

表1. IPF患者の臨床的特徴

	n (%)	mean±SD
年齢	553	70.0±9.0
男性/女性	401(73.2)/147(26.8)	
喫煙		
Never/current or former	169(32.4)/352(67.6)	
KL-6 (U/ml)	415	1569.2±1204.8
SP-D (ng/ml)	386	314.9±221.4
SP-A (ng/ml)	195	122.3±85.7
LDH (IU/l)	268	351.1±197.9
BAL %		
リンパ球	87	17.3±19.1
好中球	84	9.8±14.5
%VC		
80≦	175(38.9)	
70-79	96(21.2)	
60-69	72(16.0)	
59≧	108(23.9)	
%D <sub>LCO</sub>		
80≦	51(15.7)	
60-79	88(27.1)	
40-59	98(30.2)	
40≧	87(27.0)	
PaO <sub>2</sub>		
80≦	165(33.7)	
70-79	140(28.6)	
60-69	108(22.2)	
59≧	77(15.7)	
抗核抗体 陽性/陰性	98(23.6)/317(76.4)	
リウマチ因子 陽性/陰性	75(17.6)/350(82.4)	
ばち指 あり/なし	235(45.9)/277(54.1)	

有病率は10万人対10.0人であった。全国調査における有病率は、IIPsの7病型をすべて含めても10万人対3.26人であり、それに比較するとかなり高い数字となった。この違いは、前述のとおり全国調査では軽症の患者(重症度I, II度)が調査対象から抜けてしまうという問題点があり、その影響によるものと考えられる。

#### 生存割合と死亡原因

今回対象となったIPF患者の生存曲線を図1に示

す。生存曲線から得られる生存中央値は、確定診断後35ヶ月であった。

2011年9月の時点でIPF患者の死亡数は、全対象患者553人中328人に達した。その死亡原因は急性増悪が最も多く40%を占めた。合併した肺癌による死亡も11%存在した(図2)。

#### 予後規定因子

予後規定因子の検討では単変量解析において、年齢の高い群、ばち指のある群、重症度の高い群、安

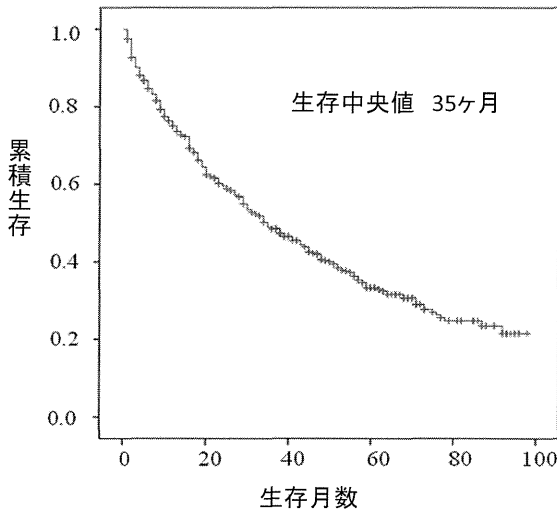


図1. IPF 患者の診断時を起点とした生存曲線

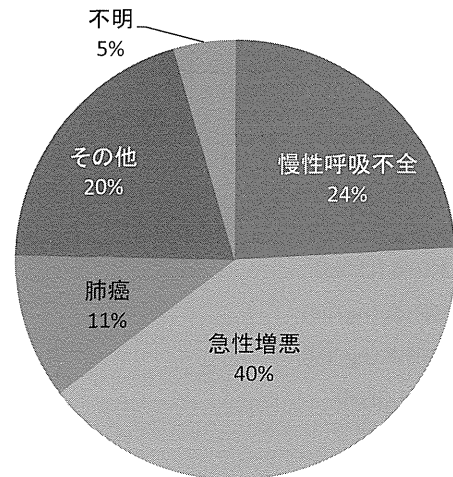


図2. IPF 患者の死亡原因

表2. IPF 患者の予後規定因子 (多変量解析)

解析項目(独立変数)
性別、ばち指、年齢、喫煙(BI)、重症度、肺活量、SP-D、KL-6

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95%信頼区間	
				下限	上限
重症度1			reference		
重症度2	0.188	0.380	1.207	0.793	1.836
重症度3	0.564	0.001	1.757	1.249	2.473
重症度4	0.457	0.014	1.580	1.095	2.279
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.476	0.003	1.609	1.176	2.200
%VC40-60	0.961	0.000	2.615	1.773	3.856
%VC40未満	1.879	0.000	6.547	3.432	12.488

静時動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) の低い群, %肺活量 (vital capacity; VC) の低い群, %一酸化炭素肺拡散能 (DLco) の低い群, サーフアクタント蛋白質 (SP)-D および KL-6 の高い群, 気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage; BAL) 中好中球比率の高い群においてログランク検定による有意差を認めた。

次に多変量解析を行った。独立変数として、性別、ばち指、年齢、喫煙指数 (Brinman index; BI)、重症度、%VC、SP-D、KL-6 の 8 項目を検討した。血清 SP-A、%DLco などの個人票の記載漏れから標本数の少ない項目は除外した。また、安静時 PaO<sub>2</sub> と重症度は

相関が非常に強いため、統計学上、重症度のみを解析に加えた。解析の結果、%VC と重症度において有意な予後への関与がみとめられた (表 2)。

急性増悪に関与する因子

さらに、死因で最も多かった急性増悪死亡群とその他の原因での死亡群の 2 群に分け、2 群間比較を行った。多変量解析において、IPF 患者全体の予後規定因子同様 %VC で有意な関連が認められた。それ以外に抗核抗体でも有意差を認め、すなわち抗核抗体陽性者は急性増悪死を起こしにくいという結果となった (表 3)。このことは、抗核抗体陽性者は膠

表3. IPFの急性増悪死に関与する因子（多変量解析）

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95%信頼区間	
				下限	上限
解析項目(独立変数)					
喫煙(BI)、重症度、肺活量、拡散能、KL-6、抗核抗体					
抗核抗体陽性			reference		
抗核抗体陰性	0.724	0.023	2.101	1.106	3.989
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.719	0.008	2.052	1.705	5.987
%VC40-60	1.162	0.000	3.195	1.772	14.749
%VC40未満	1.515	0.044	4.549	1.041	19.882

原病の確定診断に至らないまでも、その素因を有している可能性があり、現在IPFと診断されている患者群において、膠原病素因の有無により病態や死亡に至る原因に違いがあることを示唆している。

## 考 察

今回の我々の調査結果と他国での調査結果を比較してみる。発症率・有病率に関しては、米国でFernandez-Perezらが、それぞれ10万人対8.8人、10万人対27.9人と報告しており<sup>4)</sup>、英国ではGribinらが、発症率を10万人対4.6人と報告している<sup>5)</sup>。今回の調査結果はこれらの数字より低い結果であった。この違いを説明する考えられる一因として、今回対象となった特定疾患の申請を受理されているIPF患者のほとんどが呼吸器科医により診断されており、一般内科医によるものはごく少数である。診断の難しさから一般内科医を受診し申請に至っていないIPF患者が存在すると推測される。

発症年齢の70.0 ± 9.0歳という数字は欧米からの報告とほぼ一致する値であった。一方、発症の男女比率に関しては、米国のFernandez-Perezらと英国のGribinらがともに等しく、女：男=1：1.5と報告しているが<sup>4)5)</sup>、今回の調査では女：男=1：2.7であり、欧米よりも男性の比率が高かった。

今回の調査における診断確定後の生存中央値は35ヶ月でありIPFの予後の厳しさを示す結果となったが、これは欧米からの複数の報告とほぼ一致した数字を示している。死亡原因については、今回の調

査では急性増悪が40%と最多であった。これについては同じくアジア圏の韓国でJoenらが46%と報告する一方で<sup>6)</sup>、米国の調査では18%と報告されている<sup>4)</sup>。急性増悪による死亡の割合はアジアと欧米で異なる可能性がある。IPFの急性増悪に関しては、1993年にわが国から近藤らが世界で初めて報告している<sup>7)</sup>。その後も我が国からの報告が多くを占め、世界的な認知に至るまでしばらくの時間を要している。この病態の発生頻度について、人種間の違いが問題となっている。今回の急性増悪死亡率のアジアと欧米との乖離から、急性増悪に関連するアジア人特異的な遺伝的背景の存在が示唆され、その探索に急性増悪の病因を明らかにする鍵が隠されている可能性がある。

予後因子については、今回の調査では多変量解析において%VCで有意差が認められ、この結果は過去の欧米からの複数の報告と一致している。%VCは今回の調査からもIPF患者の予後を占ううえで最も大切な因子といえる。

北海道 studyは、北海道内の呼吸器科医師および一般内科医師の多大な協力により、調査票の回収率はいずれの年度も90%を上回っている。我々は、この解析結果を参加してくれた各医師にフィードバックするために、詳細な報告書の他に一目で解析結果が理解できるようピラを作成し配布している(図3)。これには、新規患者の登録のお願いも含まれている。今回の調査ではどれくらいのIPF患者が特定疾患の認定を受けずに加療されているかについて把握ができない。ここに発症率・有病率において



図3. 調査参加医師へのフィードバック

欧米と差がみられた原因が存在すると考えられる。一般内科医に対してIPFの概念を普及していく事が今後の課題の一つである。

文 献

- 1) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304, 2002
- 2) 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：南江堂，2011。
- 3) 大野彰二，中屋孝清，坂東政司，他：臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の個人調査。

日呼吸会誌 2007;45:759-65

- 4) Fernández Pérez ER, Daniels CE, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-137
- 5) Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-985
- 6) Jeon K, Chung MP, Lee KS, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100:451-457
- 7) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-1812

# 特発性間質性肺炎，サルコイドーシス等における気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージの意義： 特発性間質性肺炎での検討

香川 智子<sup>1</sup>      新井 徹<sup>1,2</sup>      杉本 親寿<sup>2</sup>      橘 和延<sup>1</sup>      辻 泰祐<sup>1</sup>  
松田 能宣<sup>1</sup>      佐々木由美子<sup>1</sup>      菅原 玲子<sup>1</sup>      井上 康<sup>1</sup>      藤田 良生<sup>3</sup>  
寺本 友昭<sup>3</sup>      北市 正則<sup>3</sup>      林 清二<sup>1</sup>      井上 義一<sup>2\*</sup>

BAL液中ヘモジデリン貪食マクロファージ(Hemosiderin-Laden Macrophages; HLMS)はびまん性肺胞出血(diffuse alveolar hemorrhage; DAH)の診断に有用であるが、DAH以外の疾患においても、ヘモジデリンスコア(Hemosiderin score; HS)が高値となることが報告されている。これまで特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)における陽性率や分布に関して検討された報告はない。今回BAL液中HLMS陽性を認めたIIPs 25例を対象にHS変法値に関して検討を行った。重症度が高いほどHS変法値は高値である傾向を認め、HS変法高値群で経過中急性増悪が多く認められた。今後HLMS陰性例も含めてさらに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> 内科

<sup>2</sup> 臨床研究センター

<sup>3</sup> 臨床検査科

\* 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**

びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage; DAH) は特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs) の鑑別に重要であるが、IIPs の急性増悪に合併することもあると言われている。Golde らは、ヘモジデリン貪食マクロファージ (Hemosiderin-Laden Macrophages; HLMs) をスコア化 (Hemosiderin Score ; HS) し、DAH の診断に有用であることを報告した<sup>1)</sup>。Elzbieta らは、DAH 以外の感染症、免疫抑制状態、肺悪性疾患においても BAL 液中に HLMs を認める場合があることを報告した<sup>2)</sup>。

我々は、2005 年 1 月から 2009 年 2 月に気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行した 708 例について調査した。708 例中 100 例で BAL 液中 HLMs は陽性であり、疾患別の陽性率は特発性間質性肺炎 12.4%、サルコイドーシス 10.3%、膠原病関連間質性肺炎 8.7%、ANCA 関連血管炎 28.5%、びまん性肺胞出血 50%、塵肺 19.2%、薬剤性肺障害 25.9%、その他 14.8% であった (Table 1)。さらに HS 変法 (Fig. 1) を用いてスコア化し、DAH 以外の様々な疾患において HS 変法値の上昇を認めた (Fig. 2)。

今回、BAL 液中 HLMs 陽性を認めた IIPs 症例を対象に、HS 変法値と予後を含めた臨床所見との関係について検討を行った。

**B. 対象と方法**

当院にて 2005 年 1 月から 2009 年 2 月まで気管支肺胞洗浄を行い BAL 液中に HLMs を認めた IIPs 症例 25 例を対象にした。

BAL は約 36°C に温めた無菌生理食塩水 (0.9%) を用いて 1 回 50ml を 3 回、総量 150ml で洗浄、回収した。サイトスピンを用いて BAL 細胞の塗抹標本を作成し、ベルリンブルー染色 (鉄染色) を行った。HS 変法 (Fig. 1) を用いて肺胞マクロファージの鉄染色陽性強度をスコア化した。

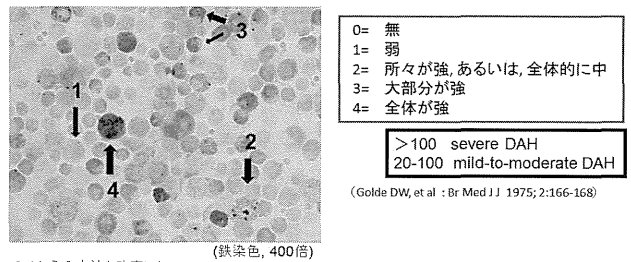
対象の BAL 液中 HS 変法値の分布、背景因子と HS 変法値の関係、BAL 施行後経過を通じた急性増悪の有無と HS 変法値の関係、予後と HS 変法値の関係を検討した。

Table 1 疾患別 HLMs 陽性症例の割合

診断名	HLMs 陽性症例数/全症例数	%
特発性間質性肺炎	33/265	12.4
サルコイドーシス	6/58	10.3
膠原病関連間質性肺炎	5/57	8.7
ANCA 関連血管炎	2/7	28.5
びまん性肺胞出血	3/6	50
塵肺	5/26	19.2
薬剤性肺障害	7/27	25.9
その他	39/262	14.8
計	100/708	14.1

(香川ら, 第49回日本呼吸器病学会総会, 2009, 神戸)

Fig. 1 (Hemosiderin score 変法: HS 変法)



(Golde DW, et al : Br Med J J 1975; 2:166-168)

Golde らの方法を改変した (鉄染色, 400倍)

Golde らの方法を改変した

500個の肺胞マクロファージの鉄染色陽性強度を以下のようにスコア化

1回目 0=Na1%, 1=Nb1%, 2=Nc1%, 3=Nd1%, 4=Ne1%

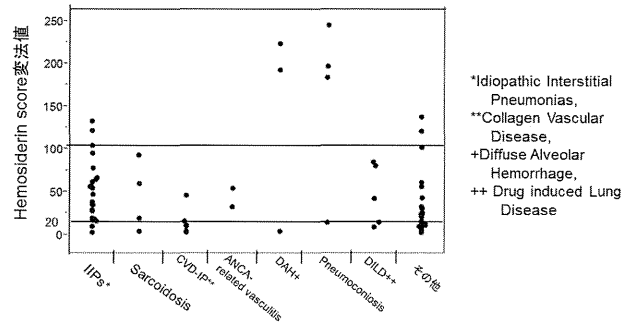
2回目 0=Na2%, 1=Nb2%, 2=Nc2%, 3=Nd2%, 4=Ne2%

3回目 0=Na3%, 1=Nb3%, 2=Nc3%, 3=Nd3%, 4=Ne3%

HS 変法値

= (0 × Na1 + 1 × Nb1 + 2 × Nc1 + 3 × Nd1 + 4 × Ne1 + 0 × Na2 + 1 × Nb2 + 2 × Nc2 + 3 × Nd2 + 4 × Ne2 + 0 × Na3 + 1 × Nb3 + 2 × Nc3 + 3 × Nd3 + 4 × Ne3) / 3

Fig. 2 疾患別 Hemosiderin score 変法値



(香川ら, 第49回日本呼吸器病学会総会, 2009, 神戸)

**C. 研究結果**

**I. 対象症例の背景因子**

対象症例 25 例のうち 22 例が男性、観察期間の中央値は 1554 日であった (Table 2)。診断の内訳は (Table 3) 特発性肺線維症 (IPF) が 15 例 (臨床診断例 9 例, 組織診断例 6 例), Non-IPF が 10 例 (組織診断の NSIP1 例, DIP1 例を含む) であった。

Table 2 対象症例の背景因子

n(m/f)	25(22/3)
年齢(y.o.)	65(42-85)*
B.I.**	950(0-2880)*
粉塵吸入歴(n)	あり 11 なし 14
観察期間(日)	1554(9-2826)

\* Median(Range) \*\* B.I.: Brinkman Index

Table 3 診断の内訳

診断		n
IPF	Clinical	9
	Histological	6
Non-IPF	NSIP	1
	LIP	1
	組織型不明	8
計		25

Fig. 3 BAL液のHS変法値の分布

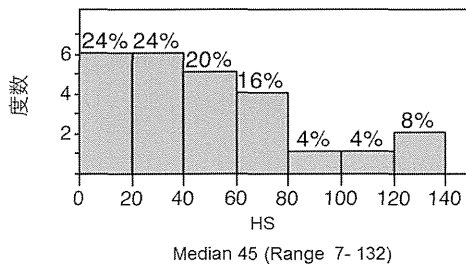


Table 4 背景因子とHS変法値の関係

		n	HS変法値: Median(Range)	P#
性別	Male	22	40.5(7-121)	P=0.67
	Female	3	54(15-132)	
喫煙歴	CS	4	24(13-76)	P=0.24
	EX	20	53(7-132)	
	NS	1	15	
B.I.**	≥ 950	13	36(7-121)	P=0.82
	< 950	12	53(13-132)	
粉塵吸入歴	あり	11	36(13-103)	P=0.84
	なし	14	49.5(7-132)	
診断	IPF	15	36(7-103)	P=0.26
	Non-IPF	10	57(15-132)	
重症度##	≥ 3	6	57.5(45-103)	P=0.09
	≤ 2	15	26(7-132)	

\*\*B.I: Brinkman Index, #Wilcoxon検定, ##JRS第四次改訂

## II. BAL液中のHS変法値の分布

HS変法値が0-20及び20-40群がそれぞれ24%と最も多かった(Fig. 3).

## III. 背景因子とHS変法値の関係

重症度3以上の重症例でHS変法値は高値である

Table 5 背景因子とHS変法値の関係

		n	HS変法値: median(range)	P##
KL-6(U/mL)	≥ 709	13	36(13-132)	P=0.80
	< 709	12	49.5(7-121)	
SP-D (ng/mL)	≥ 187	13	54(13-132)	P=0.30
	< 187	12	29(7-121)	
LDH (IU/L)	≥ 210	13	52(13-132)	P=0.72
	< 210	12	39(7-121)	
BAL施行後経過を通じて急性増悪発症の有無	あり	6	64(54-132)	P=0.01*
	なし	19	32(7-121)	
HRCT分類* (Pattern)	UIP	10	39(7-103)	P=0.48
	Possible UIP	4	45.5(17-94)	
	Inconsistent UIP	11	54(14-132)	

#ATS/ERS/JRS/ALAT Am J Respir Crit Care Med Vol 183, pp788-824,2011 ##Wilcoxon検定

Fig.4 BAL施行後経過を通じた急性増悪の有無とHS変法値の関係

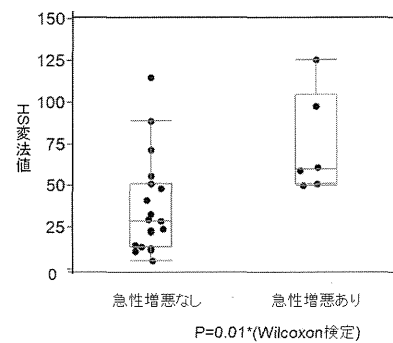


Table 6 BAL施行後経過を通じた急性増悪の有無とHS変法値の関係

	HS変法値 < 45	HS変法値 ≥ 45
BAL施行後経過を通じて急性増悪なし	12	7
BAL施行後経過を通じて急性増悪あり	0	6

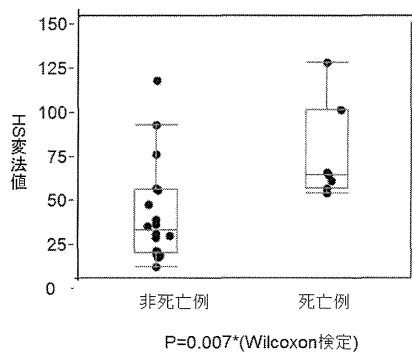
P=0.001\*(カイ二乗検定)

傾向を認めた(Table 4). その他, 性別, 喫煙歴, B.I, 粉塵吸入歴, 診断(IPF/Non-IPF), KL-6, SP-D, LDH, HRCTパターンとHS変法値の間には有意な関係を認めなかった(Table 4, Table 5).

## IV. 急性増悪, 予後とHS変法値の関係

急性増悪が生じた群でHS変法値は有意に高値であった(Fig.4). また, HS変法値45以上の高値群では有意に経過中の急性増悪の発症が多数認められた(Table 6).

Fig.5 死亡例と生存例, HS変法値との関係



死亡例においてHS変法値は有意に高値で(Fig. 5), HS変法値が45以上の高値群において死亡例が有意に多く認められた(Table 7).

**D. 考察**

Goldeらは5例の白血病患者のBAL液中ヘモジデリン貪食マクロファージを鉄染色による陽性強度をスコア化し, 肺胞出血の診断に有用であることを報告したり. Elizbetaらは肺胞出血やBAL液中HS上昇は, 侵襲性肺アスペルギルス症やニューモシスチス肺炎などの感染症でも生じ, また血小板低値の症例で中等度から高度のHS上昇を多く認め, HSのみでの診断確定には限界があることを指摘している<sup>2)</sup>. しかしこれまでの報告でびまん性肺疾患を対象としたHSの検討は行われていない.

我々の検討では, IIPsにおいて重症度の重い群でHS変法値は高値である傾向を認めた. また, 経過を通じて急性増悪が生じた群でHS変法値は有意に高値であり, HS変法値が高値群において死亡例が多かった.

Table 7 死亡例と生存例, HS変法値との関係

	HS変法値 <45	HS変法値 ≥45
死亡例 (n)	0	7
非死亡例 (n)	12	6

P=0.0006\*(カイ二乗検定)

今回の検討では対象症例が少なく, BAL液中ヘモジデリン貪食マクロファージ陰性症例の情報を含んでおらず, 今後さらに症例を蓄積し, HS変法値とのBAL液中ヘモジデリン貪食マクロファージ陰性例も含めて検討が必要と考えられた.

**E. 結論**

IIPsでBAL液中HS変法値高値群において経過を通じた急性増悪が多く認められた.

**参考文献**

- 1) Golde DW, Drew WL, Klein HZ, et al. Occult pulmonary haemorrhage in leukaemia. BMJ 1975; 2: 166-168
- 2) Elzbieta Grebski, Thomas Hess, Georg Hold, et al. Diagnostic Value of hemosiderin-Containing Macrophages in Bronchoalveolar Lavage. Chest 1992; 102:1794-99



# CTでhoneycombingが見られないIPF/UIPのCT像

上甲 剛\*

本検討の目的は、1. HRCTでhoneycombingの見られないIPF/UIPのHRCT像の特徴を明確化すること2. temporal or spatial heterogeneity(時間的・空間的不均一性)と、perilobular predominance(小葉辺縁に優位な分布)の2点のhoneycombingが見られないUIPのHRCT診断上の意義を明らかにすることの2点である。多施設から得られた臨床的に他の疾患が除外され、HRCTでhoneycombingが見られないが、外科的生検でIPF/UIPと診断された30例を対象とした。生検直前のCT像を2名の読影者が独立して検討した。すりガラス影、浸潤影、網状影、結節影、牽引性気管支拡張の有無と広がりを検討した。所見の広がりは0,1(<10%),2(10-30%),3(30%<)の4段階とした。さらに、頭尾方向、横断面内での分布を検討した。加えてlobular heterogeneity(小葉内不均一性)と、Perilobular opacity(小葉辺縁性陰影)の有無を検討した。Lobular heterogeneityは正常を含む4つ以上の所見が混在する二次小葉と定義し、perilobular opacityは胸膜面の不整、気管支血管束の不整な肥厚、小葉間隔壁の不整な肥厚と定義した。さらに、ATS-ERS IPF/UIPガイドラインのCT判定(UIP, possible UIP, inconsistent with UIP)のいずれかに区分されるかも検討した。読影者2名の再現性は良好であった(Bland-Altman Plot, Kappa value>0.8)。網状影、すりガラス影、牽引性気管支拡張、lobular heterogeneity(小葉内不均一性)と、Perilobular opacity(小葉辺縁性陰影)は全例で認められた。下肺野優位の分布は28例(93%)、末梢優位の分布は27例(90%)に見られた。29例(97%)ではすりガラス影の広がり(平均1.1)は、網状影の広がり(平均2.2)より大きく、IPF/UIPガイドラインinconsistent with UIPに相当した。CTでhoneycombingが見られないIPF/UIPのCT診断には、網状影、すりガラス影の広がりや分布のみならず、Perilobular opacityとLobular heterogeneityの有無を検討すべきである。

## A. 研究目的

ATS-ERS10IPF/UIP 診療ガイドラインではHRCTでのhoneycombingが無い(possible)UIPの診断基準は、1. 胸膜直下, 肺底優位, 2. 網状影, 3. UIPに合致しない所見が無いことの3点のみである(1). UIPの病理組織学的定義である, A. temporal or spatial heterogeneity(時間的・空間的不均一性)や B. perilobular predominance(小葉辺縁性分布)という両所見は盛り込まれていない。

小葉辺縁性分布に関しては、西村、伊藤等の報告に既に、胸膜面の不整、小葉間隔壁の不整、気管支血管の不整な肥厚が相当すると記載されているながら(2)、欧米の画像診断の教科書では無視されてきた。時間的・空間的不均一分布に至っては、一切検討されていない。

そこで、本検討の目的は、1. HRCTでhoneycombingの見られないIPF/UIPのHRCT像の特徴を明確化することと、2. temporal or spatial heterogeneity(時間的・空間的不均一性)と、perilobular predominance(小葉辺縁に優位な分布)の2点のhoneycombingが見られないUIPのHRCT診断上の意義を明らかにすることの2点である。

## B. 研究方法

多施設から得られた臨床的に他の疾患が除外され、HRCTでhoneycombingが見られないが、外科的生検でIPF/UIPと診断された30例を対象とした。2名の病理医が一致して診断したもののみを採用した。男性22例、女性8例で、平均年齢は64.3歳(55-70歳)であった。生検直前のCT像を2名の読影者が独立して検討した。すりガラス影、浸潤影、網状影、結節影、牽引性気管支拡張の有無と広がりを検討した。所見の広がり全肺における占拠面積を0,1(<10%), 2(10-30%), 3(30%<)の4段階で記載した。さらに、頭尾方向、横断面内での分布も検討した。加えてlobular heterogeneity(小葉内不均一性)と、Perilobular opacity(小葉辺縁性陰影)の有無を検討した。Lobular heterogeneityは正常を含む4つ以上の所見が混在する二次小葉と定義した(図1)。perilobular opacityは胸膜面の不整、気管支血管束の不整な肥厚、小葉間隔壁の不整な肥厚と定義した(図2)。さらに、

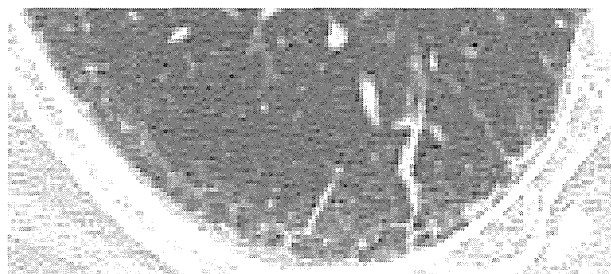


図1 小葉内不均一性の例



図2 小葉辺縁性分布の例

ATS-ERS IPF/UIP ガイドラインのCT判定(UIP, possible UIP, inconsistent with UIP)(1)のいずれかに区分されるかも検討した。

読影者間の再現性に関しては、Bland-Altman Plot, Kappa 検定で検討した。

(倫理面の配慮)

個人情報完全に匿名化された、画像情報、文字情報のみを検討に使用した。また生体材料は一切検討に使用しなかった。

### C. 研究結果

読影者2名の再現性は良好であった(Bland-Altman Plot, Kappa value>0.8).

網状影, すりガラス影, 牽引性気管支拡張, lobular heterogeneity(小葉内不均一性)と . Perilobular opacity(小葉辺縁性分布)は全例で認められた. 下肺野優位の分布は28例(93%), 末梢優位の分布は27例(90%)に見られた. 29例(97%)ではすりガラス影の広がり(平均1.1)は, 網状影の広がり(平均2.2)より大きく, IPF/UIPガイドラインinconsistent with UIPに相当した.

### D. 考察

Lobular heterogeneity(小葉内不均一性)は正常を含む4つ以上の所見が混在する二次小葉と, perilobular opacity(小葉辺縁性陰影)は胸膜面の不整, 気管支血管束の不整な肥厚, 小葉間隔壁の不整な肥厚と定義することにより, UIPの病理組織学的定義である, temporal or spatial heterogeneity(時間的・空間的不均一性)と perilobular predominance(小葉辺縁性分布)という両所見がCT像でも全例に捉えられた. 蜂巢肺の無いIPF/UIPの診断に極めて重要と考えられるが, その意義の確立には今後の評価実験が必要であろう.

今回の検討では, 蜂巢肺の無いIPF/UIPのCT像では, すりガラス影の広がり, 網状影の広がりより大きく, IPF/UIPガイドラインinconsistent with UIPに相当していた. このことは, IPF/UIPの診断における病理組織診断の重要性を一層高めるとともに, temporal or spatial heterogeneity(時間的・空間的不均一性)と perilobular predominance(小葉辺縁性分布)という両所見がCT像で捉えうることの意義を深めるものと思われる.

近年, 小葉からさらに進んで, 細葉構造とそれに関連する異常の理解が急速に進んでいる. それを基

に lobular heterogeneity(小葉内不均一性)と . Perilobular opacity(小葉辺縁性分布)を反映する画像所見の理解は一層深まるものと期待される.

### E. 結論

CTでhoneycombingが見られないIPF/UIPのCT診断には, 網状影, すりガラス影の広がり分布のみならず, lobular heterogeneity(小葉内不均一性)と . Perilobular opacity(小葉辺縁性陰影)の有無を検討すべきである.

### 参考文献

- 1) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646
- 2) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence Based Guidelines for Diagnosis and Management A Joint ATS/ERS/JRS/ALAT Statement Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788
- 3) Nishimura K, Itoh S, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. Radiology 1992;182:337

### G. 研究発表

第98回北米放射線学会(平成25年11月25日—30日, 横浜市)に発表予定

### H. 知的財産権の出願・登録状況

症例対象研究であり, 知財は発生せず, 従って出願の予定はない.

# 慢性過敏性肺炎のUIPパターンとIPF/UIPの HRCT画像比較検討

立石 知也<sup>1</sup> 上甲 剛<sup>2\*</sup> 酒井 文和<sup>3\*\*</sup> 宮崎 泰成<sup>1</sup> 小倉 高志<sup>4\*</sup>  
一門 和哉<sup>5</sup> 千田 金吾<sup>6\*\*</sup> 田口 善夫<sup>7\*</sup> 井上 義一<sup>8\*\*</sup> 武村 民子<sup>9</sup>  
Thomas V. Colby<sup>10</sup> 澄川 裕充<sup>11</sup> 藤本 公則<sup>12</sup> 荒川 浩明<sup>13</sup> 稲瀬 直彦<sup>1\*\*</sup>

【背景と目的】慢性過敏性肺炎はHRCTにて様々なパターンを呈し、UIPパターンをとる例は特発性肺線維症(IPF/UIP)との鑑別が問題となる。

【対象と方法】外科的肺生検組織がUIPパターンをとる慢性過敏性肺炎50例(CHP-UIP)と、外科的肺生検にてIPF/UIPと確定した48例のHRCTを、診断を伏せて2組の放射線医が読影した。Ground-glass opacity(GGO), consolidation, GGO + traction bronchiectasis, honeycombing, intralobular reticular opacity, emphysema, cyst, nodular opacityの各所見について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をCHP-UIPと正診した確率は78%, 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。logistic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(hazard ratio 12.0 (95%CI; 2.2-65.4), p=0.004)。

【結論】CHP-UIPはIPF/UIPと画像の差異は少ないが、詳細な検討が診断に有用であると考えられた。

- 
- <sup>1</sup> 東京医科歯科大学統合呼吸器病学  
<sup>2</sup> 公立学校共済近畿中央病院放射線診断科  
<sup>3</sup> 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科  
<sup>4</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科  
<sup>5</sup> 済生会熊本病院呼吸器センター  
<sup>6</sup> 浜松医科大学呼吸器内科  
<sup>7</sup> 天理よろず相談所病院呼吸器内科  
<sup>8</sup> 近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科  
<sup>9</sup> 日本赤十字社医療センター病理部  
<sup>10</sup> Department of Laboratory Medicine/Pathology, Mayo Clinic Arizona  
<sup>11</sup> 大阪大学放射線医学  
<sup>12</sup> 久留米大学呼吸器病センター  
<sup>13</sup> 獨協医科大学放射線科  
\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者  
\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

## 背景

過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis; HP)は免疫学的な機序で起こる原因の明らかな間質性肺炎の代表的疾患である。その原因抗原は、真菌や動物の異種蛋白などの有機物あるいはイソシアネートなどの低分子化学物質である。過敏性肺炎はその発症の病歴から週単位での体調不良感、軽い咳嗽、微熱などを呈する急性と、数か月以上にわたって症状を呈する慢性に分けられる。

急性過敏性肺炎の病理組織像は肉芽腫、巨細胞、コレステリン結晶を伴うリンパ球性胞隔炎を特徴し、線維化像を呈することはない。一方慢性過敏性肺炎(chronic HP; CHP)の病理組織像は細気管支周囲の線維化、巨細胞、コレステリン結晶などの所見に加えて多彩な線維化像を呈し、特発性間質性肺炎の分類に準じると *unusual interstitial pneumonia (UIP)* パターン、*fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (fNSIP)* パターン、*cellular nonspecific interstitial pneumonia (cNSIP)* パターン、*organizing pneumonia (OP)* パターンを呈するものに分かれる<sup>1)2)</sup>。

CHPのCT画像所見にはいくつかの異なる報告がある。Buschmanは1992年に6例をまとめて報告している。ここでは小粒状影と気管支血管束周囲の病変を特徴としており蜂巣肺の記載はない<sup>3)</sup>。またLynchらも1995年に19例をまとめて報告し、この中で小粒状影やすりガラス陰影をCHPに特徴的な所見としており、蜂巣肺はIPF/UIPを示唆する(CHPを示唆しない)所見として記載している<sup>4)</sup>。

一方でRemy-Jardinらは1993年の報告において、CHPにおいても蜂巣肺を伴う症例があることを記載しており<sup>5)</sup>、Silvaらも2008年の論文において蜂巣肺の有無だけではIPF/UIPとの鑑別ができないことを指摘している<sup>6)</sup>。以前の我々の報告では、慢性の中でも発熱などの症状を伴わずに呼吸困難が進行する症例(潜在性発症型)ではHRCT所見において蜂巣肺を伴い特発性間質性肺炎のUIP (IPF/UIP)に類似することが分かっている<sup>7)</sup>。

CHPをHRCT所見から特発性間質性肺炎と鑑別する試みはいくつか行われている<sup>4)6)</sup>が、いずれの報告においてもCHPの画像所見が多彩であることへの考慮があまり成されておらず、CHP全体を一群と捉えてIPF/UIPもしくはNSIPなどとの比較が行わ

れていた。そのため例えばUIPパターンを取るCHP (CHP-UIP)とIPF/UIPを比較した場合に、本当にHRCT所見のみでの鑑別が可能であるかは明らかでなかった。

今回の検討の目的は、まず高分解能CT (HRCT)所見の分析からCHP-UIPとIPF/UIPとを鑑別可能か、多数例の画像読影実験を行い明らかにすることであり、また鑑別可能であれば、どのような所見に注目すれば鑑別可能なのかを解明することにある。

## 対象と方法

1998年から2011年に診断され、外科的生検により肺病理組織がCHP-UIPを呈する56例を抽出した。この56例を2名の病理医(T.T., T.V.C.)による独立した病理検討にかけ、一致してCHP-UIPと病理診断が下された50例を画像検討の対象とした。比較対象としてこちらも外科的肺生検によって病理診断が下されたIPF/UIP 48例を用いた。上記98例の高分解能CT (HRCT)をシャッフルし、読影実験を行った。

4名の放射線科医が2組(T.J., H.S.とK.F., H.A.)に分かれ読影実験を行った。読影者にはHRCTがCHP-UIPとIPF/UIPの症例のみで構成されることは説明したが各症例の診断は伏せ、また症例数の内訳も伏せた状態で読影を行った。読影者はまずground-glass opacity (GGO), consolidation, GGO + traction bronchiectasis, honeycombing, intralobular reticular opacity, emphysema, cyst, nodular opacityの各所見について全肺面積に対する割合を5%単位で推定して記載し、その後で症例がCHP-UIPかIPF/UIPか画像診断した。CHP-UIPと診断した場合にはIPF/UIPとして当てはまらない理由(inconsistency)を以下の項目から複数選択可として記載した。項目にはupper or mid-lung predominance (上もしくは中肺野優位の分布), peribronchovascular predominance(気管支血管束優位の分布), extensive ground glass abnormality (すりガラス陰影の過剰), profuse micronodules(小粒状影の過多), discrete cysts(比較的大きな嚢胞), diffuse mosaic attenuation/air-trapping(広汎なモザイクパターン/空気とらえこみ), consolidation in bronchopulmonary segments/lobes(気管支肺泡領域の浸潤影)が含まれ、これらは2011年に改訂されたATS/ERS/JRS/ALATの合同によるIPF/UIPの診療ガ

表 1. HRCT における異常所見の肺野内面積の割合.

	CHP-UIP	IPF/UIP	p Value
Ground-glass opacity (GGO) extent (%)	8.9±1.1	10.1±1.2	0.438
Consolidation extent (%)	0.1±0.1	0.3±0.2	0.287
GGO + traction bronchoectasis extent (%)	16.7±1.5	14.9±1.0	0.317
Consolidation + traction bronchiectasis (%)	3.5±0.7	3.4±0.7	0.893
Honeycombing extent (%)	2.1±0.5	3.6±0.7	0.086
Intralobular reticular opacity extent (%)	11.5±0.9	11.4±0.8	0.966
Emphysema (%)	2.0±0.8	2.6±0.7	0.583
Cyst (%)	1.3±0.3	2.6±0.4	0.011
Nodular opacity (%)	1.6±0.4	2.4±0.5	0.235

表 2. 2 組の正診率.

	CHP-UIP	IPF/UIP
Group A	78.0% (39/50)	54.1% (26/48)
Group B	80.0% (40/50)	52.1% (25/48)

表 3. CHP-UIP, UIP/IPF 両群における inconsistency の割合.

	CHP-UIP	IPF/UIP*	p Value
Upper or mid-lung predominance	21.0%	9.5%	0.061
Peribronchovascular predominance	18.0%	11.5%	0.234
Extent ground glass abnormality	54.0%	37.5%	0.056
Profuse micronodules	17.0%	2.0%	0.000
Diffuse cyst	1.0%	4.0%	0.158
Diffuse mosaic attenuation	3.0%	3.0%	0.959
Consolidation in bronchopulmonary segment	2.0%	1.0%	0.586

\*IPF/UIP の群にも CHP-UIP と誤診した症例があるため inconsistency が認められる.

イドラインを参照した<sup>8)</sup>.

統計解析は SPSS version17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL.) を用いて行った. 群間比較はスチューデントの t 検定を用い, CHP-UIP を IPF/UIP から鑑別する為に有用な因子を探索する為に logistic 解析を用いて多変量解析を行った.

## 結 果

HRCT における各所見の面積で CHP-UIP と IPF/UIP で差を認めたのは cyst の量のみであった. CHP で特徴的な所見と考えられていた ground-glass opacity や nodular opacity の量は両群で同等で差は認めなかった (表 1).

CHP-UIP を CHP-UIP と正診したのは 39 例 (78%), 40 例 (80%) であり, IPF/UIP を正診したのは 26 例 (54%), 25 例 (52%) であった (表 2).

CHP-UIP における inconsistency (IPF/UIP と合致し

表 4. 単変量解析 (病的所見の面積)

	Hazard ratio (95% CI)	p Value
Ground-glass opacity (GGO) extent	0.980 (0.932-1.031)	0.435
Consolidation extent	0.705 (0.299-1.663)	0.424
GGO + traction bronchoectasis extent	1.023 (0.978-1.070)	0.317
Consolidation + traction bronchiectasis	1.006 (0.929-1.088)	0.891
Honeycombing extent	0.915 (0.824-1.016)	0.096
Intralobular reticular opacity extent	1.001 (0.938-1.070)	0.966
Emphysema	0.979 (0.909-1.055)	0.582
Cyst	0.798 (0.664-0.959)	0.016
Nodular opacity	0.923 (0.808-1.054)	0.238
Upper lobe extent	1.008 (0.986-1.031)	0.464
Middle lobe extent	1.008 (0.985-1.032)	0.486
Lower lobe extent	0.985 (0.968-1.003)	0.102

表 5. 単変量解析 (inconsistency)

	Hazard ratio (95% CI)	p Value
Upper or mid- lung predominance	1.946 (0.948-3.995)	0.070
Peribronchovascular predominance	1.591 (0.740-3.420)	0.235
Extent ground-glass abnormality	1.587 (0.985-2.557)	0.058
Profuse micronodules	11.848 (2.561-54.821)	0.002
Diffuse cyst	0.224 (0.024-2.085)	0.189
Diffuse mosaic attenuation	0.957 (0.184-4.994)	0.959
Consolidation in bronchopulmonary segment	1.958 (0.172-22.332)	0.588

表 6. 多変量解析

	Hazard ratio (95% CI)	p Value
Honeycombing extent	0.956 (0.850-1.075)	0.449
Cyst extent	0.810 (0.655-1.000)	0.050
Upper lobe extent of nodular opacity	0.918 (0.819-1.028)	0.139
Upper or mid-lung predominance	1.696 (0.710-4.049)	0.234
Extent ground-glass abnormality	1.006 (0.553-1.829)	0.985
Profuse micronodules	11.976 (2.192-65.443)	0.004

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 (表 3). ただし IPF/UIP を CHP-UIP と誤診した症例にも, これらの所見が多く認められており, 両群間に差を認めた所見は小粒状影の過多のみであった (図 1, 図 2).

次に logistic 解析を用い鑑別に有用な画像所見を検索した. 単変量解析では cyst (が少ないこと) (hazard ratio 0.798 (95%CI; 0.66-0.96), p=0.016) や小粒状影の過多 (hazard ratio 11.848 (95%CI; 2.56-54.8), p=0.002) が候補に挙がった (表 4, 表 5). これらを含め可能性のある因子で多変量解析を行ったところ小粒状影の過多 (hazard ratio 12.0 (95%CI; 2.2-65.4), p=0.004) が鑑別に有用な所見として挙げられた (表 6).

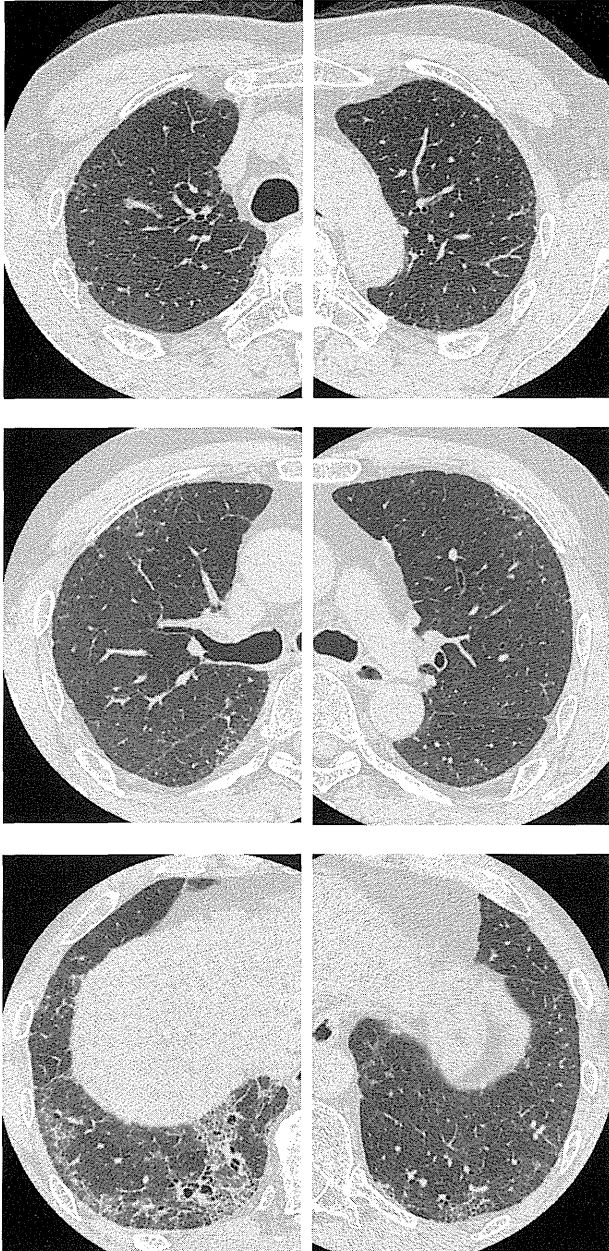


図1. CHP-UIPの1例

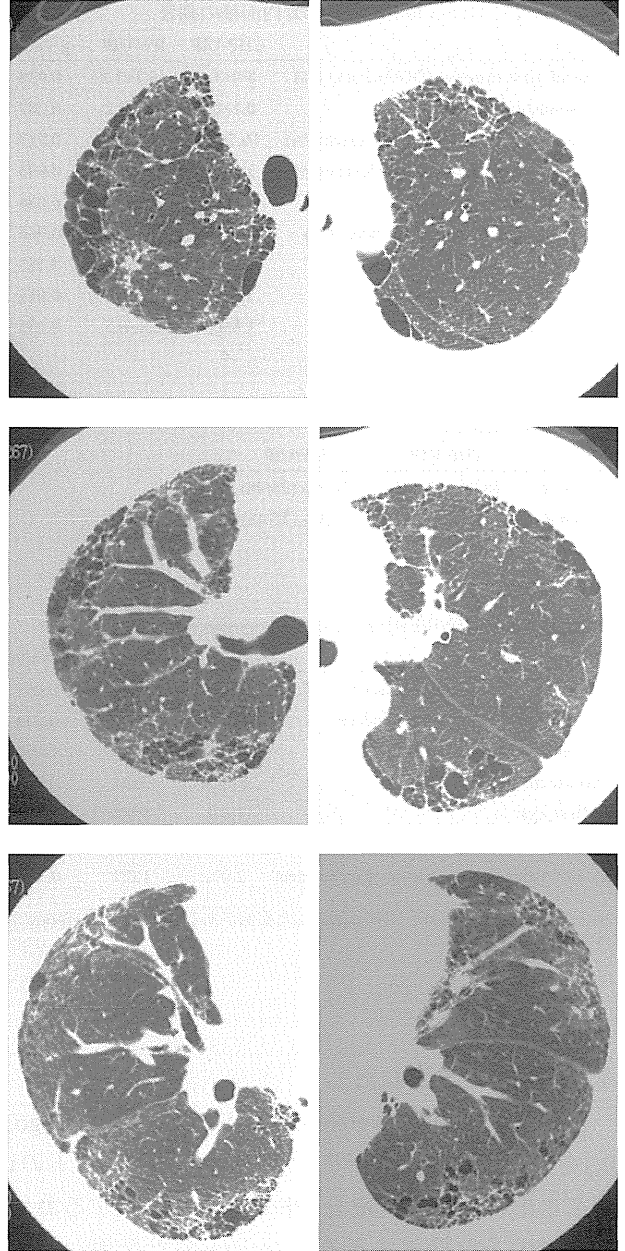


図2. IPF/UIPの1例.

考 察

今回の検討では3つの興味深い結果が得られた。まずCHP-UIPとIPF/UIPの両群で各病的所見の占める面積にほとんど差を認めなかったこと、次いでCHP-UIPの正診率が比較的高かった反面、IPF/UIPの正診率が低めだったこと、最後に、小粒状影の過多がCHP-UIPの診断に寄与していたという点である。

各病的所見の占める面積がCHP-UIPとIPF/UIPと

の間にほとんど差を認めなかったことは、CHP-UIPを画像のみで診断することに一定の限界があることを示唆する。胸部CT読影に熟練した放射線科医の読影では比較的高い正診率が得られたが、鑑別に困難な症例も多く、それらの症例では抗原との関わりにおける症状の変化や病理組織所見などが依然として鑑別に重要であろうと考えられる。

今回の検討において放射線科医は、小粒状影の過多、上または中肺野にも比較的多い病変分布を認める、等の以前から指摘されている特徴を用いて

CHP-UIP と IPF/UIP の診断を行っていたものと推定される。その方法での CHP-UIP の正診率は 78-80% と比較的高かったが、同時にそれのみでは IPF/UIP の正診率が 52-54% に留まり、比較的高率に CHP-UIP と誤診していた。

この原因として 2 つの理由が考えられる。まず、今回の検討では IPF/UIP を選ぶ際に病理組織学的な検討を伴うことを条件としたため、画像診断のみでは鑑別が難しかった IPF/UIP が多く含まれていた可能性がある。もう 1 つの理由は病変面積において nodular opacity が両群に差を認めないことである。近年の進歩により HRCT はより詳細な画像データを得られるようになり、以前は撮像できなかった細かな nodular opacity をも撮像できるようになっている。そのため IPF/UIP の症例においても肺野面積に影響を与えない程度の nodular opacity が観察され、これが CHP-UIP への誤診の原因になった可能性がある。

一方で多変量解析の結果からは、小粒状影の過多がやはり鑑別に有用との解釈が成り立つ。これらの結果からの推論として、小粒状影はそれ自体が小さな病変のため面積の差には影響を及ぼさないが、過多にみられる場合は CHP を示唆する所見になると考えられる。

## 結 論

CHP-UIP は IPF/UIP と画像の差異は少ないが、詳細な検討は診断に一定の役割を果たすと考えられる。小粒状影は過多に見られる場合には CHP-UIP を IPF/UIP と鑑別するのに有用な所見ではあるが、粒状影の量が少ない場合には依然として CHP-UIP と IPF/UIP をともに否定せず臨床的、病理学的に診断を検討するべきである。

## 謝 辞

今回の研究は、慢性過敏性肺炎部会、画像部会の共同プロジェクトとして企画されました。ご協力を頂いた皆様に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: Histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005;60:665-71.
- 2) Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012;61:1026-1035.
- 3) Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Use of CT in diagnosis. *AJR* 1992;159:957-960.
- 4) Lynch DA, Newell JD, Logan PM, et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR*. 1995;165:807-811.
- 5) Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: Sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;189:111-118.
- 6) Silva CI, Muller NL, Lynch DA et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246:288-297.
- 7) Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T. et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35:272-279.
- 8) 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.



# HRCTによるIPF診断とスコア化による予後の検証

小田 桂士 石本 裕士 迎 寛\*

## A. 研究目的

特発性肺線維症(IPF)は特発性間質性肺炎の中で最も頻度が高く、進行性の予後不良疾患である。平均予後は2-3年と短く(1-3)、悪性疾患と同程度であるにも関わらず、推奨される有効な治療薬は限られている。

一昨年ATS/ERS/JSR/ALATによる4学会合同のIPFにおける診断と管理に関するガイドラインが改訂された(4)。新ガイドラインではIPFの診断過程に変更があり、間質性肺炎を有しさらに原因不明である場合には、HRCTでUIP patternが認められる症例はIPFの診断ができるようになった。つまり、外科的肺生検(SLB)を行わなくともIPFの診断が可能となり、診断時の画像所見がより重視される形となった。

また、本ガイドラインではIPFのモニタリング方法として呼吸器症状の増加、肺機能の悪化、HRCTにおける線維化の進行などを挙げており、特に肺機能検査については、標準的なモニタリング方法として位置づけられている。しかし、実臨床では肺機能検査の際に、患者のコンディションによっては、咳嗽や低肺機能に伴う被験者の息こらえの限界が出現し、場合によっては検査結果の誤差が生じるなど正確な病状の把握や評価が難しいことがある。しかしその反面、HRCTは、近年の技術進歩により、検査時間も短く、鮮明な二次小葉単位の観察が可能となり、患者側のコンディションや努力に影響されことなく、客観的な評価に向いている。

今回、2011年のATS/ERS/JSR/ALATによる4学会合同のIPFにおける診断と管理に関するガイドラインを用いて、HRCTでIPF診断を行い、さらにスコアリングを用いることで、HRCTの所見とその後の経時的な変化がIPFの予後予測因子になり得るかに

ついて検討を行った。

## B. 研究方法

2005-2012年に産業医科大学病院および若松病院を受診し、HRCT所見からIPF診断が可能な症例を抽出した。また、さらに初診時、6ヵ月後、12ヵ月後にHRCTが施行されている患者44名を対象とし、後方視的にHRCT所見の経時的変化および予後について検討を行った。なお、本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得た。

IPF診断は2011年ATS/ERS/JSR/ALATによる4学会合同のIPFにおける診断と管理に関するガイドラインに基づいて行われた。possible UIP patternと診断された症例や、明らかな抗原曝露を認め過敏性肺臓炎を疑うような症例は除外した。

HRCTの画像評価は、少なくとも3名の呼吸器内科医によって行われた。また、ガイドラインに記載されているUIP patternの所見のうち、reticular abnormality, traction bronchiectasis, honeycombingの所見について、上肺野(気管分岐部上)、中肺野(上肺野と下肺野の間)、下肺野(下肺静脈より下)の左右各々3ヶ所、合計6ヶ所について、全肺野に占める各陰影の割合を5%刻みで目視による評価を行った。なお、最終評価は6ヶ所および3名の評価者の平均値を使用した。

スコアリングについては、線維化の進行による点数の重み付けが行われるようにFigure 1で示す式を用いて症例毎に算出した。スコアリングは初診時以外に6ヵ月後、12ヵ月後についても同様に行い、経時的な変化について比較を行った。さらに、12ヵ月後に一定以上のスコア上昇がみられた群と

$$\begin{aligned} \text{HCRT score} &= \text{average area of normal} \times 1 \\ &+ \text{average area of reticular abnormality} \times 2 \\ &+ \text{average area of traction bronchiectasis} \times 3 \\ &+ \text{average area of honeycombing} \times 4 \end{aligned}$$

Figure 1. HRCT検査におけるスコアリングの計算式

産業医科大学 呼吸器内科学

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1. 本研究における患者背景

Patient, No	44
Sex, male/female, No	32/12
Age, year, mean±SD	61.8±9.1
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean±SD	22.8±3.5
Smoker (current/former/never)	9/21/14
PaO <sub>2</sub> , Torr, mean±SD	85.6±12.2
SpO <sub>2</sub> , %, mean±SD	96.5±1.47
FVC, L, mean±SD	2.26±0.86
%FVC, %, mean±SD	72.5±23.6
FEV1.0%, %, mean±SD	83.8±9.60
DLCO, L/min, mean±SD	9.77±2.56
%DLCO, %, mean±SD	60.7±19.4
KL-6, U/ml, mean±SD	1459±1101
SP-D, ng/ml, mean±SD	308.2±215.7
LDH, IU/L, mean±SD	233.4±41.23
Hugh-Jones classification, mean±SD	2.27±0.85

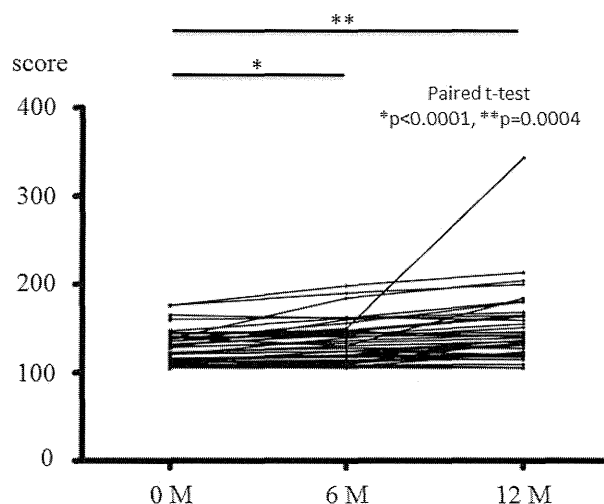


Figure 3. スコアの経時的変化

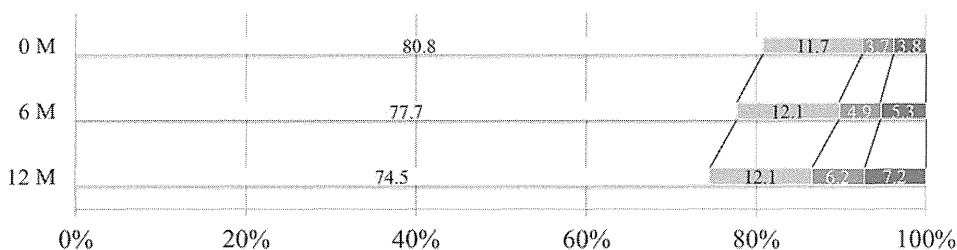


Figure 2. 初診時, 6 ヶ月後, 12 ヶ月後における各陰影の経時的変化

上昇がみられなかった群の群間比較を行うことで、画像上の線維化の進行がしやすい群の背景因子について検討を行った。さらに最後に、スコア上昇による予後の違いを確かめるべく、progression free survival(PFS)について検討を行った。なお、5%以上の%FVC低下(5)は増悪と定義した。

### C. 研究結果

本研究における患者背景を Table 1 に示す。性別は男性32名, 女性12名, 平均年齢は61.8±9.1歳であった。肺機能検査は%FVC 72.5±23.6%, FEV1.0% 83.8±9.6%, %DLCO 60.7±2.56%であった。

各陰影の全肺野に占める割合の経時的な変化について Figure 2 に示す。正常部分(normal)については80.8%, 77.7%, 74.5%(初診時, 6 ヶ月後, 12 ヶ月後)と経時的に陰影の割合は減少し, reticular abnormality については11.7%, 12.1% 12.1%と大きな変化はなく,

traction bronchiectasis は3.7%, 4.9%, 6.2%, honeycombing は3.8%, 5.3%, 7.2%とそれぞれ増加した。

初診時, 6 ヶ月後, 12 ヶ月後のスコアを Figure 3 に示す。初診時と比較して6 ヶ月後では8 point 上昇 (paired t-test: p<0.0001), 12 ヶ月後には20 point 上昇 (paired t-test: p=0.0004) し, 初診時と比較して有意な上昇を認めた。

12 ヶ月後のスコアが初診時と比較して20 point 以上の上昇がみられた群の背景因子を確認したところ, 年齢 (p=0.0305) が高いこと, 肺機能が低下している症例 (FVC:p=0.0381, %FVC:p=0.0137), 初診時のスコア (p=0.0007) が高い症例において12 ヶ月後のスコアが上昇する傾向を認めた (Table 2)。さらに, 初診時と比較して20 point 以上の上昇がみられる群においては予後不良であった (p=0.019)(Figure 4)。

Table 2. 12ヵ月後におけるスコア上昇の有無による背景因子の比較

	$\Delta$ score < 20	$\Delta$ score $\geq$ 20	p-value
Patient, No	28	16	
Sex, male/female, No	22/6	10/6	
Age, year, mean	61.8	71	0.0305
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean	23.25	21.95	0.2776
PaO <sub>2</sub> , Torr, mean	87.7	82	0.1753
SpO <sub>2</sub> , %, mean	96.6	96.3	0.4877
FVC, L, mean	2.48	1.88	0.0381
%FVC, %, mean	79.9	59.6	0.0137
FEV1.0%, %, mean	83.3	84.7	0.2125
DLCO, ml/min/mmHg, mean	10.2	9.1	0.3072
%DLCO, %, mean	64.8	53.4	0.1382
KL-6, U/ml, mean	1269	1791	0.11
SP-D, ng/ml, mean	313	299	0.4995
Score at the initial visit, mean	139.9	123.3	0.0007
LDH, IU/L, mean	230	239	0.5499
Hugh-Jones classification	2.1	2.6	0.1016

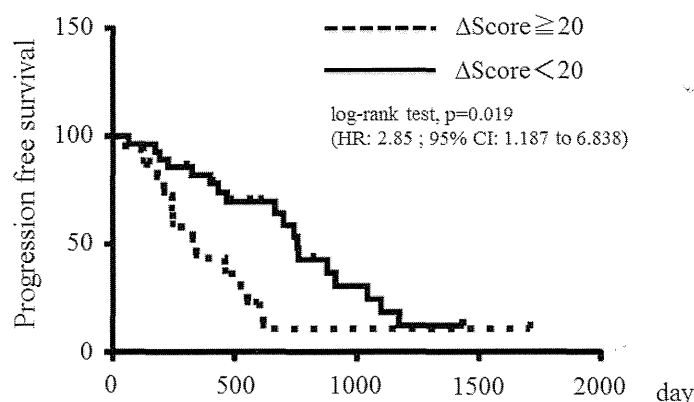


Figure 4. スコア上昇の有無による生存曲線の比較

#### D. 考察

本研究では2011年ATS/ERS/JSR/ALATによる4学会合同のIPFにおける診断と管理に関するガイドラインに従い、HRCTで診断を行ったIPF症例の経時的な画像変化およびスコアリングによる予後予測の検討を行った。

初診時および6ヵ月後、12ヵ月後のUIP patternとされる陰影は、時間経過とともに正常肺の領域は徐々に減少する一方で、traction bronchiectasisやhoneycombingの領域は増加した。これは、本疾患の線維化の進行を示唆する結果と思われるが、興味深

いことに、reticular abnormalityの領域については各時点においても、増減することなく、ほぼ一定の割合存在した。今回の検討においては、SLBを用いた検討を行っていないため、詳細は不明であるが、reticular abnormalityがhoneycombingの前駆病変として存在することもあり、IPFの経過で常にその陰影が一定割合存在していることは、本疾患が進行性の線維化疾患であることを示唆している。

また、本研究では予後予測の検討として、スコアリングを使用した。本邦では先行研究でIchikado(6)らやFujimoto(7)らが、それぞれARDS及びIPFの急性増悪時の診断の際に、スコアリングを用いて予後

予測の検討を行っており、びまん性肺胞障害(DAD)を呈する病態において初診時のスコアリングが予後予測に有用であることを示している。本研究ではIPFの初診時から12ヵ月にわたる経時的なHRCTのスコアを算出することで予後予測を行っており、慢性期の病態でも同様にスコアリングが有用であることを初めて報告した。

さらに、今回の検討では初診時と12ヵ月後のスコアの差の平均値(20 point)を用いてPFSに違いがあることを示したが、一方で初診時と6ヵ月後のスコアの差の平均値(8 point)を用いた同様の解析では、PFSに違いは見られなかった。これは、HRCTでの予後予測は、IPFの病勢を把握するためのモニタリング方法として、初診時から1年程度の期間が必要であることを示唆している。しかし一方でTaniguchiらはピルフェニドン治療を行ったIPF患者を対象に肺機能検査の検討を行っており、%FVCの3ヵ月間の変化率が予後予測因子として重要であることを報告(5)している。つまり、本研究の結果を踏まえると、短期間でのIPFのモニタリング方法としては画像所見よりも肺機能検査の方が有用である可能性がある。しかし、患者努力の影響の少ない客観的な評価としてのHRCTは、特に肺癌合併の精査としても重要であり、さらに今後ガイドラインの改訂によってHRCTによるIPF診断が増加することも予想されることからHRCTの所見がIPFの予後予測が可能であることは非常に重要であると考えられた。

## 参考文献

- 1) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203
- 2) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Paine R, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ: Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275-283
- 3) Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID, Society FASotRCotBT: British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax* 2007;62:62-66
- 4) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ, Fibrosis AEJACoIP: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824
- 5) Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T, Japan PCSGi: The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011;12:93
- 6) 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
- 7) 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. *Eur Radiol* 2012;22:83-92