

筋炎関連間質性肺疾患における HRCT の予後予測能

半田 知宏¹ 相原 顕作² 池添 浩平² 谷澤 公伸² 渡辺 創²
三嶋 理晃^{2*} 中嶋 蘭³ 細野 祐司³ 三森 経世³ 久保 武⁴
田口 善夫^{5*} 八田 和大⁶ 小賀 徹⁷ 陳 和夫⁷

背景と目的：多発性筋炎および皮膚筋炎関連間質性肺疾患(PM/DM-ILD)において、HRCTの予後予測能を評価した。

方法：京都大学医学部附属病院または天理よろづ相談所病院において、2005年1月～2011年4月に新たにPM/DM-ILDと診断された51症例を後方視的に検討した。HRCTパターンおよび他の臨床指標が90日以内の死亡および全死亡に与える影響を解析した。

結果：51症例(PM11例, DM40例)のうち、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンが21例(41%)、下肺優位の網状影パターンが23例(45%)、ランダムなすりガラス影パターンが4例(8%)に見られた。21例(42%)が抗CADM-140抗体陽性であった。90日以内の死亡に関する多変量解析では下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターン(オッズ比23.1; P = 0.02)、抗CADM-140抗体陽性(オッズ比14.1; P = 0.03)が独立した予測因子であった。このHRCTパターンは抗CADM-140抗体陽性患者においても90日以内の死亡と有意に関連した。下肺有意のコンソリデーション/すりガラス影パターンは単変量解析では全死亡とも関連したが、多変量解析では抗CADM-140抗体陽性のみが全死亡の独立した決定因子であった。

結論：診断時のHRCTパターンは抗CADM-140抗体とともにPM/DM-ILD患者の予後予測に有用である。

¹ 京都大学医学部附属病院リハビリテーション部,
呼吸器内科

² 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

³ 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科

⁴ 京都大学大学院医学研究科放射線診断学

⁵ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

⁶ 天理よろづ相談所病院総合診療教育部

⁷ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

はじめに

多発性筋炎 (polymyositis, PM) および皮膚筋炎 (dermatomyositis, DM) は筋, 皮膚, 肺に病変を生じうる自己免疫性疾患である [1]. 間質性肺疾患 (interstitial lung disease, ILD) は, PM/DM 患者において有意な予後因子であるが [2], PM/DM 関連ILD (PM/DM-ILD) の経過はさまざまである. PM/DM-ILD は急性型と慢性型に分類可能である. 急性型ILD はしばしば急速に進行し致死的である [3]. ゆえに, PM/DM-ILD 患者の管理においては, 個々の症例の転帰を予測し, 診断時に緊急性の高い高リスクの症例を同定することが不可欠である.

PM/DM-ILD における治療前の予後因子は, 臨床的および血清学的評価を通じて探索されてきた. 臨床的な amyopathic dermatomyositis (C-ADM) は筋病変がほとんどまたは全く見られないDMの一亜型であり, 日本人において予後不良であることが報告されてきた [4]. PM/DM はまた, 血清中のPM/DM に特異的な自己抗体, すなわち筋炎関連自己抗体 (myositis-specific antibodies, MSAs) [5] を特徴とする. MSAs のうち, 抗CADM-140抗体は高い致死率と関連し, この抗体の陽性者は抗aminoacyl-tRNA synthetase (ARS) 抗体 (抗ARS抗体) 陽性者に比べて予後不良と報告されている [7].

最近になってわれわれは診断時の高解像度CT (high-resolution computed tomography, HRCT) パターンが抗CADM-140抗体陽性例と陰性例で有意に異なることを報告した [8]. 抗CADM-140抗体が生命予後に有意に関連することから [6, 7], われわれはHRCTパターンがPM/DM-ILD患者の予後に関連すると推測した. さらにHRCTにおける病変の広がりには特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) [9], 線維化主体の特発性間質性肺炎 (idiopathic fibrotic interstitial pneumonia) [9], 強皮症関連ILD (scleroderma-associated ILD, SSc-ILD) [10] といった他のILDにおいて, 予後因子と報告されている. こうした知見から, 診断時のHRCT評価はPM/DM-ILDの予後予測に有用であるとの仮説を立てた.

しかるに, 本研究の目的は, PM/DM-ILD において診断時のHRCTでの画像パターンと病変の広がり が予後因子となるのか, 解明することである. われわれは後方視的研究ながら既報の研究コホートを拡

大し, 予後予測におけるHRCT評価の有用性を明らかにしようとした.

方 法

対象患者

研究対象は2005年1月～2011年4月に京都大学医学部附属病院または天理よろづ相談所病院で新たに診断されたPM/DM-ILDの患者51名である. PMおよびDMの診断にはBohan and Peterの診断基準を用い [11], ILDの有無はHRCTを用いて診断した. 診断時において, 患者がDMに特徴的な皮疹を有しながら筋炎徴候がほとんどまたは全く見られず, かつ血清クレアチニンキナーゼ (creatinine kinase, CK) 値が300 IU/L未満のときに, C-ADMと診断した [6]. 活動性のある腫瘍性病変, 他の結合織疾患を有する場合, 紹介前にステロイド全身投与または免疫抑制剤による治療歴のある場合は除外した. 51名のPM/DM-ILD患者のうち, 25名はわれわれの既報にも含まれていた [8]. 本研究は京都大学医学部附属病院ならびに天理よろづ相談所病院の倫理委員会に承認された.

臨床評価

臨床情報は診療録から後方視的に収集した. 診断後90日以内の死亡率と全生存率をそれぞれ短期予後および長期予後として評価した. 全患者は治療に先立って2名以上のリウマチ科医による評価を受け, 初回受診時に血液検査を行われた. 全患者はまた標準化された呼吸機能検査を施行され [12], 公刊された日本人成人向けの予測式を用いて各指標に対する予想値を計算した [13].

MSAの測定

免疫抑制療法に先立ち, 初診時に全患者から血清検体を得た. MSAの有無は, 既報に述べたとおり, 抗CADM-140抗体, 抗p155/140抗体, 抗Mi2抗体および抗Ku抗体に関しては蛋白免疫沈降法 (protein-immunoprecipitation, Protein-IPP), 抗ARS抗体 (抗Jo-1抗体, 抗PL7抗体, 抗EJ抗体, 抗OJ抗体, 抗PL12抗体, 抗KS抗体) および抗signal recognition particle (SRP) 抗体に関してはRNA免疫沈降法 (RNA-immunoprecipitation, RNA-IPP) を用いて測定した [6, 14].

HRCTによる評価

全患者は治療に先立ち胸部HRCT撮影を施行され、3名の独立した観察者が臨床情報を知らされずにHRCT画像を閲覧し、観察者間の不一致は合議によって解決した。

全51症例は既報に述べたとおりHRCTパターンによって分類した[8]。各症例のHRCTパターンは主たるCT所見とその頭尾方向および体軸方向の分布によって決められた。主たるCT所見はすりガラス影(ground glass attenuation, GGA)、コンソリデーションまたは網状影(小葉内網状影、小葉間隔壁肥厚、非隔壁性線状板状影)から選び、頭尾方向の分布は上肺野優位、下肺野優位、びまん性、ランダムな分布から選んだ。上肺野優位の分布は下肺静脈よりも上に主たる所見が優位と定義し、下肺野優位の分布は下肺静脈よりも下に所見が優位と定義した。主たる所見が全般に広がることをびまん性と定義し、分布パターンが明らかでないときはランダムな分布と定義した。体軸方向の分布は主たる所見が気管支や血管に沿うときは気管支血管周囲優位、外側1/3に見られるときは末梢優位、全般に広がるときはびまん性、分布パターンが明らかでないときはランダムな分布とした。

HRCTスコア化

各症例でのHRCTにおけるILDに特徴的な異常所見は強皮症におけるGohのスコアリング・システムにしたがってスコア化した[10]。簡潔に述べれば、肺胞性病変(すりガラス影、コンソリデーション)、線維化性病変(網状影)および全異常影を次の5スライスの各々において5%刻みでスコア化した：大血管起始部、気管分岐部、肺静脈還流部、肺静脈還流部と右横隔膜直上の中間位および右横隔膜直上。異常影の肺野全体での広がり各スライスでのスコアの平均値として求めた。2名の独立した観察者が臨床情報を知らされずにHRCT画像を閲覧し、観察者間の不一致は合議によって解決した。

統計解析

統計解析はJMP® version 9.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いて行った。すべての定量的な変数は標準偏差を用いて表記し、 $P < 0.05$ を統計学的に有意と見なした。

群間比較はFisherの正確検定、Mann-WhitneyのU検定またはKruskal-Wallis検定を用いて行った。生

存曲線はKaplan-Meier法を用いて描き、log-rank検定によって群間比較を行った。単変量および多変量のロジスティック回帰分析を行って診断90日後の死亡率を予想しうる変数を決定した。同時に診断時の各変数の予後予測能を検討するために生存分析も行った。Coxの比例ハザード・モデルを用いて多変量および多変量解析を行った。多変量解析では先行する単変量解析で予後不良と有意に関連した変数のみを解析モデルに加えた。

結 果

診断時の臨床像

対象患者の属性、臨床所見および血液検査の結果は図1にまとめた。51名の患者のうち、PMが11名(22%)、DMが40名(78%)であった。C-ADMは18名(DM患者の45%)であった。PM1名、DM20名(全患者の41%)が抗CADM-140抗体陽性、DM1名が抗p155/p140抗体陽性、PM7名、DM13名(全患者の39%)が抗ARS抗体陽性(抗Jo-1抗体9名、抗PL7抗体4名、抗EJ抗体3名、抗OJ抗体2名、抗PL12抗体1名、特定困難1名)であった。抗SRP抗体、抗Mi2抗体および抗Ku抗体陽性の患者はいなかった。MSA陽性患者においてこれらのMSAはすべて相互に排他的であった。

HRCT評価とスコア化

HRCT画像を閲覧して、各症例は既報に示した3つのHRCTパターンのいずれかに分類された。3つのHRCTパターンとは、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターン(lower consolidation/ground-glass attenuation (GGA) pattern, 下肺末梢または気管支血管束周囲のコンソリデーションまたはすりガラス影が主所見)、下肺優位の網状影パターン(lower reticulation pattern, 下肺末梢または気管支血管束周囲の網状影が主所見)、ランダムなすりガラス影パターン(random GGA pattern, ランダムな末梢のすりガラス影が主所見)であり、これらのいずれにもあてはまらない症例は「その他(others)」に分類した[8]。下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは胸膜直下または気管支炎血管束周囲に分布する非区域性のコンソリデーションまたはすりガラス影が特徴である。下肺優位の網状影パターンはしばしば胸膜直下をスペアしながら均一な

Table 1. Characteristics of study participants at diagnosis (n = 51).

	Values	Range
Age, years	54.6 ± 11.3	(29 - 79)
Male	17 (33%)	
PM/DM	11/40 (22.6/78.4%)	
C-ADM	18 (35%)	
MRC [1-5]	2.7 ± 1.1	(1 - 5)
Fever ≥38.0°C	19 (37%)	
CK, IU/L (Normal, 35-141)	1333.7 ± 2488.1	(16 - 12466)
Aldolase, IU/L (Normal, 2.7-5.9)	22.9 ± 33.3	(3.7 - 153.6)
Ferritin, ng/mL	549.3 ± 1051.1	(6.5 - 7002)
Anti-CADM-140 antibody	21 (41%)	
Anti-ARS antibodies	20 (39%)	
%FVC, %	86.7 ± 17.0	(54.1 - 115.4)
%DLCO, %	57.4 ± 17.2	(30.1 - 103.0)
HRCT pattern		
Lower consolidation/GGA pattern	21 (41%)	
Lower reticulation pattern	23 (45%)	
Random GGA pattern	4 (8%)	
Other [‡]	3 (6%)	
HRCT scores		
Alveolar abnormalities, % [0-100]	9.5 ± 13.6	(0 - 86)
Fibrotic abnormalities, % [0-100]	5.5 ± 5.8	(0 - 30)
Total abnormalities, % [0-100]	12.4 ± 14.4	(1 - 86)
Treatment		
Corticosteroid	51 (100%)	
Immunosuppressive agents	40 (78%)	
Cyclosporin A	34 (67%)	
Dead/alive	17/34 (33%/67%)	
90-day mortality	11 (22%)	

Values are presented as means ± standard deviation or number (percentage).

The numbers in square brackets represent the theoretical score range.

Abbreviations: PM, polymyositis; DM, dermatomyositis; C-ADM, clinically amyopathic dermatomyositis; MRC, Medical Research Council dyspnea scale; ARS, aminoacyl-tRNA synthetase; %FVC, percentage of the predicted forced vital capacity; %DLCO, percentage of the predicted diffusion capacity for carbon monoxide; HRCT, high-resolution computed tomography; GGA, ground-glass attenuation

分布を示す。ランダムなすりガラス影パターンでは、小すりガラス影がコンソリデーションを伴わずに散在性に見られる。下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは21例(41%)、下肺優位の網状パターンは23例(45%)、ランダムなすりガラス影パターンは4例(8%)、その他が3例(6%)であった。その他は頭尾方向および体軸方向にびまん性に分布するすりガラス影が1例、上肺優位の体軸方向はびまん性に分布するすりガラス影が1例、頭尾方向および体軸方向にびまん性に分布する網状影が1例で

あった。肺胞性病変、線維化性病変、全異常影の広がりTable 1に示した。

治療と転帰

全患者はコルチコステロイド療法を受け、40名(78%)が免疫抑制剤、おもにcyclosporine A(67%)を投与された。診断からの観察期間の中央値は714日(範囲:26-2418)であった。生存者はすべて90日以上観察されていた。17名の死亡例の特徴をTable 2にまとめた。PM1名、DM10名が診断後90日以内に死亡した。90日死亡率は22%(11/51)であり、90

Table 2. Clinical features of non-survivors.

No.	Age, years/ gender	Diagnosis	Fever*	Ferritin, ng/mL	Anti- CADM-140	HRCT pattern	Treatment	Duration [§] , days	Cause of death
1	69/F	DM	-	1919	+	LR	CS, CsA, IVCY	26	Progressive ILD
2	66/F	C-ADM	+	169	+	LC/G	CS, CsA, IVCY	34	Progressive ILD
3	55/M	C-ADM	-	271	-	LC/G	CS, CsA, IVCY, PE	36	Progressive ILD
4	62/M	PM	-	1976	+	LC/G	CS, CsA, IVCY, FK506, PMX	38	Progressive ILD
5	44/M	DM	+	7002	+	LC/G	CS, CsA, IVCY, FK506, PE, IVIG, PMX, LCAP	41	Progressive ILD
6	40/F	C-ADM	+	175	+	LC/G	CS, CsA, IVCY, PMX	43	Progressive ILD
7	59/F	C-ADM	+	650	+	LC/G	CS, CsA, IVCY, FK506, PE	47	Progressive ILD
8	45/F	C-ADM	+	381	+	LC/G	CS, CsA, IVCY	52	Progressive ILD
9	60/M	C-ADM	+	488	+	LC/G	CS, CsA, IVCY, PE, IVIG	64	Progressive ILD
10	50/F	DM	-	698	+	LC/G	CS, CsA, IVCY, IVIG, PMX, Infliximab	74	Progressive ILD
11	51/M	C-ADM	+	1020	+	LC/G	CS, CsA, IVCY	87	Progressive ILD
12	64/F	DM	+	439	+	RG	CS, CsA	92	PCP and sepsis
13	71/M	DM	-	322	-	LR	CS, CsA	113	PCP
14	70/F	DM	+	177	+	Other	CS, CsA	122	Progressive ILD
15	64/F	C-ADM	+	438	+	RG	CS, CsA, Pirfenidone	133	AE
16	60/M	DM	-	848	-	LR	CS, CsA	1151	DAH
17	68/M	PM	-	244	-	LR	CS, CsA, IVCY, FK506, Azathioprine	1614	Sudden death

*≥38.0°C

[§]The follow-up period from the diagnosis

Abbreviations: MSA, myositis-specific antibody; HRCT, high-resolution computed tomography; M, male; F, female; DM, dermatomyositis; C-ADM, clinically amyopathic dermatomyositis; PM, polymyositis; anti-CADM-140, anti-CADM-140 antibody; LR, lower reticulation pattern; LC/G, lower consolidation/ground-glass attenuation pattern; CS, corticosteroid; CsA, cyclosporine A; IVCY, intravenous cyclophosphamide; PE, plasma exchange; FK506, tacrolimus; PMX, Direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column; IVIG, intravenous immunoglobulin; LCAP, leukocytapheresis; ILD, interstitial lung disease; PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; AE, acute exacerbation; DAH, diffuse alveolar hemorrhage

日以内の死亡はすべて、進行性のILDによるものであった。PM2名、DM15名が観察期間中に死亡した。死亡の原因は12名が進行性のILD、1名がニューモシスチス肺炎、1名がニューモシスチス肺炎および敗血症、1名が感染症を伴わないILD急性増悪、1名が慢性呼吸不全後の肺胞出血、1名が突然死であった。

90日死亡の規定因子

90日死亡に関するロジスティック回帰分析の結果をTable 3に示した。単変量解析でC-ADM, 発熱(≥38.0°C), 血清ferritin >500 ng/mL, 抗CADM-140抗体陽性, 下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンが90日死亡と関連した。呼吸困難, 生理学的な指標および肺胞性病変, 線維化性病変または全異常影の広がりとは90日死亡と関連しなかつ

た。多変量解析では下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンと抗CADM-140抗体陽性が90日死亡の有意かつ独立した予測因子であったが、C-ADM, 発熱, 血清ferritin >500 ng/mLは予後因子にならなかった。

全期間の生存解析

生存解析の結果はTable 4に示した。発熱, 血清ferritin >500 ng/mL, 抗CADM-140抗体陽性および下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンが予後不良と関連した(Fig. 1a)。呼吸困難, 生理学的な指標および肺胞性病変, 線維化性病変または全異常影の広がりとは全期間の生存と関連しなかつた。多変量解析では抗CADM-140抗体陽性のみが全期間の死亡に関する独立した予測因子であった。

Table 3. Logistic regression analysis for 90-day mortality

	Odds ratio	95% CI	P value
<i>Univariate</i>			
C-ADM	4.61	(1.17 – 20.7)	0.03
MRC	0.91	(0.50 – 1.69)	0.75
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	4.08	(1.04 – 18.2)	0.04
Ferritin >500 ng/mL	6.80	(1.60 – 31.6)	0.01
Anti-CADM-140 antibody	26.4	(4.32 – 513.5)	<0.01
%FVC	0.97	(0.92 – 1.01)	0.14
%DLCO	0.97	(0.91 – 1.02)	0.27
Lower consolidation/GGA pattern	26.4	(4.32 – 513.5)	<0.01
Alveolar abnormalities extent	1.00	(0.93 – 1.04)	0.90
Fibrotic abnormalities extent	1.05	(0.94 – 1.17)	0.34
Total abnormalities extent	1.00	(0.94 – 1.04)	0.90
<i>Multivariate</i>			
C-ADM	0.63	(0.02 – 22.6)	0.78
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	2.08	(0.28 – 18.4)	0.48
Ferritin >500 ng/mL	2.73	(0.24 – 67.0)	0.43
Anti-CADM-140 antibody	14.1	(1.28 – 505.8)	0.03
Lower consolidation/GGA pattern	23.1	(1.71 – 1112.5)	0.02

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; C-ADM, clinically amyopathic dermatomyositis; MRC, Medical Research Council dyspnea scale; %FVC, percentage of the predicted forced vital capacity; %DLCO, percentage of the predicted diffusion capacity for carbon monoxide; GGA, ground-glass attenuation.

Table 4. Overall survival analysis

	Hazard ratio	95% CI	P value
<i>Univariate</i>			
C-ADM	1.88	(0.70 – 4.92)	0.20
MRC	1.06	(0.14 – 6.32)	0.95
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	2.86	(1.09 – 7.90)	0.03
Ferritin >500 ng/mL	3.22	(1.16 – 8.47)	0.03
Anti-CADM-140 antibody	7.47	(4.32 – 513.5)	<0.01
%FVC	0.99	(0.96 – 1.02)	0.38
%DLCO	0.97	(0.94 – 1.01)	0.13
Lower consolidation/GGA pattern	3.01	(1.14 – 8.36)	0.03
Random GGA pattern	1.28	(0.20 – 4.59)	0.75
Alveolar abnormalities extent	0.99	(0.94 – 1.02)	0.69
Fibrotic abnormalities extent	1.04	(0.97 – 1.10)	0.27
Total abnormalities extent	0.99	(0.95 – 1.02)	0.69
<i>Multivariate</i>			
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	1.59	(0.51 – 5.03)	0.59
Ferritin >500 ng/mL	1.37	(0.44 – 4.17)	0.58
Anti-CADM-140 antibody	4.97	(1.55 – 19.3)	0.01
Lower consolidation/GGA pattern	1.88	(0.65 – 5.62)	0.24

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; C-ADM, clinically amyopathic dermatomyositis; MRC, Medical Research Council dyspnea scale; %FVC, percentage of the predicted forced vital capacity; %DLCO, percentage of the predicted diffusion capacity for carbon monoxide; GGA, ground-glass attenuation.

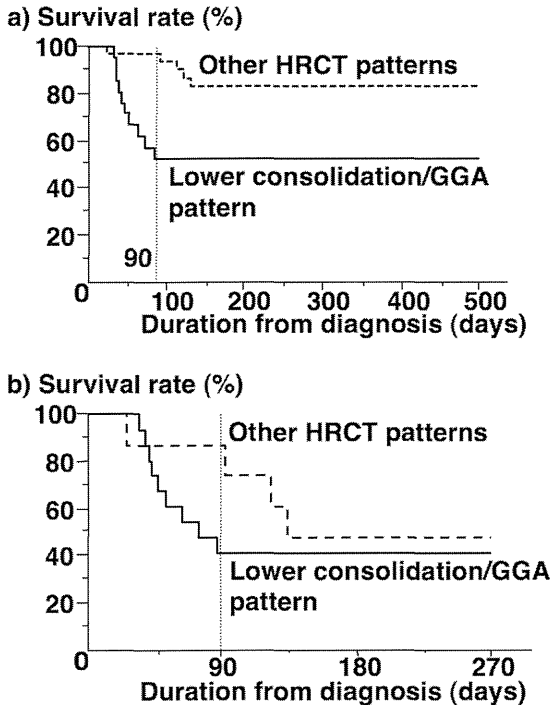


Figure 1. Comparison of survival between patients with the lower consolidation/ ground-glass attenuation (GGA) pattern and those with other HRCT patterns.

- a) Among all patients ($n = 51$), the prognosis of patients with the lower consolidation/ ground-glass attenuation (GGA) pattern was significantly worse, compared to those with other HRCT patterns (log-rank test: $P = 0.02$).
- b) In anti-CADM-140-positive patients ($n = 21$), the prognosis of patients with the lower consolidation/ ground-glass attenuation (GGA) pattern was not significantly different from those with other HRCT patterns (log-rank test: $P = 0.46$), although 90-day mortality was significantly higher in those with the lower consolidation/ ground-glass attenuation (GGA) pattern ($P = 0.04$).

抗CADM-140抗体と下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンの関係

抗CADM-140抗体陽性例は下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンの患者において (14/21; 67%), このパターンを呈さない患者 (7/30; 23%, $P < 0.01$) よりも有意に多かった。抗CADM-140抗体陽性患者では、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンを有する患者の死亡率 (9/14; 64%) が、このパターンを有さない患者 (1/7; 14%, $P = 0.04$) よりも有意に高かった。しかし全期間の生存はこのパターンを有する患者と有さない患者で有意な差がなかった (log-rank検定, $P = 0.46$) (Fig. 1b).

考 察

われわれは下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンがPM/DM-ILDにおいて、抗CADM-140抗体と同様に短期予後の有意な規定因子であることを示した。下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは抗CADM-140抗体陽性患者においても短期死亡率と相関した。

診断時の臨床的、画像的、生理学的指標のうち、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンと抗CADM-140抗体陽性が90日死亡率のもっとも強力な予測因子であった。下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは器質性肺炎 (organized pneumonia, OP)[15, 16], またはびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage, DAD) を表しているであろうが [15-20], 他の病理パターンが含まれる可能性もある [20]. OPまたはDADパターンを有するPM/DM-ILDは急速に進行する呼吸不全を合併し、しばしば致命的な転帰をたどる [21-25]. 下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンを有する患者の高い短期死亡率は、このHRCTパターンがこうした最も劇症型のPM/DM-ILDを含むことを強く示唆している。

注目すべきは下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンが急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP)[15, 17, 18], 急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)[19] やIPFの急性増悪 [26] に特徴的なHRCT画像とは異なることである。AIPやARDSではコンソリデーションとすりガラス影はよりびまん性に分布する [15, 17-19]. IPFの急性増悪では線維化性の変化に新たな肺胞性異常影が重なり、結果として全体の異常影はより広範である [26]. 以前に定義したように、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンの主たる異常所見はおもに下肺野の末梢または気管支血管周囲の部位に分布する [8]. びまん性のコンソリデーション/すりガラス影パターンを下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンとは別に定義したが、51名の患者のうちわずか2名 (4%) にしか見られなかった。さらに、生理学的な障害やHRCTでの病変の広がりとは短期または長期の死亡率とは相関しなかった。こうした結果は、PM/DM-ILD患者の死亡率は診断時の重症度では説明できな

いことを示している。むしろ、初期治療に対する不応性が短期死亡の原因と思われる。実際、90日以内の死亡はすべて進行性のILDによるものであるが、診断時の病変分布はびまん性ではなかった。

われわれの既報や本研究では、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは抗CADM-140抗体陽性と有意に相関していた[8]。抗CADM-140抗体はPM/DM-ILDにおいて予後不良と関連することが報告されているので[6, 7]、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンを有する患者の短期死亡率が高いことは、抗CADM-140抗体陽性例が多いことを反映しているかもしれない。他方、多変量解析の結果、下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは抗CADM-140抗体とは独立に90日死亡の有意な予測因子であった。実際のところ、このHRCTパターンは抗CADM-140抗体陽性患者においても90日死亡と関連し、予後予測にあたって追加的な価値のあることを示唆していた。

下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンは単変量解析で全生存率とも関連した。しかし、多変量解析では抗CADM-140抗体のみが長期死亡の独立した予測因子であった。この結果は下肺優位のコンソリデーション/すりガラス影パターンを有した死亡例がすべて診断後90日以内に死亡したにも関わらず、他のHRCTパターンを有した抗CADM-140抗体陽性患者が診断後90日を過ぎてから死亡したためかもしれない。他方、長期転帰は感染症や急性増悪といったさまざまな合併症に影響を受ける[27, 28]。本研究における死亡例のおよそ2/3(11/17例)が初期90日以内に死亡しているので、こうした晩発性の合併症の危険因子を解明したり、長期予後を取り上げたりするには観察期間が不十分であるかもしれない。

HRCTパターンとは対照的に、HRCTでの病変の広がりやPM/DM-ILDにおいて予後因子としての有用性はなかった。本研究の結果はIPF[9]やSSc-ILD[10]とは対照的であった。IPFにおいては、HRCTによるvisual scoreの予後予測能は確立されており[9]、重症度評価に用いられている[29, 30]。SSc-ILDにおいてはHRCTにおける病変の広がりが死亡率の有意な予測因子と報告されている[10]。こうしたPM/DM-ILDと他のILDの違いは、PM/DM-

ILDがIPFやSSc-ILDよりもより雑多な病像を有するためかもしれない。PM/DM-ILDの多彩さは臨床経過[20, 24]、亜型[4, 31]およびHRCTパターン[8, 20]の観点から報告されてきた。異なるHRCTパターンを呈するPM/DM-ILD患者に単一のHRCTスコアリング・システムを当てはめることは難しいかもしれない。

PM/DM-ILDの表現型は異なる人種によって異なる可能性がある。C-ADMはDMの特徴的な亜型であり、日本人では予後不良とされているが[4, 22, 24]、Cottinらは西洋人での良好な予後を報告している[31]。C-ADMの頻度も西洋人に比べて日本人で高いかもしれない[4, 24, 31]。さらに、抗CADM-140抗体例のほとんどがアジア人で報告されてきた[6-8, 32]。しかるに、HRCTパターンが生存に与える影響やHRCTパターンとMSAプロフィールの関係も異なる人種間で異なる可能性がある。HRCTパターンや抗CADM-140抗体の臨床的意義を明らかにするためには、異なる人種間でのさらなる比較研究が望ましい。

本研究の限界を呈示する必要がある。第一にすべての患者はコルチコステロイドを投与され、大半の患者が免疫抑制剤を追加されているものの、一律した治療を受けている訳ではない。第二に患者コホートが少数であるために、抗CADM-140抗体陽性群において多変量解析やHRCTパターンと他の指標との比較ができなかった。抗CADM-140抗体陽性例の予後が不良であることを考えると、このサブグループにおけるHRCTパターンも含めた予後因子は、今後の研究でさらに取り上げる必要がある。第三に本研究では画像と病理所見の関連は確認されていないが、一方でPM/DM-ILDまたは膠原病関連ILDの臨床において病理診断の意義は明らかになっていない[33, 34]。

こうした限界はあるが、われわれは診断時のHRCTパターンがPM/DM-ILDの予後に関して、抗CADM-140抗体とともに有用な情報を与えることを明らかにした。HRCTによる評価は診断時に最も劇症型のPM/DM-ILDを同定するのに有用である。抗CADM-140抗体陽性例におけるHRCTパターンや他の臨床指標の予後因子としての意義を解明するには、より多人数でのさらなる研究が必要である。

参考文献

- 1) Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 701-706.
- 2) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
- 3) Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, Colby TV. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med* 2007; 101: 1761-1769.
- 4) Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, Hara S, Kakugawa T, Nakayama S, Ishimatsu Y, Kawakami A, Eguchi K, Kohno S. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009; 136: 1341-1347.
- 5) Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 607-612.
- 6) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 433-440.
- 7) Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, Masuda I, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1713-1719.
- 8) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med* 2011; 105: 1380-1387.
- 9) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, 3rd, Paine R, Flint A, Lynch JP, 3rd, Martinez FJ. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 275-283.
- 10) Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-1254.
- 11) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
- 12) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
- 13) The Committee of Pulmonary Physiology JRS. Guidelines for Pulmonary Function Tests: Spirometry, Flow-Volume Curve, Diffusion Capacity of the Lung. The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2004.
- 14) Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2011; 105: 1238-1247.
- 15) Lynch DA, Travis WD, Muller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King TE, Jr. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21.
- 16) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
- 17) Ichikado K, Suga M, Muller 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.
- 18) Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, Ando M, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859-863.
- 19) Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238: 321-329.
- 20) Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, Song YW. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1282-1286.
- 21) Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, Ishizuka T, Takamizawa M, Kawakami M, Kikuma H, Suzuki K, Nakamura H. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Internal Med* 1997; 36: 519-523.
- 22) Yokoyama T, Sakamoto T, Shida N, Kinoshita M, Kunou Y, Karukaya R, Takamatsu M, Aizawa H. Fatal rapidly progressive interstitial pneumonitis associated with amyopathic dermatomyositis and CD8 T lymphocytes. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 160-163.
- 23) Vahid B, Machare-Delgado E, Marik PE. Acute unilateral pneumonitis in a patient with polymyositis: a unique presentation of polymyositis-associated pneumonitis. *Respir Care* 2007; 52: 1774-1778.
- 24) Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Naito T, Hashimoto D, Sato J, Toyoshima M, Hashizume H, Chida K. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-1012.
- 25) Tsuda T, Asanuma Y, Koyama S, Kawabata Y, Moriguchi M. A case of hypomyopathic dermatomyositis associated with rapid progressive interstitial pneumonia resistant to multi-immunosuppressive therapy. *Am J Med Sci* 2007; 333: 185-190.
- 26) Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-378.
- 27) Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Jang SJ, Colby TV. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-220.
- 28) Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, Hashizume H, Naito T, Hashimoto D, Takehara Y, Inui N, Nakamura H, Colby TV, Chida K. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009; 103: 846-853.
- 29) Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Kluglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-1087.
- 30) Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, Gaxiola M, Perez-Padilla R, Navarro C, Richards T, Dauber J, King TE, Jr., Pardo A, Kaminski N. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS one* 2007; 2: e482.
- 31) Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ, Cordier JF. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003; 22: 245-250.
- 32) Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 25-34.
- 33) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study.

Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 632-638.

34) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society

(ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.

特発性間質性肺炎との鑑別におけるMechanic's handsの意義： 膠原病随伴所見としての有用性の検討

高田 佐織 蘇原 慧伶 田中 康隆
皿谷 健 石井 晴之 滝澤 始*

1979年にStahlらは¹ 拇指の尺側や示指の橈側優位に存在する剥離やひび割れを伴う角化病変を機械工の手 (mechanic's hands) と報告した。Mechanic's hands の存在は膠原病肺, 皮膚筋炎 (DM: dermatomyositis), 全身性エリテマトーデス, 混合性結合組織病との関連を強く示唆するとされている。しかしながら, mechanic's handsのこれらの疾患に対する正確な合併頻度は不明である。我々は, mechanic's handsを呈した5症例を文献的に検索しえた40症例とともに解析し, ここに報告する。

Table 1 Clinical characteristics of 45 patients with Mechanic's Hands including our five patients

Year	Age	Sex	Gottron sign	Heliotrop rash	Shawl sign	V-neck sign	Raynaud	Periungual erythema	Myalgia or weakness	Auto-antibody	Diagnosis	IP	Radiological pattern	Ref
1994	69	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+	Jo-1	DM	(+)	N.A	2
1996	7	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	+	ANA, ds-DNA, RF	SDM	N.A	N.A	3
2000	67	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	-		DM	(+)	N.A	4
2001	42	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+	ANA	DM	(-)	(-)	5
2002	41	M	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	6
2002	40	F	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	6
2002	30	M	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	NSIP	6
2003	48	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	RNP	RA	(+)	NSIP	7
2003	55	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	Jo-1, RNP	DM	(+)	UIP	7
2003	29	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	Jo-1	DM	(+)	N.A	7
2004	56	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	PM-SCL	SDM	(+)	UIP	8
2005	62	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	PL-7	DM	(+)	UIP	9
2005	59	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	10
2006	30	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	-	PL-7	anti-ARS synd	(+)	NSIP	11
2007	41	M	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	-	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	12
2007	37	F	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	13
2007	73	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	-	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	13
2007	49	F	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	-	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	13
2008	56	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	ANA, Jo-1, SS-A	anti-ARS synd	(+)	UIP	14
2009	56	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	PL-7	DM	(+)	NSIP	15
2009	64	F	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	+	(-)	DM	(+)	NSIP	15
2009	44	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	ANA	DM	(-)	(-)	15
2009	56	M	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(+)	NSIP	15
2009	65	F	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(+)	NSIP	15
2010	54	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	OJ	anti-ARS synd	(+)	NSIP	16
2010	67	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	SS-A, Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	17
2010	48	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	-	SS-A, Jo-1, ASMA	anti-ARS synd	(+)	N.A	18
2011	64	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	19
2011	43	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	N.A	20
2012	21	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	+	PL-12	anti-ARS synd	(+)	NSIP	21
2012	79	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+	Jo-1	anti-ARS synd	(+)	NSIP	22
2012	54	F	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(+)	NSIP	23
2012	67	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(+)	NSIP	23
2012	58	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	Jo-1, ANA	DM	(+)	NSIP	23
2012	76	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(+)	NSIP	23
2012	27	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	ANA	DM	(+)	NSIP	23
2012	32	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	(-)	DM	(-)	(-)	23
2012	62	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(-)	(-)	23
2012	58	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	(-)	DM	(+)	NSIP	23
2012	48	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	ANA	DM	(+)	NSIP	23
Case 1	51	M	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	+	CADM-140	ADM	(+)	OP	
Case 2	71	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	Jo-1	ADM	(+)	NSIP	
Case 3	31	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	+	CADM-140	DM	(+)	NSIP	
Case 4	77	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	+	ANA	DM	(-)	(-)	
Case 5	51	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	RNP	IIPs	(+)	NSIP	

ANA: anti nuclear antibody, ds-DNA: double strand-DNA, RF: rheumatoid factor, RNP: ribonucleoprotein, CADM: clinical amyopathic dermatomyositis, ARS: aminoacyl-transfer RNA synthetase, DM: dermatomyositis, SDM: sclerodermatomyositis, PM: polymyositis, RA: rheumatoid arthritis, ASMA: anti-smooth muscle antibody, IP: interstitial pneumonia, NA: not available, NSIP: non specific interstitial pneumonia, OP: organizing pneumonia, UIP: usual interstitial pneumonia, IIPs: idiopathic interstitial pneumonia

A. 目的

mechanic's handsの膠原病随伴所見としての有用性を検討し、特発性間質性肺炎との鑑別におけるmechanic's handsの意義を検討する。

B. 研究方法

Stahl¹らのmechanic's handsのクライテリアを満たし杏林大学呼吸器内科に2011年4月から20カ月の間に入院したmechanic's handsを伴う5症例をレトロスペクティブに検討した。またPubMedを用いmechanic's handsをtechnical termとして検索を行った。本研究は杏林大学の倫理委員会で承認された。

C. 結果

我々の施設において観察期間に認めた10人(DMが9人, DM/SLEのoverlap症候群が1人)の膠原病



Figure 1 患者(N03)であり、拇指の指腹部や示指の橈側に、ひび割れそして角化、剥離を認める

患者のうちmechanic's hands(Figure1: case2)を伴っていたのは4例のみであった。その他1例は特発性間質性肺炎(胸腔鏡下肺生検にてNSIPと診断)患者であり合計5症例を認めた(Table1)。我々の5症例及び文献的検索で得られた40症例の合計45症例の

Table 2

Disease related with mechanic's hand	n (%)
DM/amyopathic DM	24 (53.3)
Anti-ARS synd	17 (37.8)
SDM	2 (4.4)
RA	1 (2.2)

ARS: aminoacyl-transfer RNA synthetase, DM: dermatomyositis, SDM: sclerodermatomyositis, PM: polymyositis, RA: rheumatoid arthritis,

Table 3

Skin lesion with mechanic' hand	n (%)
Periungual erythema	23 (51.1)
Gottron's sign	17 (37.8)
Heliotrope rash	10 (22.2)
Raynaud phenomenon	9 (20.0)
V-neck sign	5 (11.1)
Shawl sign	4 (8.9)
None	6 (13.3)

mechanic's hands 症例を解析した。全 45 症例の平均年齢は 51.4 ± 16.1 (mean ± S.D) years であり 7 歳～79 歳に及んだ。男女比は 2:3 であった (Table1)^{2,23}。全症例の内訳は DM/amyopathic DM (n=24, 53.3%), 抗ARS syndrome (n=17, 37.8%), sclerodermatomyositis (n=2, 4.4%) 及び関節リウマチ (n=1, 2.2%) であった (Table 2)。Mechanic's hands 以外の皮膚所見は爪周囲紅斑 (n=23, 51.1%), Gottron's sign (n=17, 37.8%), ヘリオトロープ疹 (n=10, 22.2%), V-neck sign (n=5, 11.1%), 及び Shawl sign (n=4, 8.9%) であった (Table3)。重要なことに 7 人の患者は (1 症例：特発性間質性肺炎, 2 症例：DM, 4 症例：抗ARS syndrome) は mechanic's hands が唯一の皮膚所見であった。その他の 38 症例は複数の皮膚病変を持っていた。Mechanic's hands 以外の皮膚所見の variation は以下の通りである；1 種類 (20 症例), 2 種類 (11 症例), 3 種類 (4 症例), 4 種類 (1 症例), 及び 5 種類 (2 症例) であった。このように mechanic's hands 患者の皮膚病変の多彩さは 45 例中 44 症例を占めた膠原病疾患そのものの皮膚病変の多彩さに合致した。自己抗体は抗ARS 症候群 24 症例において Jo-1 (n=19), PL-7 (n=3), OJ (n=1), 及び PL-12 (n=1) を示し, 抗核抗体陽性例 (n=14), SS-A 陽性例 (n=3), そして抗RNP 抗体陽性例 (n=2) と続いた。Mechanic's hands 患者において間質性肺炎と筋炎はコモンであり, 間質性肺炎は 39 症例 (86.7%), 筋炎患者は 24 症例 (53.3%) に認めた。

抗ARS syndrome (全 17 症例) と DM (全 26 症例のうち amyopathic DM と SDM(sclerodermatomyositis) を含む 24 症例) は特に間質性肺炎の罹患率が高かった (それぞれ 100%, 79.2%)。

D. 考察

過去 20 年間で抗ARS syndrome は 8 つの抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体のうち一つを持ち (抗 Jo-1, 抗 PL-7, 抗 PL-12, 抗 EJ, 抗 OJ, 抗 KS, 抗 Zo, 抗 Ha)^{21,24}, 間質性肺炎, 炎症性筋炎, 炎症性多発関節炎の 3 つのうち少なくとも 1 つの臨床症状を持つものとされている²¹。しかしながら抗 Jo-1 抗体以外は特別な施設でなければ測定することができない。さらに過去の報告では抗ARS syndrome では必ずしも筋炎の所見はなく, 皮膚筋炎患者でもその 2-11% は筋症状を伴わない (amyopathic DM や dermatomyositis sine myositis と呼ばれる)¹² ことが示されている。以上のことから, 診断過程において皮膚症状は診断の一助となりえ, さらなる注意を向けるべき所見であると考えられる。

Mechanic's hands は Stahl ら¹, により 1979 年に初めて報告され, 機械工の手に類似した所を呈し, 臨床的には湿疹とも似た所見を呈する病態¹⁷ である。しかしながら mechanic's hands は以下の点で湿疹とは異なっている。1) 掻痒感や水疱がない 2) 病変は左右対称性で利き手に影響されない 3) 拇指の尺側や示指や第 3 指の橈側に生じやすい 4) 液状変性やコロイド小体の存在が mechanic's hands の典型的な病理所見である。以前の報告では DM 患者の 33%^{1,25}, 抗ARS syndrome 患者の 30-70%⁶ に mechanic's hands を生じるとされている。この点において我々の施設では DM 患者の 40% に mechanic's hands を生じ, 同様の頻度であると考えられた。本研究では mechanic's hands の大多数の患者は抗ARS syndrome もしくは DM/amyopathic DM 患者であることを示した。データの解析に引用した Sato らの文献²³ が mechanic's hands を呈した比較的多くの DM 患者 (n=9) が含まれていた点や, 本研究がレトロスペクティブ study である点において一般化するには若干の制限があると推察される。しかしながら, 抗ARS syndrome という新たな概念が出現してからの 20 年間に mechanic's hands の臨床的意義について

述べた報告はなく、本研究は抗ARS syndromeが mechanic's handsの一番の原因疾患であり、疑うべき疾患であることを示した。

注目すべきことに7症例の mechanic's hands患者 (IIPs, DM, amyopathic DM)は唯一の皮膚所見として認識され、うち4人では筋症状も伴っていなかった。これらの事象は mechanic's handsの存在自体がDM/amyopathic DMや抗ARS syndromeの診断において診断的価値の高い所見であると考えられ、明らかな筋症状を欠く症例やJo-1抗体以外の抗アミノアシルtRNA抗体の測定が不可能な施設における診断においても役立つサインであると思われた。

皮膚筋炎や特発性炎症性筋炎 (IIM: idiopathic inflammatory myopathy)における肺病変の頻度は5-30%とされる⁸。一方、抗ARS syndromeではよりコモンに認める(80%-100%)^{22,25}と報告されており本症例と同様の結果であった。特発性間質性肺炎での mechanic's hands合併例の報告は我々の検索した限りでは認めなかったが、Watanabeらは²⁶抗アミノアシルtRNA抗体は特発性間質性肺炎患者の6.6%に存在したと報告している。本研究では皮膚所見では mechanic's handsのみを呈した特発性間質性肺炎患者 (NSIP)を1例認めた。同様な症例の集積により、現時点において未知の抗アミノアシルtRNA抗体を有する抗ARS syndromeの新たな診断につながる可能性があると考えられた。皮膚病変の一つとしての mechanic's handsに注目するとともに、特発性間質性肺炎患者における抗アミノアシルtRNA抗体の測定症例の集積が望まれる。

E. 結論

Mechanic's handsは膠原病疾患のうち特にDM/amyopathic DM及び抗ARS syndromeに合併することが示唆され、特発性間質性肺炎患者においても注目すべき皮膚所見の一つとなる可能性がある。

References

- 1) Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. A cutaneous lesion associated with myositis. *Ann Intern Med.* Oct 1979;91(4):577-579.
- 2) Mitra D, Lovell CL, Macleod TI, Tan RS, Maddison PJ. Clinical and histological features of 'mechanic's hands' in a patient with antibodies to Jo-1--a case report. *Clin Exp Dermatol.* Mar 1994;19(2):146-148.
- 3) Garcia-Patos V, Bartralot R, Fonollosa V, et al. Childhood sclerodermatomyositis: report of a case with the anti-PM/Scl antibody and mechanic's hands. *Br J Dermatol.* Oct 1996;135(4):613-616.
- 4) Watanabe C, Okubo Y, Ohi T, et al. A case of dermatomyositis associated with mechanic's hand. *J Dermatol.* Nov 2000;27(11):711-716.
- 5) Mittal R, Sharma VK, Prasad HR, Singh MK. Mechanic's hand: a clinical diagnostic aid in dermatomyositis. *Acta Derm Venereol.* Jan-Feb 2001;81(1):65-66.
- 6) Taggart AJ, Finch MB, Courtney PA, Gormley GJ. Anti Jo-1 myositis. 'Mechanic's hands' and interstitial lung disease. *Ulster Med J.* May 2002;71(1):68-71.
- 7) Shibuya H, Arakawa S, Kai Y, et al. Three cases of 'mechanic's hands' associated with interstitial pneumonia: possible involvement with foot lesions. *J Dermatol.* Dec 2003;30(12):892-897.
- 8) Torok L, Danko K, Cserni G, Szucs G. PM-SCL autoantibody positive scleroderma with polymyositis (mechanic's hand: clinical aid in the diagnosis). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* May 2004;18(3):356-359.
- 9) Hara H, Inoue Y, Sato T. [Clinical and pathological findings of patients with interstitial lung disease associated with antisynthetase]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* Nov 2005;43(11):652-663.
- 10) White JM, Salisbury JR, Creamer D. Eczematous changes on the hands--quiz case. Diagnosis: "Mechanic's hands" as part of the antisynthetase syndrome. *Arch Dermatol.* Jun 2005;141(6):779-784.
- 11) Asanuma Y, Koichihara R, Koyama S, et al. Antisynthetase syndrome associated with sarcoidosis. *Intern Med.* 2006;45(18):1065-1068.
- 12) Plastiras SC, Soliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol.* Jan 2007;26(1):108-111.
- 13) Bachmeyer C, Tillie-Leblond I, Lacert A, Cadranel J, Aractingi S. "Mechanic's hands" : a misleading

- cutaneous sign of the antisynthetase syndrome. *Br J Dermatol.* Jan 2007;156(1):192-194.
- 14) Yang CJ, Sheu CC, Ou TT, Hwang JJ, Huang MS. Combined lung fibrosis and 'mechanic's hand': a clinical diagnostic clue to amyopathic antisynthetase syndrome. *Respirology.* Jun 2008;13(4):611-614.
- 15) Mii S, Kobayashi R, Nakano T, et al. A histopathologic study of mechanic's hands associated with dermatomyositis: a report of five cases. *Int J Dermatol.* Nov 2009;48(11):1177-1182.
- 16) Shimizu K, Tai H, Kuwano K. [A case of cellular NSIP with anti-OJ (anti-isoleucyl tRNA synthetase) antibodies]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* Jan 2010;48(1):45-48.
- 17) Bygum A, Velandar MJ, Knudsen JB. Mechanic's hands imitating hand eczema. *Dermatitis.* Dec 2010;21(6):334-335.
- 18) Seitz CS, Trautmann A. Differential diagnosis of mechanic's hands: think of Jo-1 syndrome. *Contact Dermatitis.* Sep 2010;63(3):168-169.
- 19) Wendling D, Prati C. Mechanic's hands. *Joint Bone Spine.* Jul 2011;78(4):419.
- 20) Patel HC, Lauder NN. The antisynthetase syndrome. *Am J Med.* Sep 2011;124(9):e3-4.
- 21) Christopher-Stine L, Robinson DR, Wu CC, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 37-2012. A 21-year-old man with fevers, arthralgias, and pulmonary infiltrates. *N Engl J Med.* Nov 29 2012;367(22):2134-2146.
- 22) Riveiro-Barciela M, Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A. A 79-year-old man with dyspnea, dysphagia, and weakness. *Chest.* Jul 2012;142(1):252-255.
- 23) Sato Y, Teraki Y, Izaki S, Amano K. Clinical characterization of dermatomyositis associated with mechanic's hands. *J Dermatol.* Dec 2012;39(12):1093-1095.
- 24) Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Antisynthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* Nov 2009;103(11):1719-1724.
- 25) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* Nov 1991;70(6):360-374.
- 26) Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, et al. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med.* Aug 2011;105(8):1238-1247.

F. 健康危険情報

特記すべき事象なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mechanic's hands revisited: Is this sign still useful for diagnosis in patients with collagen vascular diseases? (in submission)

Saraya T, Shimura C, Kato A et al. Pulmonary sarcoidosis with massive parenchymal masses. *Intern Med.* 2007;46:1939-40

Saraya T, Ariga M, Kurai D et al. Terry's nails as a part of aging. *Intern Med.* 2008;47:567-8.

Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, et al. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):465-8.

Massive Tension Pneumomediastinum
Saraya T et al. *Intern Med* 2012;51:677

Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in pulmonary rheumatoid nodules diagnosed by video-assisted thoracic surgery lung biopsy: Report of two cases and review of the literature
Saraya T et al. *Mod Rheumatol.* 2012 Jun 6.

皿谷 健(分担執筆)呼吸
全身疾患に伴う呼吸障害：シェーグレン症候群と肺
病変 2009年, vol3, p282-291

皿谷 健(分担執筆)自己免疫疾患と肺疾患 “混合
性結合織炎と肺疾患” Respiratory Medicine呼吸器
内科 科学評論社 2011, NO5, Vo20, p388-39

2. 学会発表

Saraya T. et al. Comparison of pathology with high-
resolution CT findings in patients with primary
pulmonary Sjogren's syndrome with pulmonary lesions.
11th Annual congress of asian pacific society of
respirology, November 7, 2006, Kyoto

第52回 日本呼吸器学会総会 神戸 2012年4月20

日～4月22日
FDG-PET/CT及び胸腔鏡下肺生検による評価が可能
であったリウマチ結節の2症例

202回日本呼吸器学会関東地方会(東京)
Mechanic s hand が診断の一助となった皮膚筋炎に伴
う間質性肺炎の2例

田中 康隆, 皿谷 健 第24回 膠原病肺を考え
る会 H24年2月1日
巨大な縦隔気腫を呈した amyopathic DM の一例

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事象なし

特発性肺線維症における身体活動量測定の 臨床的有用性について

中山 雅之¹ 坂東 政司^{1*} 関根 利江²
間藤 尚子¹ 山沢 英明¹ 杉山幸比古^{1**}

【背景】

近年、慢性閉塞性肺疾患において身体活動量測定が注目され、多くの報告が蓄積されているが、間質性肺炎ではまだ報告が少ない。

【目的】

特発性肺線維症 (IPF) において身体活動量を測定し、臨床パラメーターとの比較検討を行う。

【方法】

当科に通院中の IPF 患者 27 例 (男性 23 例, 平均 67 歳) に対し、加速度計付歩数計 (ライフコーダ GS) を 1 ヶ月間装着し、身体活動量 (運動消費カロリー, 歩数, 歩行距離, 運動強度 [軽強度 1-3METs, 中強度 4-6METs, 高強度 7-9METs]) の 6 項目を測定した。また、患者背景, 修正 MRC スケール, 間質性肺炎マーカー, 呼吸機能検査, 6 分間歩行試験 (6MWT) 結果との相関について検討した。

【結果】

KL-6, 6MWT 歩行距離, 6MWT 中の最大心拍数は、身体活動量との単変量解析で、6 項目中 4 項目との間に有意な相関関係 ($p < 0.05$) を認めた。さらに多変量解析では、KL-6 は 4 項目, 6MWT 歩行距離と 6MWT 中の最大心拍数は、3 項目との間に有意な相関関係 ($p < 0.05$) を認めた。しかし、運動強度との相関関係は強くなかった。また呼吸機能検査と身体活動量との間に有意な相関関係は見られなかった。

【結語】

KL-6, 6MWT 歩行距離, 6MWT 中の最大心拍数は、身体活動量との間に最も強い相関を認め、IPF 患者を多面的に評価する上で重要な指標である可能性が示唆された。

¹ 自治医科大学 内科学講座 呼吸器内科学部門

² 同リハビリテーションセンター

* 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 研究代表者

はじめに

身体活動とは、日常生活でエネルギーを消費している全ての動きと定義され、健康の保持増進の基礎であり、肥満、糖尿病、心疾患など様々な疾病の研究で、身体活動量や運動強度が高い者が、低い者に比して罹患率やそれに伴う死亡率が低いことが示されている。

近年、加速度計付き歩数計が開発され、ライフコーダGS(株式会社スズケン社製)は鉛直方向の加速度を32Hzで探知することで、歩数、歩行距離、活動時間のみならず、運動の頻度と大きさに応じて4秒毎に消費カロリーを評価すると同時に、運動強度を10段階(1～10METs)に分類することができる身体活動量計である。また、大きさは通常の万歩計とほぼ同じで、被験者への負担も少ない。

呼吸器疾患における身体活動量は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)で注目され、多くの報告が蓄積されている。Watzらは、COPDにおける呼吸機能の低下は、主症状である呼吸困難を惹起させ、身体活動量の減少を招き、結果として、骨格筋量の減少、運動耐容能の低下などの症状を悪化させる悪循環を引き起こすと報告している¹⁾。またWaschkiらは、身体活動量がCOPDの予後予測因子になりえると報告している²⁾。著者らは、COPD患者におけるMRC scaleと6分間歩行試験後のBorg scaleは、身体活動量との間に強い相関関係を認めたことを報告した³⁾。しかし間質性肺炎患者の身体活動量についてはほとんど報告されていない。

今回、特発性肺線維症(IPF)患者において身体活動量を測定し、臨床パラメーターとの比較検討を行った。

対象と方法

対象：

当院外来に通院中で状態の安定したIPF患者で、以下の条件を満たしていた27症例。

- 1) 運動機能障害がない。
- 2) 急性増悪の既往がない。
- 3) 在宅酸素療法を行っていない。
- 4) ステロイド薬、免疫抑制薬を内服していない。

方法：

上記対象患者に対して、加速度計付き歩数計(ライフコーダGS 株式会社スズケン社製)を1ヶ月間装着し、身体活動量(評価項目：運動消費カロリー、歩数、歩行距離、運動強度)を測定し、1日の平均値を算出した。なお1ヶ月の期間中、雨または雪の日、装着10時間/日未満の日は除外した。

また患者背景、息切れスコアとして修正MRCスケール、quality of life(QOL)評価としてCOPD assessment test(CAT)、間質性肺炎マーカー(KL-6、SP-D)、BNP、呼吸機能検査(%FVC、%TLC、%DLco)、6分間歩行試験(6MWT)結果(歩行距離、SpO₂、心拍数、Borgスケール[呼吸困難、下肢疲労])を同時期に測定し、身体活動量との比較検討を行った。

ライフコーダGSの評価項目は、以下の4つとした。

- ①歩数- 平均歩数(/日)
- ②距離- 平均歩行距離(m/日)
- ③運動強度- 1-9METs 毎の各運動時間(分)
- ④運動消費カロリー- 運動強度から換算したカロリー消費量(kcal/日)

なおMETsの目安は以下のとおりである。

- 1METs= 座って安静にしている状態
- 3METs= 通常歩行 (時速4km/hr)
- 5METs= ウォーキング (時速6km/hr)
- 7METs= ジョギング (時速8km/hr)

結 果

27症例の臨床背景をTable 1に示す。平均年齢67.0歳、約85%が男性、平均のKL-6とSP-Dはともに基準範囲を超えていた。呼吸機能検査は%FVCが保たれ、%DLcoがやや低下していた。6MWT歩行距離は平均430mで、試験中の最低SpO₂は89%とdesaturationは軽度であった。

まず身体活動量と、患者背景、血液検査所見、呼吸機能、6MWT結果それぞれの関係について単変量解析を行った。

患者背景については、年齢が低強度の身体活動量と有意な相関を認めたが、BMI、修正MRCスケール、CATではいずれも有意な相関関係は見られなかった(Table 2)。

間質性肺炎マーカーのKL-6とSP-D、さらにBNPについては、KL-6において運動消費カロリー、歩数、

Table 1 IPF27症例の臨床背景

年齢	67.0±6.3	%FVC (%)	87.7±18.7
性別	M/F 23/4	%TLC (%)	82.5±15.5
BMI	24.6±2.7	%DLco (%)	73.3±21.5
修正MRC	0.7±0.6	安静時SpO ₂ (%)	96.5±1.4
KL-6 (mg/dl)	1040±511	安静時HR (/分)	86.7±15.3
SP-D (mg/dl)	234±134	6MWT距離 (m)	430±83.7
BNP (pg/ml)	20.2±18.1	6MWT中最低SpO ₂ (%)	89.0±3.5

Table 2 IPF評価項目と身体活動量との関係
-単変量解析-(患者背景)

	年齢		BMI		修正MRC スケール		CAT	
	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value
運動消費カロリー	-0.115	0.567	-0.087	0.664	-0.346	0.076	-0.067	0.738
歩数	-0.146	0.466	-0.291	0.140	-0.292	0.138	-0.040	0.842
距離	-0.126	0.529	-0.280	0.156	-0.310	0.106	-0.037	0.854
1-3METs 低強度	-0.406	0.035	-0.038	0.847	-0.198	0.321	-0.260	0.190
4-6METs 中強度	0.173	0.385	-0.371	0.056	-0.225	0.258	0.154	0.442
7-9METs 高強度	0.050	0.800	-0.318	0.105	0.036	0.854	0.114	0.570

歩行距離、低強度の身体活動量との間に有意な相関関係が見られたが、SP-D、BNPではいずれも有意な相関関係は見られなかった (Table 3).

呼吸機能検査については、%FVC、%TLC、%DLco、%DLco/V_Aのいずれも身体活動量との間に有意な相関関係は見られなかった。

6MWTについては、歩行距離において運動消費カロリー、歩数、歩行距離、低強度の身体活動量との間に有意な相関関係が見られたが、試験前のSpO₂、試験中の最低SpO₂ではいずれも有意な相関関係は見られなかった (Table 4)。また6MWT中の最大心拍数は、運動消費カロリー、歩数、歩行距離、中強度の身体活動量との間に有意な相関関係が見られたが、6MWT前の安静時心拍数、6MWT後のBorg scale(呼吸困難、下肢疲労)は、いずれも有意な相関関係は見られなかった (Table 5)。

続いて単変量解析で身体活動量との有意な相関関係が見られたKL-6、6MWT歩行距離、6MWT中の最大心拍数について、強制投入法を用いて多変量解析を行ったところ、KL-6は運動消費カロリー、歩数、

Table 3 IPF評価項目と身体活動量との関係
-単変量解析-(血液検査結果)

	KL-6		SP-D		BNP	
	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value
運動消費カロリー	-0.494	0.008	0.038	0.848	-0.120	0.655
歩数	-0.532	0.004	-0.033	0.870	-0.100	0.712
距離	-0.548	0.003	-0.031	0.875	-0.102	0.705
1-3METs 低強度	-0.385	0.047	0.153	0.444	-0.039	0.883
4-6METs 中強度	-0.372	0.055	-0.168	0.401	-0.232	0.386
7-9METs 高強度	-0.230	0.248	-0.132	0.511	-0.134	0.618

Table 4 IPF評価項目と身体活動量との関係-単変量解析-(6MWT①)

	6MWT歩行距離		6MWT前の SpO ₂		6MWT中の 最低 SpO ₂	
	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value
運動消費カロリー	0.450	0.018	-0.185	0.355	-0.006	0.973
歩数	0.480	0.011	-0.094	0.638	-0.090	0.654
距離	0.488	0.009	-0.110	0.582	-0.067	0.739
1-3METs 低強度	0.434	0.023	-0.178	0.373	-0.096	0.632
4-6METs 中強度	0.250	0.207	0.026	0.897	-0.042	0.833
7-9METs 高強度	0.266	0.178	0.210	0.291	-0.251	0.205

Table 5 IPF評価項目と身体活動量との関係-単変量解析-(6MWT②)

	6MWT前の 心拍数		6MWT中の 最大心拍数		Borg scale (呼吸困難)		Borg scale (下肢疲労)	
	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value	correlation coefficient	p-value
運動消費カロリー	-0.320	0.102	-0.502	0.007	-0.308	0.117	-0.355	0.068
歩数	-0.353	0.070	-0.493	0.008	-0.353	0.070	-0.31	0.108
距離	-0.351	0.071	-0.502	0.007	-0.348	0.075	-0.322	0.101
1-3METs 低強度	-0.307	0.119	-0.310	0.115	-0.333	0.089	-0.329	0.093
4-6METs 中強度	-0.205	0.303	-0.417	0.030	-0.193	0.333	-0.131	0.513
7-9METs 高強度	-0.184	0.358	0.036	0.855	-0.006	0.974	0.075	0.707

歩行距離、低強度の身体活動量との間に有意な相関関係が見られ、6MWT歩行距離、6MWT中の最大心拍数は運動消費カロリー、歩数、歩行距離との間に有意な相関関係が見られた (Table 6)。