

A. 研究目的

特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) はその肺病変の分布が特徴的で下葉の胸膜直下優位に病変を呈し、下葉を中心に徐々に線維化が進行していく疾患である。近年、これとは逆に上葉を中心に肺線維化を呈し、容積が減少していく原因不明の肺疾患が注目されている。

肺線維化が両側上葉に限局し胸膜下優位に進行し、扁平胸郭や反復性気胸など特徴的な臨床像を呈する一群の症例に対して、1992年網谷らは特発性上葉限局型肺線維症 idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF) という新たな概念を提唱した¹⁾その後、同様な疾患群に対し両側上葉の胸膜下優位の病変には臓側胸膜の線維性肥厚 (pleural fibrosis), intra-alveolar fibrosis, 胸膜下の虚脱硬化 (parenchymal elastosis) という病理組織学的特徴があることを Frankel らは示し、それらの疾患群を Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) と名付け発表した²⁾。その後も IPUF や Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) について様々な症例報告がなされてきたが、これら IPUF や PPFE には上葉以外の部位に usual interstitial pneumonia (UIP) を認める症例が存在することが示唆されている。塩田らは IPUF の中下葉の病理組織には7例中、2例に UIP パターンが認められたと報告し、それらを上葉優位肺線維症と名付けた³⁾。Reddy らも PPFE 12例の中に上葉以外の病理組織で UIP パターンを認めた症例が3例存在したと報告している⁴⁾。PPFE や上葉優位肺線維症の疾患概念自体まだコンセンサスは得られておらず、診断基準や発症のメカニズム、臨床的な特徴もまだ十分に明らかにされていないのが現状である。また病理組織が同じ UIP パターンを持つ IPF/UIP との臨床上の違いが示されていないのも現状である。

今回、我々は外科的肺生検によって病理学的に UIP パターンと診断された特発性間質性肺炎の中で上葉優位に病変が存在する症例 (上葉優位肺線維症) と中下葉中心に病変が存在する IPF/UIP とを後方視的に比較検討することによって、上葉優位肺線維症について臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

Study population

2001年1月～2011年12月の間に当院にて外科的肺生検を実施し、2011年のATS/ERS/JRS/ALAT statementに基づいて病理学的と画像的に特発性間質性肺炎と診断された患者291名。そのうち病理学的に UIP パターンと診断された110例を対象とした。当院の倫理委員会にてこの研究は承認された。

Clinical review

すべての患者の呼吸機能検査データや生化学・血液検査データ、臨床情報はデータベースやカルテから抽出し外科的肺生検前のデータを用いた。病歴から膠原病や自己免疫疾患を持つ患者は除外した。

Pathological review

すべての患者の病理診断は呼吸器専門の病理医によって行われた。全症例、UIPパターンを認める症例とした。IPF/UIPの診断は2011年のATS/ERS/JRS/ALAT Evidence Based Guidelines for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis に従った⁵⁾。また生検した肺組織から慢性過敏性肺臓炎、塵肺、自己免疫疾患、感染症などの可能性がある症例は除外した。生検した肺の組織培養を行いアスペルギルス感染などの真菌感染や抗酸菌感染を否定した。

Radiological review

すべての患者の画像診断は呼吸器専門の放射線科医によって行われた。胸部画像の診断基準はHRCTで両側上葉の容積減少を認め、胸膜下の網状影による線維化や胸膜下の肥厚が両側上葉に優位に認められ、中葉や下葉の陰影が少ししか認めない症例とした。

C. 研究結果

2001年1月～2011年12月の間に当院にて外科的肺生検を実施し、特発性間質性肺炎と診断された患者は291名であった。その中で病理学的に UIP と診断したのは110名であった。110名の中で上葉優位肺線維症の基準に合致した患者は9名存在した。IPF/UIP と診断したのは101名であった (Fig. 1)。

9名の上葉優位肺線維症と101名のIPF/UIPの臨床的特徴を Table 1-3 に表す。年齢や性別、喫煙歴、

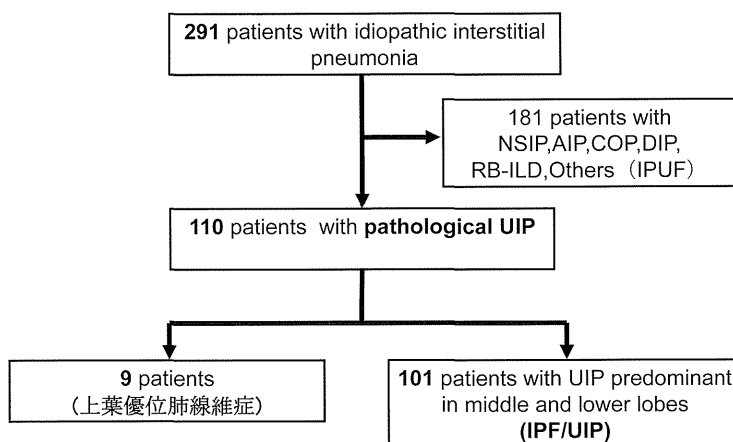


Fig. 1 Flow Sheet

Table 1 上葉優位肺線維症と IPF/UIP の臨床的特徴の比較

Characteristics	上葉優位 (n=9)	IPF/UIP (n=101)	P-value
Age median (range)	64 (46-71)	66 (37-80)	0.32
Male	5	76	0.18
Smoking history (n)			
Never	5	25	0.06
Former/Current (pack year)	4 (18±12)	76 (41±28)	
Body mass Index (kg/m ²)	18.6±1.8	25.0±3.5	<0.01
Initial symptoms (n)			
Dyspnea on exertion (DOE)	2	18	0.51
Cough	5	34	0.17
DOE + Cough	1	24	0.35
No symptom	1	22	0.40
Clubbing	0	22	0.12
PT/PM* (n)	6	24	0.01
Acute exacerbation (n)	1	24	0.35

*PT/PM : Pneumothorax/Pneumomediastinum

Table 2 上葉優位肺線維症と IPF/UIP の呼吸機能と BAL の比較

Parameters	上葉優位 (n=9)	IPF/UIP (n=101)	P-value
Pulmonary function			
FVC % pred.	76.5±15.0	80.7±16.7	0.38
FEV1.0 % pred.	90.1±19.1	90.2±18.7	0.83
FEV1.0/FVC (%)	87.1±7.8	82.4±6.8	0.08
DLCO (mL/min/mmHg)	17.5±32.2	14.2±4.1	0.12
DLCO % pred.	108.7±25.5	78.8±20.4	<0.01
DLCO/VA (mL/min/mmHg/L)	5.1±0.7	4.6±1.1	0.19
DLCO/VA % pred.	110±15.9	101±24.0	0.18
TLC % pred.	92.4±18.1	79.4±15.4	0.04
RV (L)	1.8±0.5	1.3±0.4	<0.01
RV/TLC(%)	42.6±8.7	33.1±7.5	<0.01
Bronchoalveolar lavage fluid findings			
Cell counts × 10 ⁴ /ml	10.5±3.5	27.4±30.1	<0.01
Macrophages (%)	70.3±20.2	77.5±17.8	0.36
Neutrophils (%)	5.0±4.1	3.7±6.3	0.13
Lymphocytes (%)	22.0±19.5	15.6±15.3	0.33
Eosinophils (%)	2.6±3.0	2.7±4.2	0.98
CD4/8	2.74±1.84	2.45±2.35	0.36

初診時の症状では両群ともに有意差を認めなかった。しかし、Body Mass Indexでは上葉優位群にて有意に低下していた(P<0.01)。経過中の気胸と縦隔気腫の発症例数は上葉優位群で多く認められた(P=0.01)。また経過中の間質性肺炎の急性増悪の発症例数は両群で有意差を認めなかった。呼吸機能検査において%DLCOは上葉優位群では正常範囲であったが、IPF群では有意に低下していた。残気量、残気率ともに上葉優位群で高値であった。動脈血ガスにおいてPaCO₂が上葉優位群で高値を示した。

AaDO₂は逆に正常範囲であり、低換気を示唆する呼吸機能の結果であった。血清マーカーではKL-6は上葉優位群ではIPF群と比較して有意に低く(P<0.01)、SP-Dも有意差はないもののIPF群よりも低値である傾向を認めた(P=0.06)。上葉優位群はIPF群と比較して気管支肺胞洗浄の細胞数の低値を認めた。細胞分画やCD4/8は両群で有意差を認めなかった。

全9例の上葉優位肺線維症の患者の臨床的特徴をTable 4に示す。

Table 3 上葉優位肺線維症とIPF/UIPの動脈血液ガスと血液検査データの比較

Parameters	上葉優位 (n=9)	IPF/UIP (n=101)	P-value
Blood gas test			
pH	7.39±0.02	7.41±0.02	0.12
PaO ₂ (Torr)	87.2±10.7	81.0±8.2	0.15
PaCO ₂ (Torr)	44.6±4.1	41.7±3.5	0.04
AaDO ₂ (Torr)	7.1±7.3	16.8±8.8	<0.01
Serological test			
WBC (/μl)	5760±1451	6860±1625	0.05
ESR (mm/h)	42±27.7	41±27.4	0.89
LDH (U/l)	238±32.2	238±53.0	0.65
CK (U/l)	112±26.3	106±64.2	0.20
KL-6 (IU/ml)	600±340	1214±777	<0.01
SP-D (ng/ml)	177±86.7	299±230.8	0.09
CRP (mg/dl)	0.34±0.55	0.73±2.78	0.40

Table 4 全9例の上葉優位肺線維症の患者の臨床的特徴

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age (ys)	46	64	65	71	69	64	53	65	60
Gender (M/F)	M	F	M	F	M	M	M	F	F
Symptom	Cough	Cough	Cough DOE	Cough	Cough	Check up	DOE	Cough	DOE
PT/PM*	PT	PT	PT/PM	PM	PT	—	—	PT	—
Smoking (pack year)	33	Never	Never	Never	10	23	7	Never	Never
Family history	Aunt	Sister	—	—	—	—	—	—	Mother /sister
ANA**	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pulmonary function test	Restrictive	Restrictive	Restrictive	Restrictive	Normal	Normal	Restrictive	Restrictive	Normal
MRC(grade)	0	1	2	1	0	1	2	0	2
Treatment	Pirfenidon	Steroids Bosentan CyA#	—	—	Steroids CyA#	—	—	—	—
Survival (month)	29.6	31.5	24.3	28.3	42.7	47.8	24.7	14.9	30.8
Outcome	Alive	Dead	Dead	Dead	Dead	Alive	Alive	Alive	Alive

*PT/PM : Pneumothorax /Pneumomediastinum, ANA:antinuclear antibody #CyA : cyclosporin

経過中に気胸・縦隔気腫が発生した症例数は6例。間質性肺炎の家族歴がある例は3例。6例で拘束性障害を認めた。抗核抗体や各種自己抗体は全例で陰性。2例でステロイドやサイクロスポリンが投与されたが、効果なく呼吸機能や画像の状態は悪化した。肺組織の抗酸菌培養は全例で陰性であった。

典型例である症例8の胸部画像と病理組織を Fig. 2

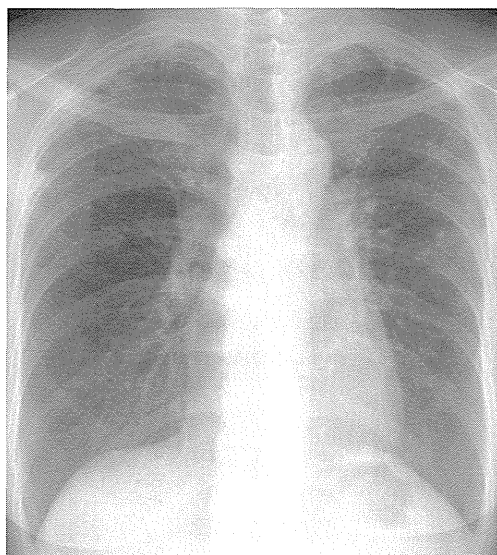


Fig. 2 症例8, 65-year-old female 胸部単純写真

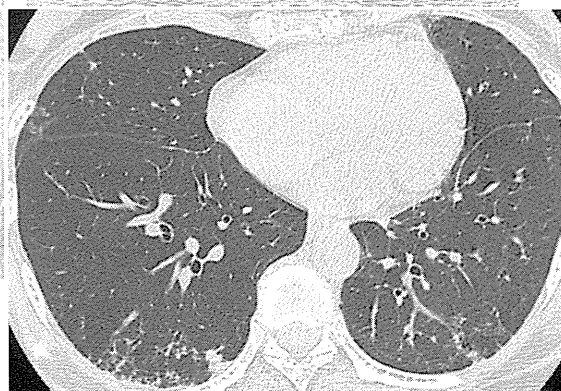


Fig. 3 症例8, 胸部単純CT

— 4 に示す。

胸部単純写真では両側の肺尖部の胸膜が不整に肥厚し、両側上葉の容積減少と両側の肺門部の挙上が見られた (Fig. 2)。HRCTにおいて両側上葉では胸膜肥厚とそれから内部にのびる索状影が認められた。両側下葉では胸膜下を中心に網状影を認めた。しかし蜂巣肺は認めなかった (Fig. 3)。上葉の病理組織では臓側胸膜の線維性肥厚は認めなかったが、肺腔内の線維化と胸膜下の虚脱硬化を認めた (HE 染色, EVG 染色) (Fig. 4)。下葉では小葉間隔壁や胸膜下に線維化を認め、その近傍に線維芽細胞巣を認め UIP パターンと診断した (HE 染色) (Fig. 4)。

D. 考察

上葉優位肺線維症は呼吸機能に特徴があり、残気率の増加と PaCO₂ の増加を認め肺胞低換気の傾向を認めた。今まで動脈血ガスについては上葉優位肺線維症³⁾や網谷らが報告した IPUF の 13 症例中 6 例において PaCO₂ が増加していた¹⁾。その他の IPUF の症例報告でも PaCO₂ の増加を認めている⁶⁾。呼吸機能

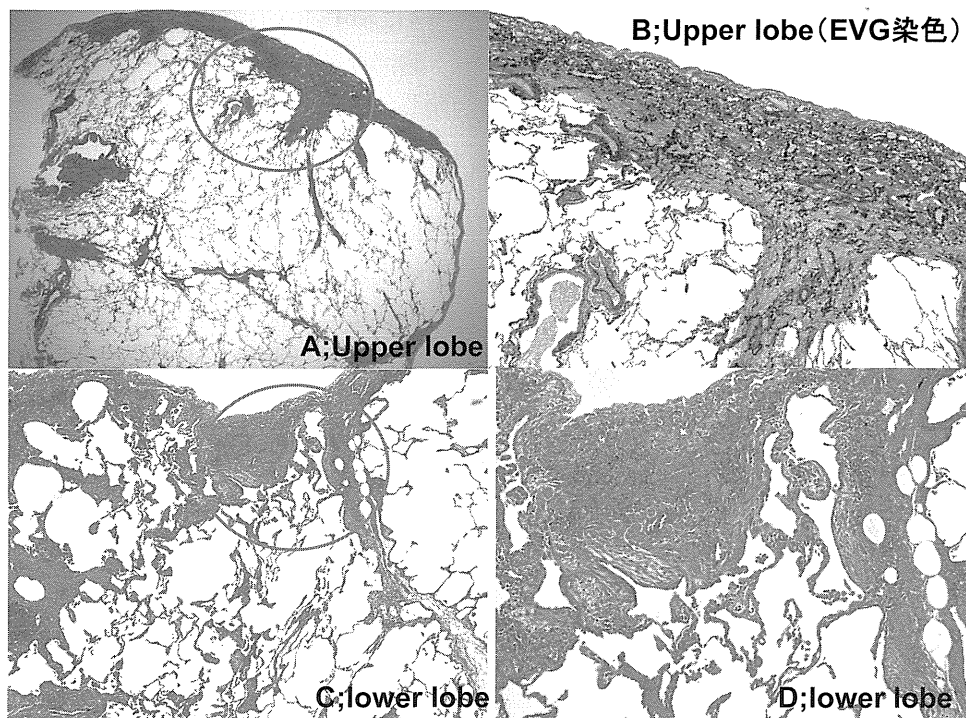


Fig. 4 症例8, 病理組織像

データについて Reddy らは PPFE12 例中 11 例について拘束性換気障害を認めたと報告している⁴⁾。本研究でも同様に上葉優位肺線維症 9 例中 6 例が拘束性障害を認めた。同じ拘束性換気障害であっても IPF 群と上葉優位群では違いを認めた。IPF/UIP のように肺が縮んでコンプライアンスが減少する疾患では TLC% pred. も残気量も低下する。しかし、上葉優位肺線維症では TLC% pred. はほぼ正常範囲であり、残気量は上昇していた。このパターンは肺の動きが制限されている状態であると考えられる。Frankel らは IPPFE の患者らは頻呼吸で呼吸音が弱く、横隔膜の可動域が減少していたと述べている²⁾。また神経筋疾患や胸郭異常でも呼吸筋が働かなくなるため拘束性障害を呈す。上葉優位肺線維症の拘束性障害と肺泡低換気の原因として肺の運動制限が考えられた。

上葉優位群の気管支肺泡洗浄の細胞数が IPF 群と比較して有意に低値であり、細胞分画や CD4/8 は特異的な所見を認めなかった。上葉優位群において気管支肺泡洗浄の細胞数が低値であった理由として、上葉優位肺線維症は IPF/UIP よりも肺組織の炎症反応が少ない疾患である可能性が高いことがあげられる。2 つめとして、本研究では IPF 群に比べ、上葉

優位群では非喫煙者の割合が多くその影響も考えられる。今までの上葉優位肺線維症や IPUF、IPPFE の報告例でも非喫煙者の割合が多い。気管支肺泡洗浄の細胞数は喫煙によって増加するため、上葉優位肺線維症の気管支肺泡洗浄の細胞数が低値であったと考えられる。

上葉優位肺線維症は死因として気胸や縦隔気腫を繰り返す慢性呼吸不全が多く認められた。IPUF の特徴として体型がやせ形で扁平胸郭を呈するものがおおく、反復する気胸を併発すること、生存期間は発症から平均 10-20 年であることが特徴とされている¹⁾。今回の研究でも同様に上葉優位群の方が Body Mass Index の低値を認め、気胸や縦隔気腫が IPF 群に比べ多く発症していた。これらは IPUF に類似している点である。IPF/UIP の患者において気胸になった患者は気胸になっていない患者と比較して予後が悪い⁷⁾。IPUF の患者において FVC が年 -20.3% (-7.7% ~ -26.5%) と急速に低下していくという報告もある⁸⁾。生存期間の検証が今回 9 例と少ないため断定が難しいが、それでも上葉優位肺線維症は IPF/UIP より予後が悪い可能性がある。

本研究でも以前の報告と同様に 9 例中 3 例に間質性肺炎の家族歴を認めたが、精査する限り、病因と

なるものは認められなかった。上葉優位肺線維症の病因については更なる研究が必要である。

本研究での上葉優位肺線維症は2011年のATS/ERS/JRS/ALATのstatement⁹⁾に当てはめるとHRCTの診断基準で“inconsistent with UIP”, 病理組織の診断基準では“UIP”と診断される症例となり, 総合で“possible IPF”と診断される。そのような症例ではIPF/UIPと診断される可能性が残るため, 診断決定には病理医や放射線科医, 臨床医の集合的な論議が必要であるとstatementで述べられている。本研究の結果から上葉優位肺線維症は中下葉中心に病変があるIPF/UIPと比較し呼吸機能や臨床データなどの点で違いがありIPF/UIPと違う疾患であると考えた。

E. 結論

本研究で我々は上葉優位肺線維症の臨床的特徴のいくつかを明らかにした。上葉優位肺線維症は呼吸機能に特徴があり, 残気率の増加とPaCO₂の増加など肺泡低換気を示唆するデータが得られた。これらの結果から上葉優位肺線維症はIPF/UIPとは違った疾患である可能性が高い。

参考文献

- 1) Amitani R, Niimi A, Kuse F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF). *Kokyu* 1992; 11: 693-699(Japanese).
- 2) Frankel S.K, Cool C.D, Lynch D.A, Brown K.K. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126(6): 2007-2013.
- 3) Shiota S, Shimizu K, Suzuki M, Nakaya Y, Sakamoto K, Iwase A. et al. Seven cases of marked pulmonary fibrosis in the upper lobe. *Nippon Kokyuki*

Gakkai zasshi 1999; 37(2): 87-96(Japanese).

- 4) Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassel D. et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012 Aug; 40(2): 377-385.
- 5) Raghu G, Collard H.R, Egan J.J, Martinez F.J, Behr J, Brown K.K. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183(6): 788-824.
- 6) Kobayashi Y, Sakurai M, Kushiya M, Mizukoshi T, Nishi Y, Choo J.H. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis of the upper lobe: a case report. *Nippon Kokyuki Gakkai zasshi* 1999; 37(10): 812-816(Japanese).
- 7) Iwasawa T, Ogura T, Takahashi H, Asakura A, Gotoh T, Yazawa T, Inoue T. Pneumothorax and idiopathic pulmonary fibrosis. *Jpn J Radiol*. 2010 Nov; 28(9): 672-679.
- 8) Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, Hirota T, Shiraishi M, Fujita M. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig*. 2012 Sep; 50(3): 88-97.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 European Respiratory Society Annual Congress 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

TBLBでacute fibrinous and organizing pneumonia(AFOP)の 病理所見を認めた症例の臨床的検討

降籬 友恵 塩原 太一 林 ゆめ子 新井 良
知花 和行 武政 聡浩 石井 芳樹*

Acute fibrinous and organizing pneumonia(AFOP)は、急性および亜急性の肺障害で認められる病理組織像であり、organizing pneumonia(OP)、diffuse alveolar damage(DAD)、eosinophilic pneumonia(EP)のいずれの組織像とも異なるが、臨床経過はDADに近く、そのvariantとされるものの、臨床像に関するまとまった報告は少ない。AFOPの病理診断には外科的肺生検が必要と考えられるが、呼吸不全が急速に進行する症例もあり、侵襲的処置が困難な場合も多い。そこで、TBLB検体でAFOPの組織像を呈した13例を対象とし、検査および画像所見、臨床経過について検討した。平均年齢62.2歳、男性9例、女性4例であり、8/13例が喫煙者であった。原因として、薬剤、感染、自己免疫疾患、骨髄移植、ガス吸入が考えられた。診断時のKL-6平均値は 1020.7 ± 292.4 U/mlで、8/12例(66.7%)が高値を示していた。BALF細胞分画は、好中球、リンパ球比率の増加、CD4/CD8比の低下を認めた。HRCT所見は、OPパターンが8例、non-specific interstitial pneumonia(NSIP)パターンが5例であった。治療として12例にステロイドが投与され、10例は反応性が良好であったが、NSIP様の所見を呈した2/5例において画像、症状の改善が乏しく、1例は呼吸不全が進行し死亡した。今回は、TBLB検体による検討であり、全体像を評価することは困難であるが、AFOPがOP所見の一部に混在する場合から、DADに近い病変を有する場合まで様々なバリエーションが認められ、臨床経過が異なる可能性が示唆された。

Table 1. Histologic features of AFOP¹⁾

Major features
Dominant finding of organizing intra-alveolar fibrin
Organizing pneumonia
Patchy distribution
Minor features
Associated interstitial changes
Acute and/or chronic inflammation
Type 2 pneumocyte hyperplasia
Alveolar septal expansion with myxoid connective tissue
Interstitial inflammation and expansion typically mild to moderate
Interstitial changes primarily confined to areas adjacent to intra-alveolar fibrin with the intervening lung showing only minimal changes
Pertinent negatives
Hyaline membranes NOT observed
Eosinophils inconspicuous or absent
Extensive bronchopneumonia and/or abscess formation absent
Granulomatous inflammation absent

A. 研究目的

Acute fibrinous and organizing pneumonia(AFOP)は、急性および亜急性の肺障害で認められる病理組織像であり、organizing pneumonia(OP), diffuse alveolar damage(DAD), eosinophilic pneumonia(EP)のいずれの組織像とも異なる。肺腔内にfibrin ballと称されるフィブリン主体の構造物を認め、硝子膜形成はほとんどないが、症例の半数近くが死亡しており、臨床経過はDADに近いと報告されている¹⁾。AFOP像を呈する原因として、全身性エリテマトーデスや多発性筋炎などの膠原病、薬剤、感染症、幹細胞移植などが報告されているが、特発性の症例も存在する¹⁾⁵⁾。画像、経過が亜急性でcryptogenic organizing pneumonia(COP)に類似する場合と、adult respiratory distress syndrome(ARDS)と同様に、急速進行性の場合とがあり⁶⁾⁷⁾、治療に関してステロイドが多用されているものの、投与量や投与期間など明確な治療方針は示されていない。AFOPの病理診断には外科的肺生検が必要と考えられるが、急速に呼吸不全が進行する症例もあり、全身麻酔などの侵襲的処置が困難なことがある。そこで、今回我々は、transbronchial lung biopsy(TBLB)検体でAFOPの病理所見を認めた症例についての検討を行い、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2007年1月から2012年1月までに当院にて気管支鏡検査を行い、複数葉からのTBLB検体で、Beasleyらが提唱したAFOPの特徴(Table1)が認められた13例を対象とし、初診時における症状、検査および胸部HRCT所見、気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)細胞分画、臨床経過についてretrospectiveに検討した。BALは、治療前に、胸部HRCT上ground glass opacity(GGO)、浸潤影などの陰影が認められる部位で生理食塩水50mlを3回注入、回収し、BALF中の細胞数、細胞分画、CD4/CD8比を測定した。胸部HRCT所見は、呼吸器科医2名により判定を行い、臨床経過における画像改善の有無は、治療後1ヶ月の胸部HRCTで評価を行った。なお、検体採取に関しては、対象者全員よりインフォームド・コンセントを得て行われた。

C. 研究結果

Table2に患者背景の結果を示す。平均年齢は62.2歳(範囲31～85歳)、男性9例、女性4例、8例に喫煙歴があった。初診時の自覚症状は、咳嗽が61.5%と最も多く、次いで労作時呼吸困難が46.2%、発熱が38.5%に認められた。AFOPの病理像を呈した原因もしくは関連が疑われる事象として、薬剤、自己

Table 2. Patient characteristics

n	13
Age(average)	62.2
range	31~85
Male/Female	9/4
Smoker/non-smoker	8/5
Symptoms	
cough	8 (61.5%)
shortness of breath	6 (46.2%)
fever	5 (38.5%)
chest pain	2 (15.4%)
sputum	1 (7.7%)
Associated findings	
(Causative factors)	9
drug	3
autoimmune disease	2
bone marrow transplantation	1
gas inhalation	1
infection	2
Idiopathic	4

Table 3. Clinical data (n=13)

	mean±SD	range
KL-6	1020.7±292.4	257~3907*
SP-D	198.6±39.1	24.5~503**
WBC	7915.4±501.6	4700~12100
neu (%)	67.9±1.8	52.0~78.0
eos (%)	3.7±0.8	0.1~8.1
baso (%)	0.5±0.1	0~0.7
Mono (%)	6.4±0.5	2.6~10.0
lym (%)	21.3±1.7	9.3~30.5
Hb	12.1±0.6	7.7~17.3
Plt	27.4±2.6	9.5~42.1
LDH	247.5±31.5	153~628
CRP	2.6±1.1	0.1~7.09
PaO ₂	74.3±4.7	55.3~97.6

*n=12 ** n=11

免疫疾患，骨髄移植，ガス吸入，感染が考えられた一方，原因不明の症例が4例認められた．検査所見では，診断時のKL-6は1020.7±292.4U/mlであり，8/12例(66.7%)で高値を示していた．SP-Dは13例中11例で測定されており，平均値は198.6±39.1ng/ml，8/11例(72.7%)が高値であった(Table3)．BALF細胞分画は，好中球，リンパ球比率の増加，CD4/CD8比の低下を認めた(Table4)．HRCT所見は，気管支透亮像を伴う浸潤影，GGO，consolidationを斑状に認めるOP様のパターンを呈する症例(Fig1)と，両側びまん性に気管支血管束に沿ったGGOと牽引性気管支拡張を伴う浸潤影が中心のnon-specific interstitial pneumonia(NSIP)様のパターンを呈する症

Table 4. BALF findings (n=13)

	mean±SD	range
Cell count	21.0±3.8×10 ⁴ /ml	1.0~47.4×10 ⁴ /ml
macrophage	55.4±7.5%	24 ~ 96%
neutrophil	15.7±6.1%	0 ~ 63%
eosinophil	3.3±2.4%	0 ~ 19%
lymphocyte	22.5±5.8%	10 ~72%
CD4/CD8	0.57±0.16	0.16~2.11



Figure 1. Organizing pneumonia(OP)様のパターンを呈する症例(症例3)のHRCT像



Figure 2. Non-specific interstitial pneumonia(NSIP)様のパターンを呈する症例(症例6)のHRCT像．両側びまん性に気管支血管束に沿ったGGOと牽引性気管支拡張を伴う浸潤影を認めた．

例(Fig2)があった．13例中8例がOP様であり，5例はNSIP様の画像を呈していた．Fig1の症例(症例3)から採取したTBLB検体の組織像をFig3に示す．明らかな硝子膜の形成はなく，病変の中心部では，肺

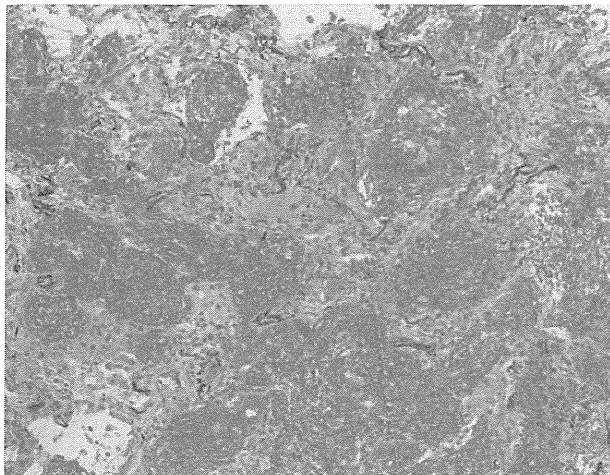


Figure 3. 画像上OPパターンを呈した症例(症例3)から採取したTBLB検体の組織像。明らかな硝子膜の形成はなく、病変の中心部では、肺胞腔内に球状のフィブリン塊を多数認めた。

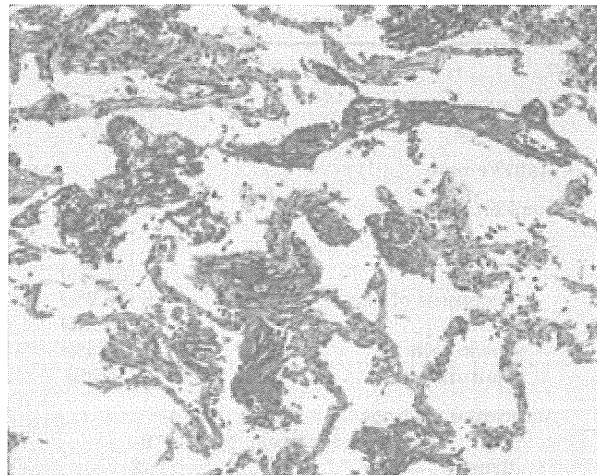


Figure 4. 画像上NSIPパターンを示した症例(症例6)から採取したTBLB検体の組織像。硝子膜形成はなく、肺胞壁にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認め、疎な状態ではあるが肺胞腔内に球状のフィブリン塊を認めている。

Table 5. Summary

症例	年齢	性別	基礎疾患	原因/関連事象	CT 所見	治療	画像改善	転帰
1	85	F	ALS	リルテック®	NSIP	PSL20mg/day	+	生存
2	60	M	-	感染の疑い	OP	抗菌薬、PSL30mg/day	+	生存
3	54	F	SjS	SjS 疑	OP	PSL30mg/day	+	生存
4	79	M	高血圧、糖尿病	原因不明	NSIP	PSL50mg/day	±	生存
5	71	F	ALS	リルテック®	OP	PSL30mg/day	+	生存
6	54	M	-	原因不明	NSIP	PSL50mg/day	+	生存
7	31	M	精巣腫瘍	ブレオマイシン®	OP	薬剤中止のみ	+	生存
8	63	M	慢性腎不全、結核	感染の疑い	OP	抗結核薬、PSL40mg/day	+	死亡*
9	61	F	SjS	SjS 疑	OP	抗菌薬、PSL30mg/day	+	生存
10	65	M	肝硬変、糖尿病	原因不明	NSIP	PSL40mg/day	±	死亡
11	59	M	-	アルゴンガス吸入	OP	mPSL1g×3TD	+	生存
12	46	M	MDS	骨髄移植	OP	抗菌薬、PSL50mg/day	+	生存
13	79	M	B細胞リンパ腫	原因不明	NSIP	抗菌薬、PSL40mg/day	+	生存

*脳腫瘍で死亡

ALS ; amyotrophic lateral sclerosis, SjS ; Sjögren syndrome, MDS; myelodysplastic syndrome, PSL; prednisolone
mPSL ; methylprednisolone

胞腔内に球状のフィブリン塊を多数認めた。また、NSIPパターンの画像を呈したFig2の症例(症例6)の組織像においても、硝子膜形成はなく、肺胞壁にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認め、疎な状態ではあるが肺胞腔内に球状のフィブリン塊を認めて

おり、AFOPの所見と考えられた(Fig4)。治療として12/13例にステロイドが投与され、10例は反応性が良好であったが、NSIP様の所見を呈した2/5例において画像、症状の改善が乏しく、1例は呼吸不全が進行し死亡した(Table5)。

D. 考察

AFOPは、急性および亜急性の肺障害で認められる病理組織像のひとつであり、臨床経過がDADに類似するとされている¹⁾。画像所見ではOPと同様に、斑状に分布する両側多発浸潤影を呈することが多く、画像だけで鑑別することは困難であり、診断には外科的肺生検が必要と考えられる。しかし、AFOPの病理所見を認める症例の中には、急速に呼吸状態が悪化し、全身麻酔などの侵襲的処置が実施困難なことがある。TBLBは様々な呼吸器疾患の診断ツールとして有用であり、TBLB検体でOPにおけるポリープ型腔内線維化巣やDADでの硝子膜形成など、それぞれの病型に特徴的な病理所見が認められ、臨床経過やHRCT、検査所見も合致すれば、診断および治療が可能となる場合がある。

そこで、今回我々は、TBLB検体でAFOPの病理像を認めた症例の臨床的特徴を明らかにするため、検査、画像所見、治療内容、経過についての検討を行った。本検討におけるAFOPの所見を呈した原因・関連が疑われる事象として、薬剤、感染、自己免疫疾患、骨髄移植、アルゴンガス吸入が考えられたが、明らかな原因が特定できない症例も存在した。

画像所見は両側の多発浸潤影が主体のOPパターンと、気管支血管束に沿った牽引性気管支拡張を伴う浸潤影が主体のNSIPパターンが認められたが、前者が半数以上を占めていた。

一般的に、COPでは肺胞上皮由来のバイオマーカーであるKL-6やSP-Dの陽性率は50%程度であり、DADの組織像を呈する急性間質性肺炎やARDSと比較し低い傾向があるが、構造改変を伴う病変が存在する場合は高い陽性率を示す⁸⁾。本検討においてもKL-6やSP-Dが高値を示す症例があり、上皮傷害の一部を反映している可能性があると考えられた。また、BALF所見では、細胞数の増加、好中球、リンパ球比率の増加、CD4/CD8比の低下が認められたが、症例ごとの差が大きく、回収率の違いや、喫煙の有無、原因などの様々な要因が影響していると思われる。他疾患を否定するためにもBALFの評価は重要であるが、施行後の呼吸状態の悪化には注意すべきである。

AFOP像を認める症例に対する治療に関しては、12/13例でステロイドが投与され、ほとんどの症例

で改善が得られたものの、NSIP様の所見を認めた2/5例において陰影の改善が乏しく、1例は呼吸不全が進行し死亡した。Beasleyらは、AFOPの特徴的な所見は、肺生検組織の25～90%(平均50%)の範囲で認められたと報告している¹⁾。本検討においても、軽度のものから高度のものまで、症例により病変の程度の差が認められた。画像上OPパターンを呈する症例において、AFOPの組織像が広範囲に認められる傾向があったが、ステロイド投与などにより画像・症状の改善が得られていた。既存の報告より死亡率が低く、TBLB検体で全体像を評価することは困難であるが、画像パターンやAFOP病変の範囲と予後との関連に関しては、今後症例を蓄積してさらに検討する必要があると考えられる。

E. 結論

AFOPの病理像は、薬剤性肺炎、COPなどの症例に認められた。今回は、TBLB検体による検討であり、全体像を評価することは困難であるが、AFOPがOP所見の一部に混在する場合から、DADに近い病変を有する場合まで様々なバリエーションが認められ、臨床経過が異なる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia. Arch Pathol Lab Med.2002;126:1064-1070.
- 2) Hariri LP, Unizony S, Stone J, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia in systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. Pathology Int.2010;60:755-759.
- 3) Valim V, Rocha RH, Couto RB, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia and systemic sclerosis: A case report. Case report in Rheumatology.2012 :1-6.
- 4) Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. Modern Pathology.2005;18:1-10.
- 5) Mittal V, Kulshrestha R, Arya A, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia presenting as complete lung consolidation. Singapore Med

J.2011;52:e88-90.

6) Kobayashi H, Sugimoto C, Kanoh S, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia. Initial presentation as a solitary nodule. J Thorac Imaging. 2005 ; 20:291-293.

7) Bhatii S, Hakeen A, Torrealba, et al. Severe acute fibrinous and organizing pneumonia(AFOP) causing ventilatory failure : Successful treatment with mycophenolate mofetil and corticosteroids.

Respiratory Medicine.2009 ; 103:1764-1767.

8) Ishii H, Mukae H, Kadota J. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. Thorax 2003;58:52-57.

9) Okada F, Ando Y, Honda K, et al. Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with cryptogenic organizing pneumonia. Br Radiol 2009;82:212-218.

特発性肺線維症 (IPF) に対する乾燥スルホ化免疫グロブリン療法に関する前向き多施設共同治療研究

千田 金吾^{1*} 榎本 紀之¹ 須田 隆文¹ 貝田 勇介² 谷口 正実³
吾妻安良太^{4*} 林 宏紀⁴ 山口 央⁴ 小倉 高志^{5**} 北村 英也⁵
安藤 正幸⁶ 佐藤 篤彦⁷ 工藤 翔二⁸

【背景】特発性肺線維症 (IPF) は予後不良な慢性進行性疾患であり、有効な治療法はいまだ確立していない。免疫グロブリン静注療法 (IVIG) は種々の免疫性神経筋疾患に投与されており、皮膚筋炎・多発筋炎に合併した間質性肺炎での有効例も散見されるが、IPF での有効性は検討されていない。

【目的】IPF に対する IVIG の有効性と安全性を検証する。

【方法】非盲検前向き多施設共同研究 (探索的研究) を実施した。進行性の IPF 症例に対し、乾燥スルホ化人免疫グロブリン静注療法 0.4g/kg/日 x 5 日間連日投与または 0.4g/kg/月 x 5 ヶ月間投与を実施した。治療開始 6 ヶ月後に症状、High resolution computed tomography (HRCT)、肺機能検査、血清マーカーなどを評価した。

【結果】IPF 10 症例に IVIG を実施した。年齢は中央値 68.5 歳 (55, 74) であり全例男性であった。3 例が外科的肺生検により診断され、残る 7 例は臨床診断であった。努力性肺活量 (%FVC) は中央値 67.2% (54.9, 86.6)、肺拡散能 (%DLCO) は中央値 70.1% (29.1, 96.8) であった。10 例中 6 例に IVIG 5 日間連日投与を施行し、3 例では症状、画像、呼吸機能検査が安定化した。残る 3 例ではいずれかの悪化を認め、うち 1 例は急性増悪へと進行した。また、その効果の持続期間はおよそ 1 ~ 3 ヶ月と一時的であった。一方、同剤の 5 ヶ月間投与を 4 例に実施し、3 例においてその有効性が確認された。6 ヶ月間における FVC の低下は 0.00 ± 0.15 L と良好に保たれており、その効果は治療開始後 6 ヶ月の時点で最大であった。全例において %DLCO と安静時動脈血酸素分圧 (PaO₂)、6 分間歩行距離が改善~安定となった。HRCT 所見は 1 例において肺病変が進行したものの、2 例ではすりガラス影が消退傾向を示した。また、2 例において呼吸器症状の改善を認めた。有害事象は 1 例に皮疹、感染性肺炎、網膜裂孔の合併を認めたが重篤な副作用はみられなかった。

【結語】IPF 症例における 1 回/月の分割 IVIG 療法は、認容性が高く有効である可能性があり、今後の症例の蓄積と検証が望まれる。

¹ 浜松医科大学内科学第 2 講座

² 遠州総合病院内科

³ 国立病院機構相模原病院アレルギー科

⁴ 日本医科大学内科学講座呼吸器・感染症・腫瘍内科部門

⁵ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

⁶ 表参道吉田病院

⁷ 京都予防医学センター附属診療所

⁸ 財団法人結核予防会・複十字病院

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1. Clinical characteristics and lung function of the study population

	n = 10 (median, range)
Age, yrs	68.5 (55, 74)
Sex, male / female	10 / 0
Smoking history, never / ex / current	2 / 6 / 2
Pack-year of smoking	53.1 (0, 67.5)
Prior treatment for IPF, + / -	0 / 10
Detection by medical check-up, + / -	6 / 4
Respiratory symptom, + / -	8 / 2
The MRC breathlessness scale	2 (0, 3)
Symptom onset, months	8 (1, 102)
Diagnosis of IPF, surgical lung biopsy / clinical diagnosis	3 / 7
%FVC, %	67.2 (54.9, 86.6)
%DLCO, %	70.1 (29.1, 96.8)
PaO ₂ , Torr	79.4 (73.4, 93.7)
min SpO ₂ , %	87 (85, 93)
Regimen of IVIG, 5 days / 5 months	6 / 4

A. 研究の背景と目的

特発性肺線維症 (IPF) は特発性間質性肺炎 (IIPs) において最も予後不良な間質性肺炎である。有効な治療法はいまだに確率していないため、新たな治療法の開発が望まれている¹。一方、免疫グロブリン静注療法 (IVIG) は種々の免疫性神経筋疾患を中心に投与されており²、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併した間質性肺炎での有効例が散見される^{3,4}。しかし、IPFを中心としたIIPsにおけるIVIGの有効性は明らかではない。

本研究の目的は、IPF症例におけるIVIGの有効性と安全性について評価を行うことである。

B. 研究方法

非盲検前向き多施設共同研究(探索的研究)を実施した。本研究計画は各施設の倫理委員会において承認を受けており、2008年10月から2012年8月までの期間に、患者本人から書面において同意を得られたIPF症例を対象とした。当初、IPFの診断は2001年のAmerican thoracic society (ATS) / European respiratory society (ERS) の診断基準⁵に準じたが、本研究の開始後に発表された2011年の新診断基準¹にも全例が合致していた。対象は進行性のIPF症例であり、年齢は50歳以上75歳未満とした。呼吸状態

はPaO₂ ≥ 80 Torrかつ6分間歩行時の最低SpO₂ < 90%、または70 Torr ≤ PaO₂ < 80 Torr、または60 Torr ≤ PaO₂ < 70 Torrかつ6分間歩行時の最低SpO₂ ≥ 90%に合致する症例を対象とした。除外基準としては、呼吸機能検査を実施できない症例やCOPD、喘息、気管支拡張症、悪性腫瘍を有する症例、高度の心疾患、腎障害、脳血管障害、血栓塞栓症を有する症例とした。さらに3ヶ月以内にプレドニゾロン20 mg/日以上、免疫抑制剤、抗線維化剤を投与されている症例は除外した。

乾燥スルホ化人免疫グロブリン静注療法は、0.4g/kg/日 x 5日間連日投与または0.4g/kg/月 x 5ヶ月間投与を実施した。免疫グロブリンは50mg/mlとし、0.01～0.06ml/kg/分の速度で点滴静注した。治療開始後は定期的に症状、High resolution computed tomography (HRCT)、肺機能検査、血清マーカーなどを評価し、治療開始から6ヶ月後に効果判定を行った。また、以上の項目について治療開始前および観察期間終了後の値との比較も行った。

C. 結果

10例の進行性IPF症例にIVIG治療を実施した。年齢は中央値68.5歳(55, 74)であり全例男性であった(Table 1)。3例が外科的肺生検により診断され、残る7例は臨床診断であった。10例中8例がcurrent

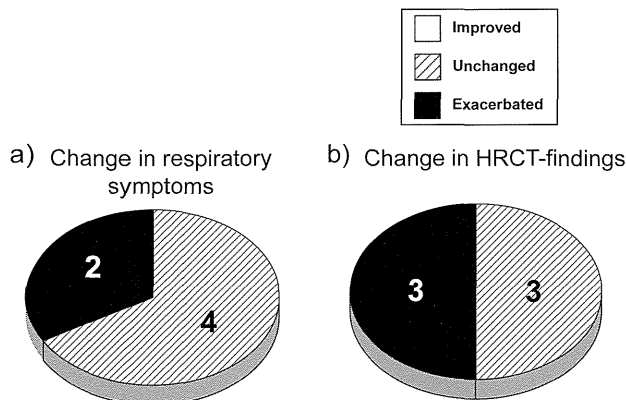


Figure 1. IVIG 5日間連日投与6例の呼吸器症状および High resolution computed tomography (HRCT) 所見の変化. IVIG 5日間連日投与を開始し, 6ヶ月後に咳嗽, 呼吸困難の変化を評価した a). 同時にHRCT所見の変化も評価した b). 呼吸器症状は4例が安定していたが, 2例に悪化を認めた. HRCT所見は3例は安定していたが, 3例に悪化がみられた.

または ex-smoker であった. どの症例にも先行治療は認めず, 検診発見が10例中6例と多くを占めていた. 努力性肺活量 (%FVC) は中央値 67.2% (54.9, 86.6), 肺拡散能 (%DLCO) は中央値 70.1% (29.1, 96.8) であった. 10例中6例にIVIG 5日間連日投与を, 4例にIVIG 5ヶ月間投与を施行した.

1) IVIG 5日間連日投与

6例 (Case 1~6) に対してIVIG 5日間連日投与を実施した. 6ヶ月後に, 咳嗽や労作時呼吸困難といった呼吸器症状は4例で安定していたが2例では悪化がみられた (Figure 1a). HRCT所見は3例で不変であったが3例では悪化傾向となった (Figure 1b). このうち1例 (Case 4) は, 投与後約2ヶ月の時点でIPF急性増悪を合併した.

肺機能検査では6例全例において努力性肺活量 (FVC) が上昇傾向を示したがその効果は一時的であり, 1~3ヶ月以降は再び低下傾向となった (Figure 2a). 肺拡散能 (%DLCO) も2例 (Case 2, Case 5) においては20%以上の上昇を認めたものの, その他の症例の多くは5%前後の改善に留まり, かつ1~3ヶ月以降は再び低下傾向となった (Figure 2b). 安静時 PaO₂ に関しては明らかな改善を認めなかった (Figure 2c). 血清 KL-6 と SP-D は, 多くの症例で一時的な低下を認めたが, 1~3ヶ月以降は再び上昇傾向となった (Figure 2d, 2e). 以上のようにIVIG 5日間連日投与において, その治療効果は一時的であり,

IPFの進行を阻止するためには不十分である印象を受けた.

2) IVIG 5ヶ月間投与

4例 (Case 7~10) に対してIVIG 5ヶ月間投与を実施した. 治療開始6ヶ月後に呼吸器症状は2例で安定し残る2例では改善が認められた (Figure 3a). HRCT所見は1例で悪化傾向を認めたものの (Case 9), 1例は不変であり, 残る2例ではすりガラス影の改善傾向を認めた (Case 7 and 8; Figure 3b and Figure 4a, 4b).

肺機能検査では4例中3例においてFVCの上昇を認め, その効果も継続的であり6ヶ月目に最大の効果を認めた (Figure 5a). また, IVIG投与終了後は再びFVCが低下傾向に転じた (Figure 5a). 6ヶ月間のFVCの低下量を比較すると, 投与前と投与終了後は0.2~0.3L / 6ヶ月の低下がみられたが, 1月毎のIVIG治療期間中は平均値においてその低下を認めなかった (Figure 5b). %DLCOおよびPaO₂, 6分間歩行距離 (6MWD) は3例において上昇傾向を認めた. 特に6MWDは2例において100m以上の上昇がみられた (Figure 5e). しかし, 血清 KL-6, SP-D の変化は, 治療期間中に低下した症例と上昇した症例が混在していた. 以上のようにIVIG 5ヶ月間投与では, その治療効果は継続的であり, 4例中3例においてIPFの進行を阻止あるいは改善する治療効果を示した.

3) 5日間投与と5ヶ月間投与の比較

投与開始6ヶ月後の評価では, 症状, 画像, 肺機能検査の安定化~改善を示した症例は, 5日間投与では6例中3例, 5ヶ月間投与では4例中3例であった (Table 2). しかし, 改善例 (%FVC 5%以上, %DLCO 10%以上, PaO₂ 5 Torr以上, 6MWD 50m以上) は5ヶ月間投与例に多く認められた. また, 5日間投与においてその効果は一時的である症例が多かったが, 5ヶ月間投与での治療効果は継続的であった.

4) 有害事象

6ヶ月の観察期間中に, 5日間投与の1例 (Case 1) において皮疹と感染性肺炎の合併を認めたが, 短期間のステロイド内服および抗菌薬投与により改善がみられた (Table 2). また, 5ヶ月間投与の1例 (Case 7) において網膜裂孔を指摘されたが, 加齢による影響

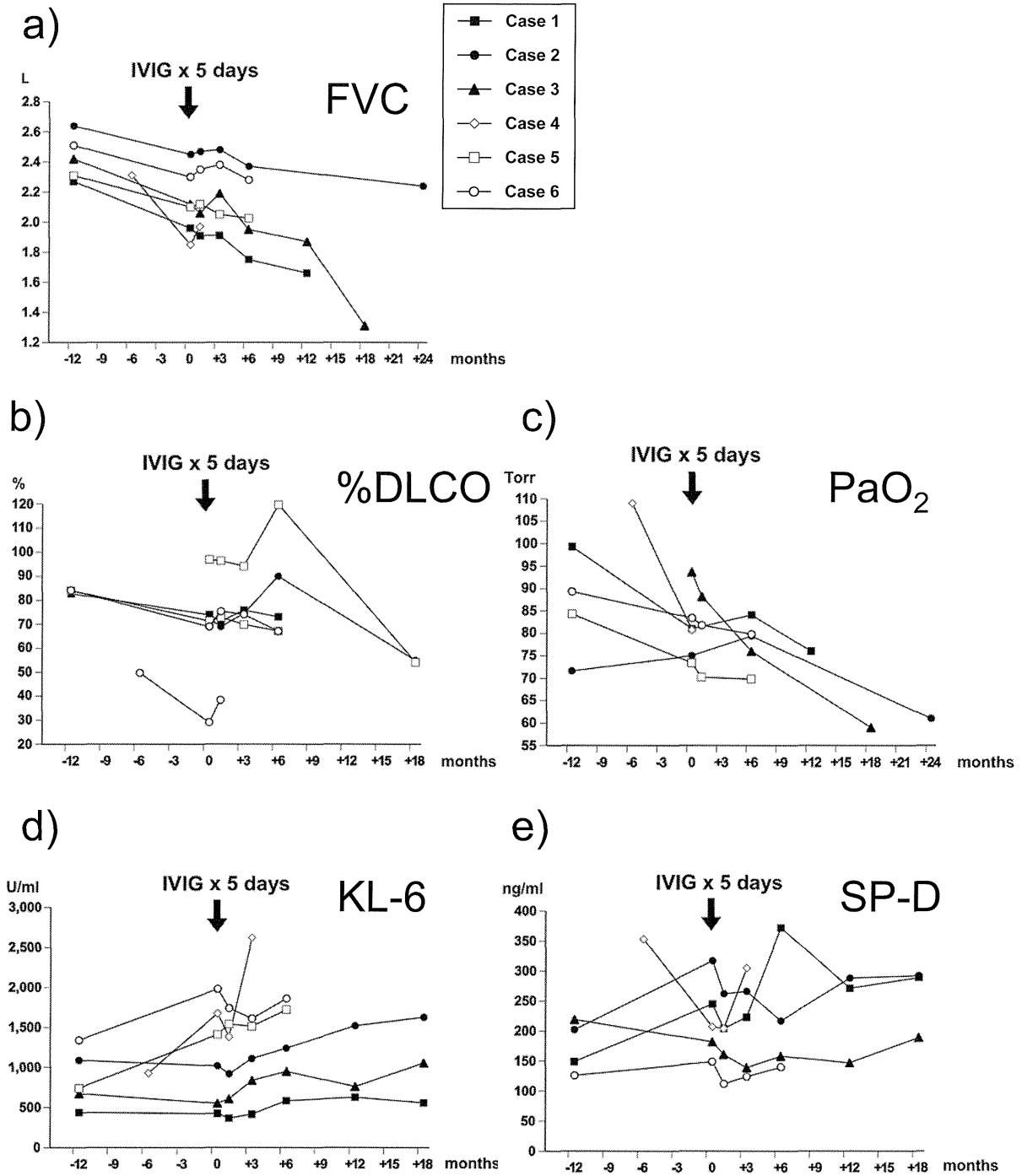


Figure 2. IVIG 5日間連日投与6例における肺機能検査, 血液ガス所見および血清マーカーの変化.
 IVIG 5日間連日投与の前後におけるFVC a), %DLCO b), PaO₂ c), 血清KL-6 d), 血清SP-D e) の変化を示した. FVC, %DLCO, KL-6, SP-DともにIVIG治療による変化は一時的であり, 治療開始1~3ヶ月以降に再び悪化傾向を示した症例を多く認めた.

も否定できないと考えられた. いずれの有害事象も軽度であった.

D. 考察

特発性間質性肺炎の中でもIPFは最も予後不良な

疾患であり, 新たな治療法の確立は急務である. 近年, ピルフェニドンなどの新規抗線維化剤が登場しているが, 進行例においてはその治療効果も不十分と考えられている¹. 一方, IVIGは免疫性神経筋疾患や血管炎症候群において古くから臨床応用されている治療法であり^{2,6-11}, 多くの疾患において, IVIG

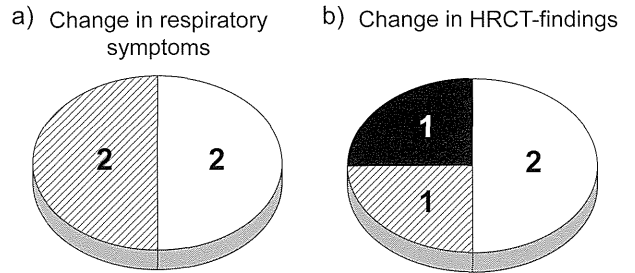
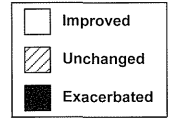


Figure 3. IVIG 5ヶ月間投与4例の呼吸器症状およびHigh resolution computed tomography (HRCT) 所見の変化。
IVIG 5ヶ月間投与を開始し、6ヶ月後に咳嗽、呼吸困難の変化を評価したa)。同時にHRCT所見の変化も評価したb)。呼吸器症状は2例が安定しており、残る2例では改善傾向となった。HRCT所見では1例が悪化したものの、1例は安定、残る2例はすりガラス陰影の改善を認めた。

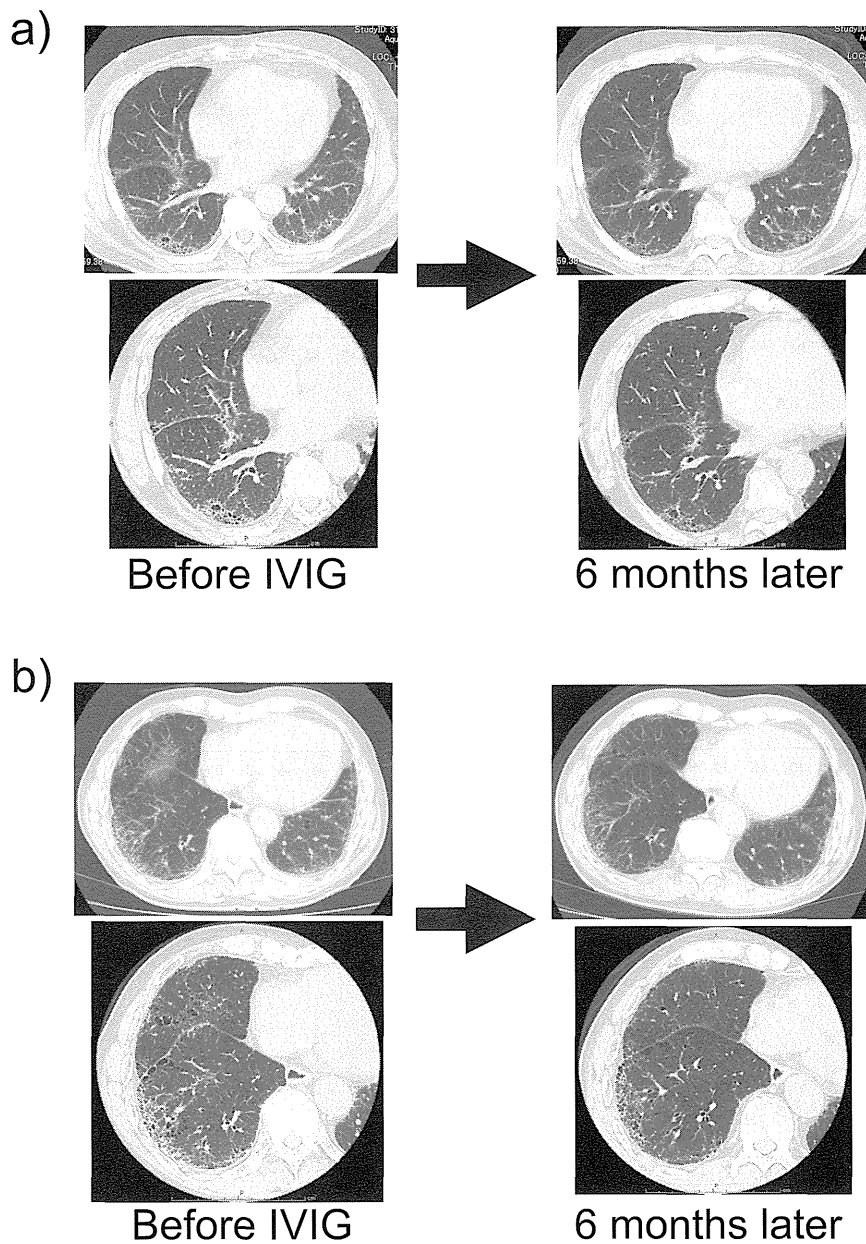


Figure 4. IVIG 5ヶ月間投与2例におけるHigh resolution computed tomography (HRCT) 所見の変化。
IVIG 5ヶ月間投与を開始し、6ヶ月後に治療前後のHRCT所見を比較した。Case 7は治療開始後にすりガラス陰影の改善を認めたa)。Case 8においても同様にすりガラス陰影の改善を認めたb)。

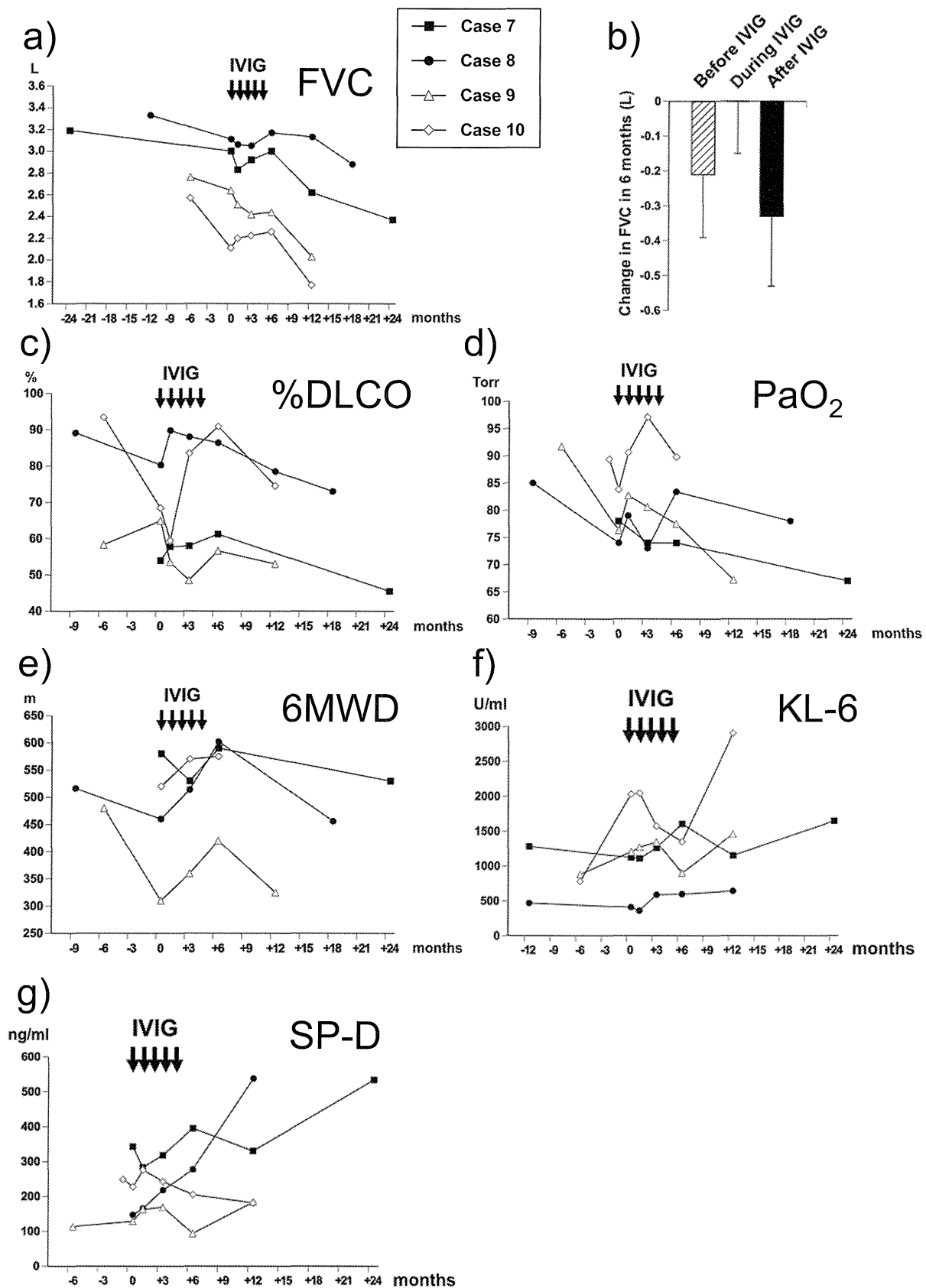


Figure 5. IVIG 5ヶ月間投与4例における肺機能検査, 血液ガス所見, 6分間歩行距離および血清マーカーの変化。IVIG 5ヶ月間投与の前後におけるFVC a), 6ヶ月間のFVC低下量 b), %DLCO c), PaO₂ d), 6分間歩行距離 e), 血清KL-6 f), 血清SP-D g) の変化を示した。IVIG 治療開始後にFVCは4例中3例において上昇傾向を認め, その効果は継続的であった。また, 投与終了後は再び低下傾向に転じた。%DLCO, PaO₂, 6分間歩行距離においても4例中3例が上昇傾向を示した。

Table 2. Summary of IVIG treatment for IPF

Years	Sex	%FVC (%)	Symp-tom	HRCT	$\Delta\%$ FVC (%)	$\Delta\%$ DLCO (%)	Δ PaO ₂ (Torr)	Δ 6MWD (m)	Improved		Unchanged		Exacerbated	
									Acute exacerbation	Adverse events				
5 days														
Case 1	54	M	54.4	Exa***	Exa	-5.9	-0.9	+3.1	+8	—	—	—	—	Eruption, Infectious pneumonia
Case 2	55	M	63.4	Unc**	Unc	-1.6	+17.9	+4.4	—	—	—	—	—	—
Case 3	67	M	63.1	Unc	Exa	-4.8	+12.9	-17.7	+23	—	—	—	—	—
Case 4	62	M	54.9	Exa	Exa	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Case 5	68	M	70.9	Unc	Unc	-2.5	-4.2	-3.6	—	—	—	—	—	—
Case 6	75	M	72.6	Unc	Unc	-0.7	-1.9	-3.6	—	—	—	—	—	—
5 months														
Case 7	66	M	76.8	Imp*	Imp	+1	+7.3	-4.0	+10	—	—	—	—	Retinal break
Case 8	70	M	86.1	Unc	Imp	+1.7	+6.1	+9.4	+142	—	—	—	—	—
Case 9	73	M	86.6	Unc	Exa	-7.9	-8.3	+1.2	+110	—	—	—	—	—
Case 10	74	M	60.3	Imp	Unc	+4.5	+22.5	+6.0	+55	—	—	—	—	—

* Imp; improved, **Unc; Unchanged, ***Exa; Exacerbated (Chronic)

5日間連日投与が施行されている。本研究では、IPF 6例にIVIG 5日間連日投与を行い、ほぼ全例においてFVCの上昇を認めたが、その効果は一時的であった。半減期が約25日と短期間であるためか、投与後の効果持続時間は1~3ヶ月の症例を多く認めた。血管炎におけるIVIGの検討では、5日間連日投与において投与後約3ヶ月間のみC-reactive proteinとBirmingham vasculitis activity score (BVAS)の低下が認められており、今回の結果と合致する⁷。さらに、膠原病や血管炎においては、1ヶ月投与よりも6ヶ月投与での寛解導入率が高値であるという結果とも矛盾しない⁶。一方、本研究におけるIVIG 5ヶ月投与例では効果の持続を認め、その最大効果発現は6ヶ月目であった。慢性進行性のIPF治療においては、1回の投与量を増量するよりも、少量ながらも継続的あるいは断続的な投与による増強効果があるのかもしれない。

IVIGの作用機序に関しては多くの報告が認められるが¹¹、IPF治療において推測される作用機序として以下のものが挙げられる。1) マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞における活性化型Fcγレセプターのブロック¹¹、2) 抑制型FcγII Bレセプターの発現増強¹¹、3) 制御性T細胞の誘導^{12,13}、4)

TGFβ産生抑制による抗線維化作用¹⁴、5) 血流増加作用¹⁵などが考えられる。IPFにおいては、その進行にCD4陽性T細胞の関与¹⁶や制御性T細胞の障害¹⁷が指摘されており、IVIGの上記1)~3)の機序による免疫抑制効果が有効である可能性がある。IgGの抗炎症効果・免疫抑制効果には、シアル化したFcフラグメントによる抑制型FcγII Bレセプターの発現増強が重要であると報告されている¹⁸。このような免疫抑制効果によるマクロファージや単球、リンパ球などからのTGFβ産生抑制は線維化防止に直結している可能性もある。さらにチャージストラウス症候群では四肢および冠血流の増加が報告されている¹⁵。IVIGは血管内での白血球ローリングを改善し血流増加効果をもたらす¹⁹。肺血流の増加による%DLCOおよび6分間歩行距離の改善効果があるのかもしれない。このようなIPFにおけるIVIG作用機序の解明も今後の検討課題であると思われる。

IVIGは古くから臨床応用されている治療法であり、その安全性も高く評価されている^{20,21}。本研究においてもその副作用は軽度なものであった。一般的には無菌性髄膜炎による頭痛や皮疹、腎障害、深部静脈血栓症などの副作用報告が認められるが、重篤なものはわずかである。これらの副作用を予防す

るためには、免疫グロブリンの緩徐な投与と十分な補液が望ましい。

本研究ではIPFにおける1回/月のIVIG分割投与での有効例を認めたが、症例数がわずかであるため今後の症例の蓄積が望まれる。また、5日間投与において悪化傾向となった3例中2例の%FVCが60%未満と低値であったため、IVIGはより早期例において有効である可能性が示唆される。このため、酸素化のみの評価ではなく、FVCを含めた総合的な進行度の評価も必要であろう。さらに、本研究は非盲検であったが、より客観的な評価法による検討も必要であると考えられた。

多くのIPF症例はステロイドや免疫抑制剤などの既存治療に対して抵抗性を示しており、毎年多くの症例が悪化の一途を辿っている。IVIGは多種多様な作用機序を有しており、ステロイドや免疫抑制剤とは異なる新たなIPF治療の候補となる可能性を秘めている。また、点滴製剤である免疫グロブリンは慢性期のみならず、急性増悪の治療にも貢献できる可能性を有している。さらにはピルフェニドンなどの既存治療薬との併用治療も興味ある投与方法である。このため、さまざまな状況を想定し更に踏み込んだ治療効果の検証と症例の蓄積が必要であると考えられる。

本研究は化学及血清療法研究所、帝人ファーマ株式会社の支援を受けて実施した。研究者個人には開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 183:788-824
- 2) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *The New England journal of medicine* 1993; 329:1993-2000
- 3) Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung* 2009; 187:201-206
- 4) Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest* 2011; 139:441-443
- 5) 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165:277-304
- 6) Kamali S, Cefle A, Sayarlioglu M, et al. Experience with monthly, high-dose, intravenous immunoglobulin therapy in patients with different connective tissue diseases. *Rheumatology international* 2005; 25:211-214
- 7) Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2000; 93:433-439
- 8) Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clinical rheumatology* 2007; 26:436-439
- 9) Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58:308-317
- 10) Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, et al. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2007; 56:97-103
- 11) Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of