診断を付加した。

新たな28症例における病理診断書において、臨床、

画像を加味した後の病理診断は、18例がUIP、9例がNSIP、1例がorganizing DADであった。各病理医におけるソフトウェアを用いた診断は、病理専門医において19症例がUIP、6例がNSIP、2例が診断困難(UIP vs. NSIP)1例が急性肺障害であった。後期研修医による検討では、17例がUIP、7例がNSIP、2例が診断困難(UIP vs. NSIP)、2例が急性肺障害との診断となった。初期研修医の検討では、17例がUIP、9例がNSIP、1例が診断困難(UIP vs. NSIP)、1例が急性肺障害であった。診断の一致度は、各々0.51、0.40、0.40であった。

所見の中で一致の低いものは、細気道病変の有無、血管病変の有無、気道中心性の程度、線維化の小葉内における分布などであった。さらに、フィブリンの出現、器質化病変の有無、正常肺の有無についてもばらつきが認められた。

各病理医のソフトウェアを使用した診断における消費時間は1症例10-30分であった。

## D. 考察

慢性間質性肺炎の病理診断は診断一致率は、判別解析にもとづき作成されたソフトウェアを使用することにより、上昇したが、その程度は十分なものとは言えないと考えられた。特に所見におけるばらつきが見られたものにおいては、所見取得の一致度を上昇させる必要性を感じた。その為には、セルフラーニングシステムをソフトウェアに盛り込み、画像認識による学習にて所見の一致度を上昇させることが一つの対策と考えられた。今回の一致度を算定する基準となっているものが一名の病理専門医による診断となっており、クラスター A の病理医によるコンセンサスをとっているわけではない。28症例において、更に複数のクラスター A の病理医による診断を行い、その中でコンセンサス診断を利用した一致度の算定が重要と考えられた。

今回のソフトウェアでは、UIP、NSIP、急性肺障害、診断困難などの4つのカテゴリーに限った組織パターン算出を行ったが、実際の臨床では、リンパ増殖性疾患や過敏性肺炎、感染症、膠原病に伴う肺障害などの診断およびコメントが要求される。今後はこのような組織診断および機序の予測を付加することが望まれる。

表1 判別解析による式の選定  
ハイライトされた計算式を選定した。

従属変数="pattern"	N	寄与率	Pillaiのトレース	F検定	p値	固定値	所見A	所見B	所見C	所見D	所見E	所見F	所見G	所見H	所見I	所見J	所見K	所見L	誤判別の割合
候補式1	12	100.0	0.829	24.339	<0.0001	4.867		-0.19	1.23	0.58	0.64			0.22		0.15		0.43	1/43
候補式2	11	100.0	0.827	28.807	<0.0001	4.801		-0.22	1.18	0.64	0.62			0.21				0.42	1/43
候補式3	11	100.0	0.818	26.985	<0.0001	4.497	-0.33		1.47	0.74	0.54			0.20		0.22			1/43
候補式4	11	100.0	0.818	26.985	<0.0001	4.497	-0.33		1.47	0.74	0.54			0.20		0.22			1/43
候補式5	10	100.0	0.827	28.807	<0.0001	4.801		-0.22	1.18	0.64	0.62			0.21				0.42	1/43
候補式6	10	100.0	0.829	24.339	<0.0001	4.867		-0.19	1.23	0.58	0.64			0.22		0.15		0.43	1/43
候補式7	10	100.0	0.818	26.985	<0.0001	4.497	-0.33		1.47	0.74	0.54			0.20		0.22			1/43
候補式8	10	100.0	0.827	28.807	<0.0001	4.801		-0.22	1.18	0.64	0.62			0.21				0.42	1/43
候補式9	10	100.0	0.815	26.594	<0.0001	4.432	-0.31		1.43	0.72	0.52	0.17		0.23					1/43

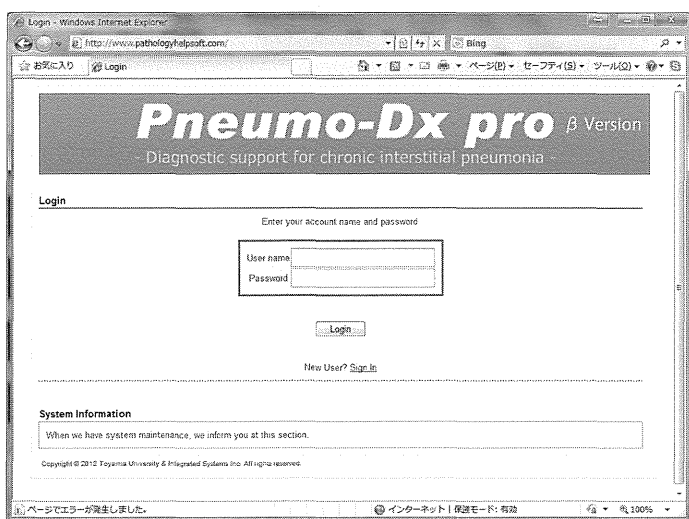


図1 作成されたウェブベースの診断補助ソフトウェア

表2 3名の病理医における診断と、病理報告書の臨床・画像を参照した後の病理診断28症例における診断に基づく色分け。ダークグレー(2)=UIPパターン、淡いグレー(1)=NSIPパターン、(1.5)=診断困難、(9)=急性肺障害

福岡レポート	後期研修医	病理専門医	初期研修医
2	2	1	2
1	1	1	2
2	2	2	2
1	1	9	1
2	1	2	2
2	1	1.5	1
9	9	2	9
1	1.5	2	1
2	2	2	1
2	1	2	1
2	2	2	2
2	2	2	2
1	1	1	1
2	2	2	2
1	1	1	1
2	2	2	2
2	2	1.5	2
2	2	2	2
2	2	2	2
2	2	2	2
2	2	2	1.5
2	2	2	2
2	2	2	2
2	1.5	2	1
1	9	2	2
2	2	2	2
1	2	2	2
1	2	1	2
1	2	1	1

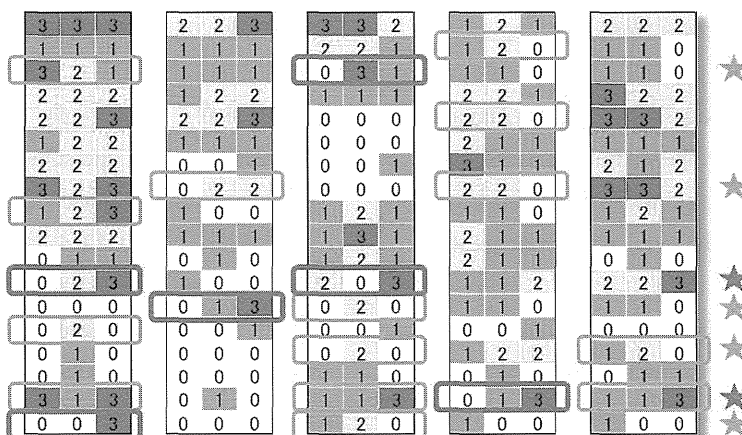


図2 5症例における所見の一致と不一致  
ハイライトされた部位では、所見のスコア化において、病理医間に2段階以上の差異が認められる。ダークグレーのハイライトは3段階の所見不一致が見られたもの。ホワイトグレーのハイライトは2段階の所見不一致が見られたもの。☆=複数の症例にて所見の不一致が見られた所見。

## E. 結論

慢性間質性肺炎の病理診断を標準化すべく、診断補助ソフトウェアを作成し、ウェブに公開した(www.pathologyhelpsoft.com)。診断の一致率は明瞭な上昇を示したが、十分なものとは言えず、更に所見の訓練を組み込むことにより、標準化へ向けた応用が可能と考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tanaka T, Otani K, Egashira R, Kashima Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Shiraki A, Kitasato Y, Leslie KO, Fukuoka J. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. *Respir Med.* 2012 Dec;106(12):1765-70.
- 2) Sumikawa H, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Colby TV, Fukuoka J, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Yanagawa M, Koyama M, Honda O, Tomiyama N. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia: correlation between CT findings at the site of biopsy with pathological diagnoses. *Eur J Radiol.* 2012 Oct;81(10):2919-24.
- 3) Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT, Dempsey OJ, Popper HH, Mani H, Capelozzi VL, Fukuoka J, Kerr KM, Zeren EH, Iyer VK, Tanaka T, Narde I, Nomikos A, Gumurdulu D, Arava S, Zander DS, Tazelaar HD. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J Clin Pathol.* 2012 Jan;65(1):51-7.
- 4) Matsui S, Taki H, Shinoda K, Suzuki K, Hayashi R, Tobe K, Tokimitsu Y, Ishida M, Fushiki H, Seto H, Fukuoka J, Ishizawa S. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb;22(1):31-9
- 5) Fukuoka J, Tominaga M, Ichikado K, Tanaka T, Ichiyasu H, Kohroggi H, Ishizawa S, Suga M. Lung miliary micro-nodules in human T-cell leukemia virus type I carriers. *Pathol Int.* 2013 Feb;63(2):108-12.
- 6) Okamoto M, Fujimoto K, Nakamura M, Yoshida T, Idemoto A, Kitasato Y, Kawayama T, Fukuoka J,

Ichiki M, Hoshino T. Successful Treatment with Tacrolimus in a Case of Lung-dominant Connective Tissue Disease. *Intern Med.* 2013;52(5):605-9.

- 7) 膠原病周囲群の間質性肺炎 病理組織像について Author : 大谷 恭子(富山大学附属病院 病理部), 福岡 順也 Source: 日本胸部臨床(0385-3667)71巻8号 Page760-768(2012.08)

### 2. 学会発表

- 1) K Otani, T Tanaka, J Fukuoka. Usual Interstitial Pneumonia with Granuloma. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Versus Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. 101st Annual meeting of USCAP, 2012, Vancouver BC, Canada.
- 2) H Sano, T Tanaka, J Fukuoka. Central and Peripheral Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Are They Different? 101st Annual meeting of USCAP, 2012, Vancouver BC, Canada.
- 3) T. Tanaka, K. Otani, S. Kakiuchi, S. Nunomura, K. Tabata, J. Fukuoka, Rapidly progressing cases of Nonspecific Interstitial Pneumonia. Are they unique?
- 4) Junya Fujimoto, Humam Kadara, Junya Fukuoka, Keisuke Aoe, Nobukazu Fujimoto, Takumi Kishimoto, Kouki Inai, Kenzo Hiroshima, Milind Suraokar, Reza Mehran, Anne Tsao, Ignacio I Wistuba. Expression patterns of the G-protein coupled receptor family C group 5 member A (GPCR5A), in human malignant pleural mesothelioma, 2012, 4, 26 – 28, Tokyo, Japan.
- 5) Y. Kashima, J. Fujimoto, T. Hori, J. Fukuoka. Make of Tissue Bank Using Various Tissue Microarray Methods 38th Annual NSH Symposium/Convention 2012, 2012, 9, 28 – 10, 3, Vancouver BC, Canada.
- 6) 大谷恭子, 田中伴典, 布村さゆり, 垣内寿枝子, 福岡順也 : Usual Interstitial Pneumonia with Granuloma and Giant Cells – Clinico-pathological Features. 第101回日本病理学会, 2012, 4, 26-28, 東京.
- 7) 垣内寿枝子, 田中伴典, 大谷恭子, 福岡順也 : Small Airway Disease Hidden Inside Spontaneous Pneumothorax. 第101回日本病理学会, 2012, 4, 26-28, 東京.
- 8) 峠田直人, 田中伴典, 大谷恭子, 福岡順也 : An Elastosis is a Histologic Prognostic Factor in Chronic Interstitial Pneumonia. 第101回日本病理学

- 会, 2012, 4, 26-28, 東京
- 9) 福岡順也: COPDの病理組織学的所見 日本CT検診学会夏期セミナー 2012 2012.7.21 東京
- 10) 福岡順也: 慢性間質性肺炎の急性増悪における病理 第3回びまん性肺疾患バイオマーカー研究会: 2012.8.17 東京
- 11) Fukuoka J. 17<sup>th</sup> Pezcoller seminar : Pathology of lung cancer 2012.9.21-22 Trento
- 12) Fukuoka J. Development of diagnostic assistance systems for fibrotic lung diseases. IAP2012, 2012. 9.29-10.6 Cape Town, South Africa.
- 13) 福岡順也, 田畑 和宏, 田中 伴典, 加島 志郎, 布村 さゆり: 医療の現場に役立つデジタルパソロジー 病理診断標準化を目的としたウェブアプリ診断補助ソフトの構築 間質性肺炎における試み. 日本病理学会 シンポジウム2012.11 名古屋
- 14) 近藤 康博, 谷口 博之, 木村 智樹, 片岡 健介, 上

甲 剛, 福岡 順也 特発性間質性肺炎におけるUCTDの臨床的意義 日本アレルギー学会 2012.10

- 15) 垣内 寿枝子, 田畑 和宏, 田中 伴典, 大谷 恭子, 加島 志郎, 福岡 順也 肺癌を合併した喫煙関連肺疾患の1剖検例. 日本病理学会 秋季総会, 2012 11. 名古屋
- 16) 岩本 良二, 藤本 公則, 池原 奈央子, 佐土原 順子, 早瀬 尚文, 岡元 昌樹, 一木 昌郎, 星野 友昭, 福岡 順也 Lung-dominant CTDの概念に合致した間質性肺炎の1例. 日本放射線学会

#### H. 知的財産の出願・登録状況

- 1) 布村さゆり・福岡 順也 間質性肺炎の病態の評価方法および間質性肺炎の病態の評価用マーカー 2012年11月20日 特願2012-253784

気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会 (小倉高志)

気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会：活動報告と今後の方向性

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*
福岡大学呼吸器内科	渡辺憲太朗
札幌医科大学第三内科	高橋 弘毅
北海道大学第一内科	西村 正治
東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学分野	海老名雅仁
近畿中央病院胸部疾患センター 臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部	井上 義一
千葉大学医学部呼吸器内科	巽 浩一郎
虎の門病院 呼吸器センター内科	岸 一馬
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	谷口 博之
JR 東京総合病院呼吸器内科	山田 嘉仁, 山口 哲生
埼玉医科大学国際医療センター画像診断科	酒井 文和

\* 部会長

【目的】日本における CPFE の診断基準あるいは、実地臨床で CPFE 症例を診療していくうえでのルールを作成する。

【方法】びまん班に所属する各施設から、施設において CPFE と診断している症例を提示する症例検討会を開催。各施設には、① CPFE をどのように扱っているかの基準の提示、② 典型例、非典型例の 1 例ずつ提示を依頼。

【結論】現時点で明確な定義がないため、施設間での CPFE の捉え方には差異がある。典型例としても、IPF に気腫を合併した間質性肺炎病変が主体の症例から、肺気腫病変が主体の症例までさまざまであった。前者に関しては、気腫が IPF 予後因子になるかの観点から、後者については合併症(肺癌, 肺高血圧)をひろいあげる観点から臨床において重要と考える。あるルールを作り、症例を集積登録すべきと考える。

A. 研究目的

日本における CPFE の診断基準あるいは、実地臨床で CPFE 症例を診療していくうえでのルールを作成する。

B. 研究方法

びまん班に所属する各施設から CPFE と診断している症例を提出していただき、症例検討会を画像部会と共同で開催(2012.11.18JR 東京病院)。

各施設には、① CPFE をどのように扱っているかの基準の提示、② 典型例、非典型例の 1 例ずつ提示を依頼。

2 特別発言として、

- ① 肺機能を中心に CPFE を考える  
福岡大学呼吸器内科  
渡辺憲太朗
- ② CPFE の heterogeneity とサブタイプ解析の意義  
獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科  
石井芳樹
- ③ 肺癌合併から CPFE を考える  
虎の門病院呼吸器センター内科  
岸 一馬
- ④ 肺高血圧から CPFE を考える  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科  
谷口博之

(倫理面への配慮)

データをとるにあたり、個人情報の管理に注意を払う。

### C. 研究結果

- (1) 21施設が参加して、42例を検討した
- (2) 典型例としても、IPFに気腫を合併した間質性肺炎病変が主体の症例から、肺気腫病変が主体の症例までさまざまであった。
- (3) 画像所見などの用語の統一が必要であった(嚢胞と線維化の混在した画像所見に名前がないために、病理所見であるAEFが使用されいた)。
- (4) 間質性肺炎のパターンも、IPFに限っている施設から、NSIP、DIP、分類不能型とさまざまなパターンの例も含めている施設までであった。
- (5) 気腫を合併した時に、気腫とも蜂巣肺とも区別しがたい嚢胞を認めて、間質性肺炎の画像のパターン分類が難しかった。
- (6) 気腫病変の程度については、①気腫の割合を問わない、②気腫病変が25%以上を定義とする、③気腫病変が10%を定義とするのそれぞれ3つの方法をとっている施設が多かった。
- (7) CPFEの合併症としての、肺高血圧、肺癌、肺感染症は改めて重要性が確認されたが、COPDと同様に全身病(心臓病など)を合併しており、常に肺以外の合併症も考慮すべき事が指摘された。

### D. 考察と結論

明確な定義がないため、施設間でのCPFEの捉え方には差異がある。典型例としても、IPFに気腫を合併した間質性肺炎病変が主体の症例から、肺気腫病変が主体の症例までさまざまであった。前者に関しては、気腫がIPF予後因子になるかの観点から、後者については合併症(肺癌、肺高血圧)をひろいあげる観点から臨床において重要と考える。現時点で、CPFEの診断基準を作成する事は困難と考えられたが、気腫の割合などの画像所見と肺機能も入れた一定のルールを作成して、びまん班と呼吸不全班の施設を中心に、症例を集積登録すべきと考える。

### E. 研究発表

#### 1. 論文 発表

- ① Iwasawa T, Ogura T, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Radiol. 2012 Mar 30.
- ② 山口 央, 小倉高志. 特発性肺線維症と喫煙 呼吸器科22: 181-185, 2012
- ③ 小倉高志. DIPと喫煙関連間質性肺炎. 呼吸と循環61(2): 139-145, 2013

#### 2. 発表

- ① 小倉高志, 長期に観察され、病理学的に分類不能型のパターンと診断されたCPFEの2例 第86回間質性肺炎研究会2012.10.26
- ② 小倉高志 びまん班CPFE症例検討会のまとめ びまん班呼吸不全班合同第2回気腫合併肺線維症シンポジウム 2012.12.8
- ③ 小倉高志 気腫と間質性肺炎の合併 ～間質性肺炎の立場から～ 第86回閉塞性肺疾患研究会2013.1.26

### F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

2012.11.18CPFE症例検討会参加施設  
JR東京総合病院呼吸器内科  
札幌医科大学第三内科  
東京医科歯科大学呼吸器内科  
福岡大学呼吸器内科  
北海道大学第一内科  
浜松医科大学第二内科  
東邦大学医療センター大森病院呼吸器センター内科  
東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学分野  
近畿中央病院胸部疾患センター 臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部  
千葉大学医学部呼吸器内科  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科  
獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科  
自治医科大学呼吸器内科  
虎の門病院 呼吸器センター内科



東京医科大学第一内科  
杏林大学医学部呼吸器内科  
九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設  
産業医科大学呼吸器病学講座  
天理よろづ相談所病院呼吸器内科

名古屋大学医学部付属病院呼吸器内科  
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科  
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼  
吸器・膠原病内科学分野

## Ⅱ. トピックス

# ピルフェニドン投与を行った重症度4の 特発性肺線維症症例の検討

新井 徹<sup>1,2</sup> 佐々木由美子<sup>2</sup> 杉本 親寿<sup>1</sup> 橘 和延<sup>1,2</sup>  
北市 正則<sup>1,3</sup> 林 清二<sup>1</sup> 井上 義一<sup>1\*</sup>

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は予後不良の病態であり、有効な治療法が確立しているとは言いがたい。近年、本邦における臨床試験において、ピルフェニドンが IPF の肺機能の悪化を抑制し、無増悪生存期間を延長することが報告され、現在、様々な重症度の IPF 症例の治療に用いられている。我々が治療を行った重症度4症例(14例)では8例は不変、6例は悪化を示した。肺活量減少速度はピルフェニドン開始後に一部の症例では改善傾向を認めた。有害事象は重症度4症例においても、軽症、中等症の症例と同様の頻度であった。重症度4に関するピルフェニドン投与に関しては継続して検討する必要があると考えられた。

---

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

<sup>1</sup> 臨床研究センター

<sup>2</sup> 内科

<sup>3</sup> 病理

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

**A. 研究目的**

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) は予後不良の病態であり、ステロイド抵抗性で有効性が証明された治療は認められなかった。しかし、近年、ピルフェニドンが肺機能悪化を抑制し、予後を改善することが本邦における臨床試験で確認され<sup>1)</sup>、現在、Azumaらの検討<sup>2)</sup>で明らかにされた軽症から中等症の、ピルフェニドンによる有効性が期待される症例のみならず、重症例に対しても積極的に投与が行われているが、その臨床的に意義に関しては明らかになっていない。

そこで、日本呼吸学会の重症度分類4の症例におけるピルフェニドンの有効性の評価を行った。

**B. 対象と方法**

当院にて2009年1月から2012年4月までにピルフェニドンの投与を行ったIPF症例52例を対象とした。

全例を対象に副作用をまとめ、重症度との関係を検討した。また、3ヶ月以内の投薬中断例の頻度、中断理由を重症度別に評価し、重症度4症例のピルフェニドン治療の問題点を明らかにする。

ピルフェニドン投与開始3-6ヶ月の効果については、3ヶ月以上の継続投与が可能であった39例を対象に、特発性間質性肺炎のガイドラインで示された治療効果判定基準の変法 (Table 1) に基づいて行った。また、治療開始前6ヶ月の肺機能変化の確認が可能であった20例においては、肺活量減少速度 (mL/年) を投与開始前と投与後3-6ヶ月の時点で評価した。

**C. 研究結果**

**I. 対象症例の背景因子**

対象症例52例のうち、重症度4は21例と最も多数を占めた。

**II. 短期効果の検討**

**1. 重症度と短期効果の関係**

**(1) 総合効果判定**

重症度と短期効果の間に有意な関係を認め、重症度の軽い例で改善例を認めた (Fig.1)。

**Table 1 Criteria of short time response to PFD (modified criteria of Japanese Respiratory Society)**

- Change of 3 items was evaluated;
  - Symptoms (cough, dyspnea)
  - Pulmonary function tests (PFT)
  - high resolution computed tomography (HRCT)
- Improvement; improvement of 2 items
- Deterioration; deterioration of 2 items

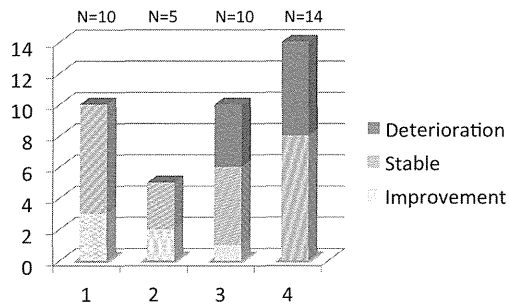
- Change of 3 parameters in PFT was evaluated;
  - 10% or 200 mL in FVC or TLC
  - 15% or 3mL in DLco
  - 10 Torr in PaO<sub>2</sub>
- Improvement; improvement of 2 parameters
- Deterioration; deterioration of 2 parameters

**Table 2 Patient demographics**

Parameters	Frequency or Median (range)
Gender (M/F)	42/10
Age (yrs)	68 (45-78)
Smoking status (CS/ES/NS)	7/33/12
Diagnosis (Clinical/SLB)	27/25
MRC (0/1/2/3/4/5)	0/3/12/19/15/3
VC (L)	2.05 (0.9-4.02)
Severity grade (I/II/III/IV)	13/7/11/21

CS; current smoker, ES; ex-smoker, NS; non-smoker, SLB; surgical lung biopsy

**Fig. 1 Short time response to PFD (modified JRS criteria)**



(Chi square test : p = 0.0092)

(2) 生理学的所見 (Fig. 2), 自覚症状 (咳 ; Fig. 3, 労作時呼吸困難 ; Fig. 4), 画像所見評価 (Fig. 5) と重症度の検討

肺活量, 肺拡散能, 血液ガス所見で評価される生理学的評価では、重症度4以外で5例において改善を認めた。自覚症状 (咳, 呼吸困難) に関しては、すべての重症度において改善例を認めた。HRCTで評価した画像所見においては、重症度1, 2で1例ずつ改善を認めたが、大部分の症例では変化を認めなかった。