

- Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 22:1589-97, 2004
- 7) von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 17:658-67, 1999.
- 8) Jotte R, von Pawel J, Spigel DR, et al. Randomized phase 3 trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for small cell lung carcinoma. ASCO 2011, Abstract #7000.
- 9) Nobuyuki Katakami, Akihiko Gemma, Hiroshi Sakai, et al. Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701). ASCO 2012, Abstract #7515
- 10) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 346:85-91, 2002.
- 11) Yoshikazu Kotani, Miyako Satouchi, Masahiko Ando, et al. A phase III study comparing amrubicin and cisplatin (AP) with irinotecan and cisplatin (IP) for the treatment of extended-stage small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509. ASCO 2012, Abstract #7003

急性増悪部会(田口善夫)

特発性肺線維症急性増悪症例後ろ向き多施設共同研究

天理よろづ相談所病院呼吸器内科	田口善夫, 橋本成修
独協医科大学呼吸器アレルギー	石井芳樹
東北大学遺伝子呼吸器内科	海老名雅仁
虎ノ門病院呼吸器内科	岸 一馬
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	谷口博之
浜松医科大学第二内科	千田金吾
東邦大学医学部呼吸器内科	本間 栄

【背景】特発性肺線維症(IPF)急性増悪の予後や予後予測因子に関する報告は少ない。

【目的】本邦でのIPF急性増悪症例における, 臨床像, 治療内容, 予後・予後予測因子について解析する。

【方法】2011年1月1日から2012年12月31日の間に, IPF急性増悪と診断された連続症例について調査票を用いて多施設より集積し後ろ向きに検討した。

【結果】平成26年1月25日時点で, 全246症例(68施設)が集積され, 解析対象は215症例であった。急性増悪後, 生存71例(33.0%), 死亡144例(67.0%)であり, 30日死亡は59例(27.4%), 90日死亡は96例(44.7%)。急性増悪時, CRP, LDH, D-dimerが死亡群で有意に高く, 急性増悪前のmMRCが死亡群で有意に高く, %VC, %FVC, %TLCは死亡群で有意に低値を示した。初期治療効果は生存群で有意に認められた($p < 0.001$)。予後について生存期間中央値は102日(95%CI: 74-154日)。予後予測因子は, 急性増悪時のLDH上昇, 急性増悪前のmMRC高値, %FVC低値が予後不良因子であり, 早期治療効果が予後良好因子であった。

【考案】今回, IPF急性増悪の生存期間中央値は既報に比べ良い結果が得られた。IPF急性増悪が広く認知され診断および治療が速やかになされていることや治療中の合併症への対応が早期に適切になされている可能性などが考えられる。予後予測因子として, 急性増悪時のLDH上昇, 急性増悪前のmMRC高値, %FVC低値が予後不良因子であり, 早期治療効果は予後良好因子であることが本研究で判明した。

【緒言】

特発性肺線維症(IPF)急性増悪は予後不良な病態であり, 現在のところ確立した有効な治療法はない。また急性増悪はIPF自体の予後を規定する因子であり, 本邦のみならず海外でも認知されてきている¹⁾。

急性増悪の予後や予後予測因子に関する報告は散見されるが, まとまった報告は僅少である。予後について, 平均生存期間(mean survival time ; MST)は1.67ヶ月という報告や²⁾, 3ヶ月死亡率が60%前後^{3,4)}という報告がある。一方, 背景として比較的軽症例やステロイド未治療例に治療有効例が多いという報

告⁵⁾や, 予後予測因子として, 増悪時のCRP, LDH, CTの画像パターンや陰影の広がりといった因子が報告されている^{3,6)}が, いずれも単施設や小規模での検討である。

そこで今回我々は, 全国多施設で症例を集積し本邦でのIPF急性増悪症例における, 臨床像, 治療内容, 予後・予後予測因子について解析した。

【対象と方法】

2011年1月1日から2012年12月31日の間に, 調査実施施設においてIPF急性増悪と診断された連続

症例について調査票を用いて集積し後ろ向きに検討した。調査実施施設は、先般、呼吸器学会認定施設 685 施設および関連施設 161 施設の計 846 施設に対して行った一次アンケート調査(322施設/846施設; 38.1%), 二次アンケート調査(132施設/247施設; 53.4%)を行い、本研究に承諾いただいた 105 施設である。選択基準は、①ATS/ERS/JRS/ALAT のガイドライン⁷⁾に準じて IPF と診断された症例、②IPF 急性増悪の基準(JRS)¹⁾を満たした症例とした。膠原病や吸入抗原・薬剤など原因が明らかな症例や IPF 急性増悪前に IPF の診断のついていない症例は除外した。患者背景、各種検査、IPF 急性増悪に対する治療内容およびその効果、急性増悪の予後と予後予測因子について検討した。症例のデータは、各施設のカルテより調査票に記入するアンケート形式で収集した。急性増悪に対する治療効果について、①呼吸困難など自覚症状、②HRCT もしくは胸部 X 線写真、③同一条件下 PaO₂ の 10Torr 以上変化のうち、2 項目以上改善したものを有効、2 項目以上悪化もしくは死亡したものを無効、それ以外を不変と判定した。

統計学的処理について、連続変数について、t 検定・Mann-Whitney U 検定を行った。名義変数について、カイ二乗検定・Fisher の正確検定を行った。生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて作成し、logrank 検定により群間比較を行った。予後予測因子について、各変数を Cox 比例ハザードモデルにより相対リスクを算出した。p < 0.05 の場合に有意差ありとした。

【結 果】

平成 26 年 1 月 25 日時点で、全 246 症例(68 施設)が集積され、そのうち不適格症例などを除いた 215 症例を解析対象とした(Figure 1)。患者背景について、性別は男性/女性 179 例/36 例、平均年齢 71.9 歳、喫煙歴は、現喫煙者 21 例、既喫煙者 159 例、非喫煙者 32 例であった(Table 1)。急性増悪前に治療を受けていたのは 115 例(53.5%)で、その内容は、ステロイド 66 例(30.7%)、免疫抑制剤 31 例(14.4%)、pirfenidone (PFD) 53 例(24.7%)、N-acetylcysteine (NAC) 13 例(6.0%)、long-term oxygen therapy (LTOT) 76 例(35.3%)であった(Table 1)。

急性増悪後、生存 71 例(33.0%)、死亡 144 例(67.0%)であり、30 日死亡は 59 例(27.4%)、90 日死亡は 96

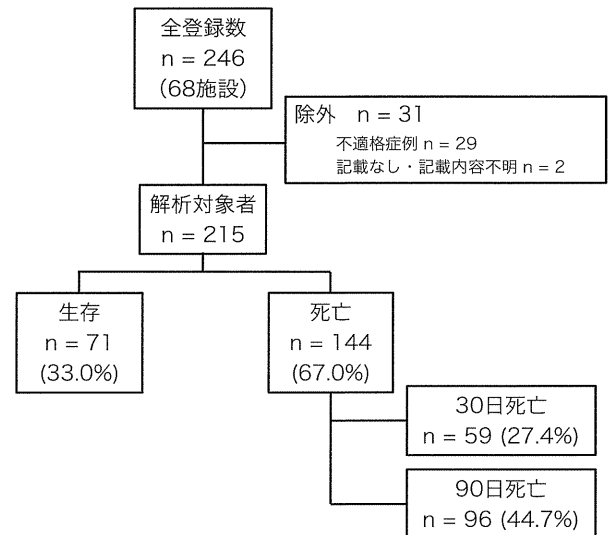


Figure 1. フローチャート

Table 1. 患者背景

	全体 (N = 215)	生存 (N = 71)	死亡 (N = 144)	p値
年齢	71.9±8.2	71.1±8.8	72.3±7.8	0.54
性別 (男/女)	179/36	57/14	122/22	0.44
喫煙歴 (current/former/never)	21/159/32	7/50/13	14/109/19	0.59
Brinkman Index	793.1±596.3	787.4±608.0	796.0±592.7	0.79
mMRC at baseline* (0/1/2/3/4)	8/35/49/47/31	2/16/22/13/4	6/19/29/34/27	0.02
急性増悪前治療	115	37	78	0.88
ステロイド	66	19	47	0.43
免疫抑制剤	31	7	24	0.22
Pirfenidone	53	22	31	0.13
NAC	13	5	8	0.76
LTOT	76	20	56	0.13

例(44.7%)であった(Figure 1)。生存群(71例)と死亡群(144例)で比較したところ、患者背景では、年齢・性別・喫煙歴・Brinkman Index および急性増悪前治療では 2 群間では有意差は認めなかったが、mMRC のみ死亡群で有意に高かった(Table 1)。急性増悪時、CRP, LDH, D-dimer について死亡群の方が有意に高く、急性増悪前の %VC, %FVC, %TLC は死亡群で有意に低値を示した。

急性増悪時の治療内容について(Table 3)、ステロイドパルス療法 188 例(87.4%)、ステロイド後療法 180 例(83.7%)であった。免疫抑制剤は 81 例(37.7%)で使用され、シクロスポリン A(CsA)48 例(22.3%)、シクロホスファミド(CPA)内服 11 例(5.1%)、シクロホスファミドの間欠的パルス療法(IVCY)が 32 例(14.9%)で投与された。シベレスタットは 53 例(24.7%)で使用されていた。人工呼吸管理は、全体で 59 例

Table 2. 検査所見

	全体 (N = 215)	生存 (N = 71)	死亡 (N = 144)	p値
KL-6	1676±1265	1785±1291	1621±1253	0.203
SP-D	363.5±337.4	364.5±218.1	363.0±385.2	0.124
SP-A	106.6±68.8	101.0±61.2	109.1±72.5	0.696
WBC	10911±4242	10340±3255	11198±4643	0.271
CRP*	12.4±49.3	6.4±6.8	15.4±60.0	0.010
LDH*	366.4±149.9	324.8±76.5	387.3±172.0	0.008
D-dimer*	7.57±16.21	3.34±4.41	9.45±19.0	0.024
BNP	222.7±619.9	146.8±381.3	253.1±692.6	0.088
PaO ₂	71.9±35.3	69.3±20.3	73.4±41.3	0.493
%VC at baseline*	69.1±22.4	76.4±26.3	64.7±18.6	0.011
%FVC at baseline*	69.5±22.0	76.6±24.1	65.2±19.5	0.005
%TLC at baseline*	70.0±18.5	76.6±18.9	65.5±17.1	0.022
%Dlco/VA at baseline	63.7±24.6	61.9±18.9	65.1±28.6	0.435

Table 3. 治療内容

	全体 (N = 215)	生存 (N = 71)	死亡 (N = 144)	p値
ステロイドパルス*	188	57	131	0.031
ステロイド後療法	180	64	116	0.080
免疫抑制剤 (全体)	81	30	51	0.370
IVCY	32	9	23	0.684
免疫抑制剤 (内服) *	60	27	33	0.024
CsA*	48	22	26	0.038
CPA	11	4	7	0.755
AZP	3	1	2	1.000
シベレスタット*	53	10	43	0.012
rTM	14	3	11	0.397
抗凝固療法	8	1	7	0.276
IVIg	3	0	3	0.552
PMX	19	10	9	0.074
ネーザルハイフロー	4	2	2	0.600
人工呼吸管理*	59	8	51	<0.001
NPPV*	47	6	41	<0.001
IPPV*	20	2	18	0.024
ECMO	1	0	1	1.000

(27.4%), NPPV47例(21.9%), IPPV20例(9.3%)で施行されていた。治療内容で、生存群・死亡群の2群間では、ステロイドパルス、シベレスタット、人工呼吸管理(NPPV・IPPV)では有意に死亡群で多かったが、免疫抑制剤の内服(CsA)は生存群で有意に多く使用されていた。初期治療効果について、生存群は、有効69例、無効1例、不変1例、死亡群は、有効56例、無効79例、不変8例と、生存群の方が、有意に初期治療効果があることがわかった(p < 0.001)。

予後についてKaplan-Meier法を用いて生存曲線(Figure 2)を作成したところ、生存期間中央値は102日(95%CI: 74-154日)であった。

予後予測因子についてCox比例ハザードモデルにより相対リスクを算出したところ、単変量解析では、急性増悪時のLDH高値、急性増悪前のmMRC高値

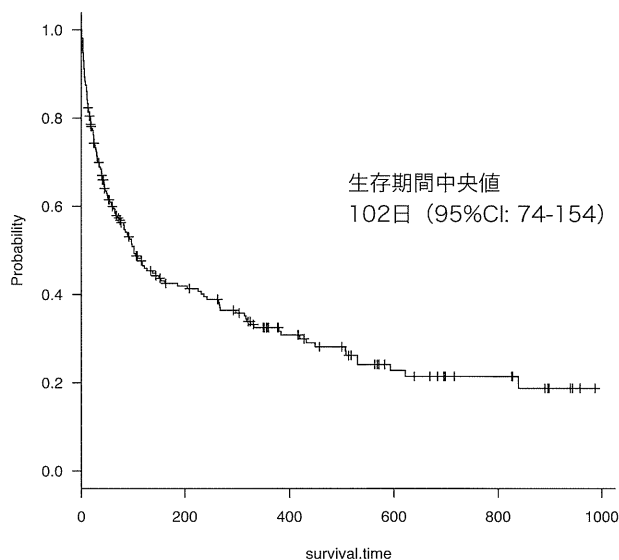


Figure 2. 生存曲線

Table 4. 予後に関する単変量解析①

	hazard ratio	95% CI	p値
年齢	1.016	0.996-1.037	0.121
性別 (男性)	1.096	0.6956-1.728	0.692
喫煙歴	1.259	0.7761-2.042	0.351
KL-6	0.9999	0.9998-1.0000	0.209
SP-D	0.9998	0.9991-1.001	0.622
SP-A	1.002	0.9984-1.006	0.241
CRP	1.002	0.9999-1.005	0.063
LDH*	1.002	1.001-1.003	<0.001
D-dimer	1.009	0.9978-1.02	0.112
BNP	1.000	0.9998-1.000	0.663
mMRC at baseline*	1.418	1.19-1.69	<0.001
%VC at baseline*	0.981	0.9706-0.9916	<0.001
%FVC at baseline*	0.979	0.9675-0.9898	<0.001
%TLC at baseline*	0.967	0.9473-0.988	<0.001
%Dlco/VA at baseline	1.004	0.9889-1.019	0.622

で有意にhazard ratioが高く、%VC、%FVCおよび%TLC高値でhazard ratioが有意に低かった(Table 4)。治療では、ステロイドパルス療法、シベレスタット、人工呼吸管理(NPPV・IPPV)使用例でhazard ratioが有意に高く(Table 5)、ステロイド後療法、免疫抑制剤内服(CsA)使用例や、早期治療効果ありでhazard ratioが有意に低かった(Table 5)。多変量解析では、急性増悪時のLDH上昇、急性増悪前のmMRC高値でhazard ratioが有意に高く、%FVC高値、早期治療効果ありでhazard ratioが有意に低かった(Table 6)。

Table 5. 予後に関する単変量解析②

治療内容	hazard ratio	95% CI	p値
ステロイドパルス*	1.872	1.056-3.319	0.032
ステロイド後療法*	0.382	0.2522-0.5797	<0.001
免疫抑制剤 (全体)	0.732	0.5196-1.03	0.073
IVCY	1.212	0.7749-1.895	0.400
免疫抑制剤 (内服)*	0.533	0.3607-0.7873	0.002
CsA*	0.560	0.3659-0.8576	0.008
CPA	0.721	0.3371-1.542	0.399
AZP	0.816	0.2016-3.301	0.775
シベレスタット*	1.549	1.083-2.215	0.017
rTM	1.095	0.591-2.027	0.774
抗凝固療法	1.550	0.7218-3.33	0.261
PMX	0.573	0.2919-1.126	0.106
人工呼吸管理*	2.290	1.619-3.241	<0.001
NPPV*	2.129	1.475-3.072	<0.001
IPPV*	2.270	1.375-23.749	0.001
治療効果*	0.121	0.0825-0.1768	<0.001

Table 6. 予後に関する多変量解析

	hazard ratio	95% CI	p値
CRP	1.0030	0.9980-1.0060	0.064
LDH*	1.0020	1.0000-1.0040	0.044
%FVC at baseline*	0.9844	0.97130-0.9976	0.021
mMRC at baseline*	1.3040	1.03100-1.6490	0.027
治療効果*	0.1016	0.05658-0.1824	<0.001

【考 案】

今回、全国多施設からIPF急性増悪症例を集積し、臨床像、治療内容、予後・予後予測因子について解析した。

IPF急性増悪の生存期間中央値について、本邦では1.67ヶ月²⁾、海外では2.2ヶ月³⁾との報告があるが、本研究では102日と以前の報告に比し良い結果が得られた。また、90日死亡率について、既報³⁾では60%、本研究では44.7%と若干よい結果であった。治療内容について、2006年の本邦の報告²⁾と比較すると、ステロイドパルスやステロイド後療法の頻度は大差なく、免疫抑制剤の使用については本研究の結果の方がむしろ使用頻度は少なかった。また、呼吸機能に関して、既報³⁾では%FVC 72.0%、%Dlco 66.4%、%TLC 78.7%で、本研究と大きな差は認めなかった。それにも関わらず、今回良好な予後を得たのは、近年、IPF急性増悪が広く認知され、発症から診断・治療までの時間が短縮されている可能性や、感染症や気胸・縦隔気腫といった合併症の早期発見や、それに対する適切な治療がなされている可能性などが考えられる。

本研究より、急性増悪時のLDH上昇、急性増悪前のmMRC高値、%FVC低値が予後不良因子であり、早期治療効果は予後良好な因子と判明した。既報³⁾では、CRP上昇が予後不良因子であったが、本研究では、CRP上昇について有意差は認めなかった。一方、LDH上昇が予後不良因子であることが示された。また、mMRC高値²⁾および%FVC低値³⁾については急性増悪のリスク因子としての報告があるが、今回、両者が急性増悪そのものの予後不良因子であることが判明した。

治療内容について、ステロイドパルス、シベレスタット、人工呼吸管理(NPPV・IPPV)は死亡群で有意に多く使用され、また単変量解析でも、それらについてhazard ratioが有意に高かった。これは重症例ほど濃厚な治療が行われていた可能性が示唆される。一方、ステロイド後療法、免疫抑制剤(内服)についてhazard ratioが有意に低値を示したが、これは、後療法を行った群に、ステロイドパルス後の後療法まで至らないような重症例が含まれていない可能性もあり解釈が困難である。後ろ向き研究では限界があり、急性増悪時の各種治療の有効性について前向きに更なる検討が必要と考えられる。

【謝 辞】

今回のアンケート調査にご協力頂きました68施設(平成26年1月25日現在)の諸先生方に深謝致します。

【文 献】

- 1) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 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編 改訂第2版 南光堂 東京 2011 p67-73.
- 2) 田口善夫, 海老名雅仁, 菅守隆, 他. WEB登録によるIPF急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告. 厚生科学特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成18年度報告書. 2006;39-45.
- 3) Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J.

参加施設 (計68施設 順不同)

広島大学病院	川崎医科大学附属川崎病院
愛知県厚生農業共同組合連合会安城更生病院	国家公務員共済組合連合会浜の町病院
横浜市立市民病院	岐阜市民病院
独立行政法人国立病院機構千葉東病院	鹿児島市立病院
東邦大学医療センター大森病院	朝倉医師会病院
徳島大学病院呼吸器・膠原病内科	山梨大学医学部附属病院第二内科
浜松医科大学内科学第2講座	宮崎大学医学部附属病院第三内科
聖隷三方原病院	大分大学医学部附属病院
沖縄中部病院	独立行政法人国立病院機構旭川医療センター
久留米大学 琉球大学呼吸器内科	大阪警察病院
長崎大学病院第二内科	静岡市立清水病院
虎の門病院呼吸器センター	松下記念病院
九州大学胸部疾患研究施設	和泉市立病院
兵庫県立加古川医療センター	公立大学法人福島県立医科大学附属病院
独立行政法人労働者健康福祉機構北海道中央労災病院	福井大学医学部附属病院
国家公務員共済組合連合会新小倉病院	福岡青洲会病院
社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院	新古賀病院
トヨタ記念病院	厚生連高岡病院
磐田市立総合病院	名古屋大学医学部附属病院
ベルランド総合病院	独立行政法人国立病院機構沖縄病院
奈良県立医科大学内科学第二講座	産業医科大学医学部呼吸器内科学
札幌医科大学第3内科(呼吸器・アレルギー内科)	金沢大学附属病院
浜松医療センター	神奈川県立循環器呼吸器病センター
市立池田病院	聖マリアンナ医科大学
茨城県厚生連JAとりで総合医療センター	西新潟中央病院
大阪赤十字病院	熊本市立熊本市市民病院
長野市民病院	橋本市市民病院
独立行政法人国立病院機構福岡病院	愛知医科大学医学部内科学講座
藤田保健衛生大学病院呼吸器内科・アレルギー科	独立行政法人国立病院機構東京病院
公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	東京慈恵会医科大学
富山大学附属病院第一内科	小松市民病院
高知大学医学部附属病院	長岡赤十字病院
信州大学医学部附属病院内科学第一講座	自治医科大学附属さいたま医療センター
順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科	

2011;37:356-63.

- 4) Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Intern Med. 2012;51:1487-91.
- 5) 高橋亨, 棟方充, 大塚義紀, 他. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するステロイドパルス療法施行例の予後. 日胸疾会誌. 1997;39:9-15.
- 6) Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, et al. Computed tomography findings in acute exacerbation of

idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:372-8.

- 7) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guideline for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788-824.
- 8) Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc, Diffuse Lung Dis. 2010;27:103-110.

膠原病肺部会(須田隆文)

膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎の 多施設共同コホート研究 ～中間解析～

須田隆文, 榎本紀之
浜松医科大学内科学第2講座

【背景】近年、確立した膠原病の診断基準を満たさないが膠原病との関連が疑われる間質性肺炎症例が注目されている。これらの患者群は、報告者によって undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変, lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD), autoimmune-featured in interstitial lung disease (AIF-ILD) などと呼ばれ、それぞれ異なる診断基準が提唱されている。しかし、これらの間質性肺炎の頻度や予後については十分解明されていない。

【目的】特発性間質性肺炎(IIPs)において、UCTD、LD-CTD、AIF-ILDなどの頻度や臨床像、予後の違いを明らかにする。

【対象と方法】2013年4月から新規にIIPsと診断された連続症例を登録し、多施設共同、前向き追跡調査を行う。診断時の関節症状や自己抗体などを網羅的に確認し、1年毎に経過を登録する。今回は2013年12月までの登録症例を対象として中間解析を行った。

【結果】全国37施設から研究協力の了解を得た。2013年4月から同年12月までにIIPs 38症例(男性29例,女性9例,平均年齢67.6才)が登録された。IIPsの内訳は、特発性肺線維症(IPF) 17例(44.8%:組織診断5例,臨床診断12例), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 2例(5.3%), cryptogenic organizing pneumonia (COP) 3例(7.9%), unclassifiable 1例(2.6%), 組織型不明 15例(39.5%)であった。38例のうち、UCTD-IPは14例(36.8%), LD-CTDは14例(36.8%), AIF-ILDは8例(21.1%)においてそれぞれの診断基準を満たした。

【結論】新規IIPs症例の21.1～36.8%において膠原病との関連が疑われた。今後も引き続き症例登録および追跡調査を継続する予定である。

A. 研究の背景と目的

近年、特発性間質性肺炎(IIPs)と診断された症例において、膠原病の確立した診断基準を満たさないが、膠原病と関連した症状や検査所見を示す間質性肺炎の患者群が注目されてきている。これらの患者群は報告者によって、undifferentiated connective tissue disease (UCTD)の肺病変¹⁾, lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD)²⁾, autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD)³⁾などと呼ばれ、それぞれの異なる診断基準が提唱されている。KinderらはIIPsの中でUCTDと診断された症例は予後が良好である可能性を示したが⁴⁾,一方でCorteらはIIPs

全体ではUCTD診断は予後と関連しないと報告した⁵⁾。しかし、我々は特発性nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)ではUCTD診断は予後良好と関連することを示した⁶⁾。また、AIF-ILDにおいてFischerらはIIPsの中でAIF-ILD診断は予後と関連しないとしたが、抗核抗体が1,260倍以上のAIF-ILD症例は予後良好であることを報告した²⁾。以上のように、IIPsの中で膠原病との関連が疑われる患者群の治療反応性、予後などが報告により異なるため、より詳細な検討が望まれている。また、今までの報告の大部分は後向き研究であり、各診断基準の項目の欠損などによって診断にバイアスがかかっている可能性がある。そこで今回我々は、全IIPs症例を対

象として、診断時に膠原病と関連した所見を網羅的にチェックした上で経過を観察する前向き調査を計画した。本調査によって、IIPsにおけるUCTD, LD-CTD, AIF-ILDなどの頻度や、このような症例の臨床像、治療反応性、予後などを明らかにすることができると考えられる。

B. 研究方法

新規にIIPsと診断された連続症例を登録し、多施設共同、前向きを追跡調査を行う。現在までに全国37施設から研究協力の了解を得られ、各施設の倫理委員会において承認された施設において2013年4月からの登録を開始した。紙面にて同意を得られた症例を登録した。診断時に膠原病を疑う症状、理学的所見、自己抗体を含む血液検査の結果などを網羅的に確認し、外科的肺生検例では組織所見などを記入する。また、1年毎にその経過を確認する。いずれかの膠原病の診断基準を満たした症例、過敏性肺炎や塵肺など明らかな原因を有する症例は除外した。

C. 結果

1) 臨床像および一般検査成績

2013年4月から同年12月までに38症例が登録された。IIPs診断時の臨床像をTable 1に示す。男性29名、女性9名、診断時の平均年齢は67.6 ± 7.8才であった。受診動機は症状受診が27例と最多であり、30例が慢性経過であった。診断時の検査成績をTable 2に示す。血清KL-6 1214 ± 987 U/mL, SP-D 244 ± 160 ng/mLと高値であった。Forced vital capacity (FVC)は平均2.36L (76.2%)、肺拡散能(DLCO)は平均65.5%と軽度低下していた。また、安静時の酸素化は平均PaO₂ 79.7 Torrと保存されていたが、6分間歩行テストでは平均距離396m、平均の最低SpO₂89.7%と低値であり運動耐容能が低下していた。

2) 登録症例の内訳

外科的肺生検は8例 (21.1%)に実施された。登録症例の内訳をFigure1に示す。特発性肺線維症(IPF) 17例 (44.8%: 組織診断5例(13.2%)、臨床診断12例(31.6%)), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 2

Table 1. 診断時の臨床像

	n = 38 (mean ± SD)
性別, 男性 / 女性	29 / 9
診断時の年齢, 才	67.6 ± 7.8
喫煙歴, current / ex / never	5 / 22 / 11
喫煙量 (Pack-year of smoking)	24.4 ± 30.5
間質性肺炎の家族歴, + / -	1 / 37
受診動機, 検診発見 / 症状受診 / その他	8 / 27 / 3
発症形式 急性 / 亜急性 / 慢性 / 不明	1 / 5 / 30 / 2
咳嗽, n (%)	27 (71.0)
労作時呼吸困難, n (%)	18 (47.4)
ばち状指, n (%)	10 (26.3)
捻髪音, n (%)	37 (97.4)
外科的肺生検, n (%)	8 (21.1)
先行する間質性肺炎治療, n (%)	0 (0)

Table 2. 診断時の検査成績

	n = 38 (mean ± SD)
生化学検査	
LDH, U/L	232 ± 55
KL-6, U/ml	1214 ± 987
SP-D, ng/ml	244 ± 160
呼吸生理検査	
FVC, L	2.36 ± 0.80
FVC, % predicted	76.2 ± 19.2
FEV ₁ , % predicted	83.9 ± 7.9
DLCO, % predicted	65.5 ± 16.7
安静時 PaO ₂ , mm Hg	79.7 ± 13.0
6分間歩行距離, m	396 ± 97
最低SpO ₂ , %	89.7 ± 7.9
重症度 (日本), 1 / 2 / 3 / 4	17 / 7 / 8 / 5
BAL 細胞分画	
Lymphocytes, %	12.9 ± 8.1
Neutrophils, %	5.8 ± 9.9
Eosinophils, %	2.6 ± 3.6

例 (5.3%), cryptogenic organizing pneumonia (COP) 3例 (7.9%), 外科的肺生検を実施した unclassifiable 1例 (2.6%), 組織型不明の特発性間質性肺炎 15例

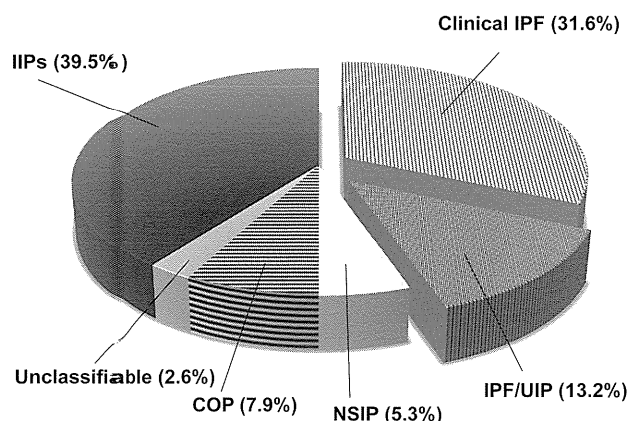


Figure 1. 登録症例の内訳.

特発性肺線維症(IPF) 17例 (44.8%: 組織診断5例(13.2%), 臨床診断12例(31.6%)), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 2例 (5.3%), cryptogenic organizing pneumonia (COP) 3例 (7.9%), 外科的肺生検を実施した unclassifiable 1例 (2.6%), 組織型不明の特発性間質性肺炎 15例 (IIPs; 39.5%)であった。

(IIPs; 39.5%)であった。組織型の判明している症例に限定すると IPF/UIP が73.9%を占めていた。組織型不明の15例はhigh-resolution computed tomography (HRCT)において usual interstitial pneumonia (UIP) パターンを示さず、かつ外科的肺生検を施行していない症例であった。

3) 膠原病的背景の検討

全登録症例において、LD-CTD 14例 (36.8%), UCTD 14例 (36.8%), AIF-ILD 8例 (21.1%)がそれぞれの診断基準を満たした (Figure 2)。各組織型におけるそれぞれの頻度を Figure 3 に示す。IPF 17例ではLD-CTD 4例 (23.5%), UCTD 4例 (23.5%), AIF-ILD 1例 (5.9%)がそれぞれの基準を満たした。組織型不明の特発性間質性肺炎(IIPs) 15例においては、上記3疾患の占める割合が50~71.4%と高頻度であった。膠原病関連の症状 (Table 3) を見ると、乾燥症状5例 (13.2%), 原因不明の体重減少4例 (10.5%), 食道・胃逆流症状4例 (10.5%)と多かった。また、血清自己抗体等の検査成績 (Table 4) は抗核抗体陽性 (40倍以上) 21例 (55.3%), 赤沈亢進17例 (44.7%), CRP上昇16例 (42.1%), 高γグロブリン血症13例 (34.2%), リウマチ因子陽性12例 (31.6%)の順に多かった。抗核抗体の抗体価と染色パターン (Figure 4) を示す。抗体価は40~160倍が全体の81%を占めていた (Figure 4A)。また、染色パターンでは speckled と homogenous が全体の72.7%を占めていた (Figure 4B)。厳密には抗核抗体ではないものの、抗

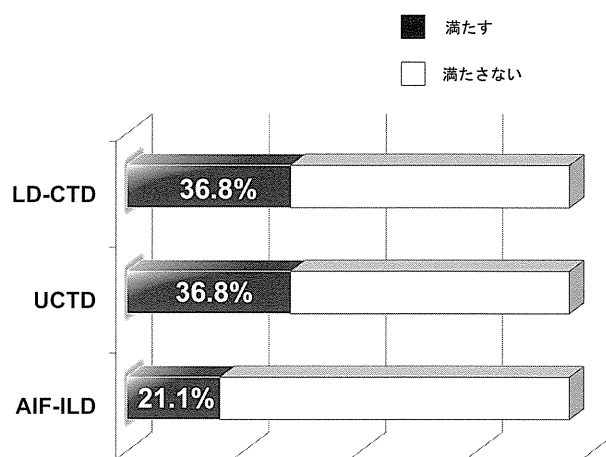


Figure 2. 登録症例における lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD), undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変および autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD) の頻度.

全登録38症例において、LD-CTD 14例 (36.8%), UCTD 14例 (36.8%), AIF-ILD 8例 (21.1%)がそれぞれの診断基準を満たした。

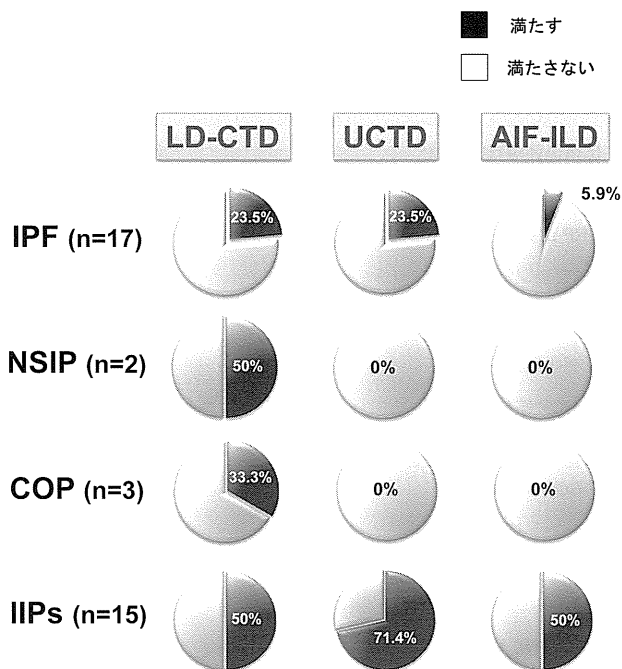


Figure 3. 各組織型における lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD), undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変および autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD) の頻度.

特発性肺線維症 (IPF) 17例ではLD-CTD 4例 (23.5%), UCTD 4例 (23.5%), AIF-ILD 1例 (5.9%)がそれぞれの基準を満たした。組織型不明の特発性間質性肺炎 (IIPs) 15例においては、上記3疾患の占める割合が50~71.4%と高頻度であった。

aminoacyl tRNA synthetase (ARS) 抗体などを含む cytoplasmic パターンも9.1%を占めていた。

Table 3. 膠原病関連の症状

	n = 38 (%)
口腔と眼の乾燥症状 (sicca features)	5 (13.2)
シルマーテスト陽性	1 (2.6)
ガムテスト陽性	1 (2.6)
体重減少	4 (10.5)
食道・胃逆流症状	4 (10.5)
多関節痛	1 (2.6)
朝のこばり	1 (2.6)
レイノー症状	1 (2.6)
手指硬化	1 (2.6)
Mechanic's hand	1 (2.6)
全身性色素沈着	1 (2.6)
肘・膝伸側の紅斑	1 (2.6)
口腔潰瘍	1 (2.6)

Table 4. 検査所見の陽性頻度

	n = 38 (%)
抗核抗体陽性(≥40倍)	21 (55.3)
赤沈亢進	17 (44.7)
CRP 上昇	16 (42.1)
高γグロブリン血症	13 (34.2)
リウマチ因子陽性	12 (31.6)
低補体血症	3 (7.9)
抗 CCP 抗体陽性	3 (7.9)
抗DNA抗体陽性	1 (2.6)
抗Scl-70抗体陽性	1 (2.6)
抗セントロメア抗体陽性	1 (2.6)
抗ssDNA抗体陽性	1 (2.6)
抗SS-A抗体陽性	1 (2.6)
MPO-ANCA陽性	1 (2.6)
抗CLβ2GP1抗体陽性	1 (2.6)

D. 考 察

膠原病的要素を有する LD-CTD, UCTD, AIF-ILD はそれぞれ異なる診断基準を有し^{1) 2) 3)}, その予後は報告により異なる^{4) 5) 6) 7)}. また, これらの研究の多くは後ろ向き研究であった. 従って選択バイアスのない詳細な前向き検討が望まれている. 本研究では多施設から新規に IIPs と診断された連続症例を

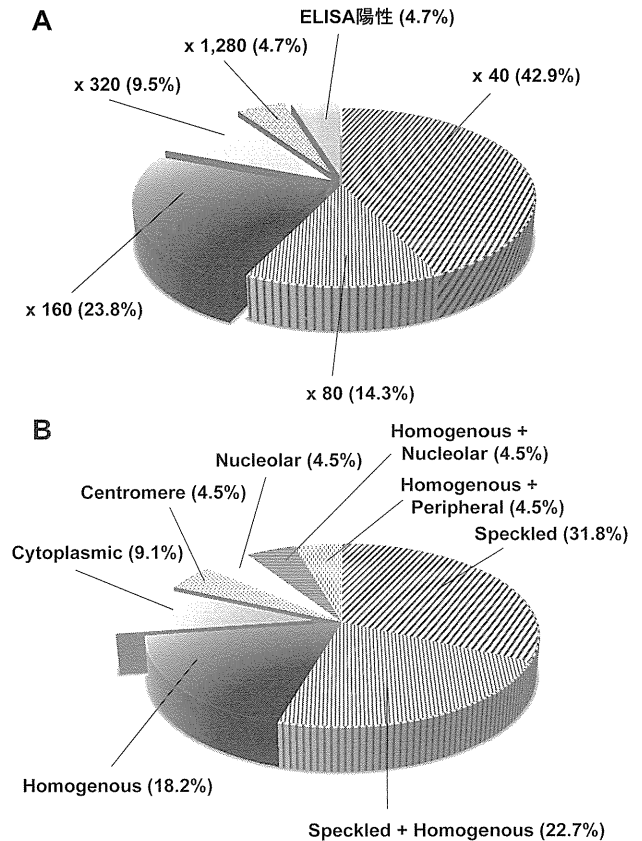


Figure 4. 抗核抗体の抗体価と染色パターン. 抗体価は40~160倍が全体の81%を占めていた (Figure 4A). また, 染色パターンでは speckled と homogenous が全体の72.7%を占めていた (Figure 4B). 厳密には抗核抗体ではないものの, 抗 aminoacyl tRNA synthetase (ARS) 抗体などを含む cytoplasmic パターンも9.1%を占めていた.

登録し, 前向きの追跡調査を開始した. 膠原病的背景の検討では LD-CTD 14例 (36.8%), UCTD 14例 (36.8%), AIF-ILD 8例 (21.1%) がそれぞれの診断基準を満たした. また, IPF のみの検討では LD-CTD 4例 (23.5%), UCTD 4例 (23.5%), AIF-ILD 1例 (5.9%) がそれぞれの基準を満たしていた. 以前の我々の IPF を対象とした後ろ向き研究 (未発表) と比較しても, より多くの症例が膠原病的背景を有することが明らかとなった. AIF-ILD の頻度は32%と報告されているが³⁾, 本研究では21.1%とやや低値であった. 症例登録時のバイアスを減らし正確な発生頻度を確認するためにも, 連続症例の継続的登録が重要であると考えられた.

組織型の検討では, AIF-ILD は UIP が多いとされているが³⁾, UCTD の肺病変は NSIP が多いと報告されている⁵⁾. 一方, LD-CTD での組織型の頻度は不明である. 本研究においては, IPF/UIP が組織型の

判明している症例の73.9%を占めていたのに対し、NSIPは5.3%とわずかであった。膠原病に合併した間質性肺炎の組織型はNSIPが多いことから、IIPsの中でも組織型がUIPとNSIPによって膠原病的背景を有する症例の頻度が異なる可能性がある。今後、組織診断例をさらに蓄積してこの点に関して検討を加える予定である。また、HRCTにおいてUIPパターンを示さず、かつ外科的肺生検が施行されていない組織型不明のIIPsにおいて、上記3疾患の占める割合が50～71.4%と高頻度であったことは興味深い。

本研究によって、LD-CTD やUCTD, AIF-ILDなどの膠原病が疑われる間質性肺炎症例の臨床像を明らかにし、また長期間に渡る追跡調査によってその予後を検討することにより、IIPsにおけるこれらの診断の臨床的意義の解明が期待される。今後も引き続き症例登録と追跡調査を実施する予定である。

* 本研究にご協力頂いております多くの先生方に深謝致します。

* 本研究において開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Kirder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*; 176: 691-697, 2007.
- 2) Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*; 138: 251-256, 2010.
- 3) Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*; 140: 1292-1299, 2011.
- 4) Kinder BW, Shariat C, Collard HR, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*; 188: 143-149, 2010.
- 5) Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*; 39: 661-668, 2012.
- 6) Suda T, Kono M, Nakamura Y, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med*; 104: 1527-1534, 2010.
- 7) Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA, Raddaoui E, Al-Hajjaj MS, Hajjar W, Shaik SA. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med*; 106(11): 1575-85, 2012.

慢性過敏性肺炎部会(稲瀬直彦)

慢性過敏性肺炎部会報告

稲瀬直彦

東京医科歯科大学呼吸器内科

全国22施設の慢性過敏性肺炎222例を対象として実施した疫学調査の結果は、今年度に論文として公表された。この調査により本邦における慢性過敏性肺炎の原因抗原の過半が鳥抗原であることが示されたが、鳥特異抗体の簡便な測定法が望まれている。現在、イムノキャップ法による鳥特異抗体が商品化されており、本研究班の班員である田口善夫らにより鳥関連過敏性肺炎を対象としたハト・オウム・セキセイインコIgG抗体値のカットオフ値が検討されている。本測定法の保険収載の妥当性を検証することを長期的な目標として、昨年度より班員施設による「鳥関連過敏性肺炎の診断におけるイムノキャップ法一多施設臨床研究」を計画したが、今年度は検体収集を中心に継続した。また、昨年度に画像部会との合同研究として「UIPのCT像：特発性肺線維症と慢性過敏性肺炎との異同」を実施したが、本年度は結果の解析を完了し論文化を進めた。

A 鳥関連過敏性肺炎の診断におけるイムノキャップ法一多施設臨床研究

はじめに

全国22施設の慢性過敏性肺炎222例を対象として実施した疫学調査の結果は、今年度に論文として公表された¹⁾。この調査により本邦における慢性過敏性肺炎の原因抗原の過半が鳥抗原であることが示されたが、鳥特異抗体の簡便な測定法が望まれている。現在、イムノキャップ法による鳥特異抗体の測定法が商品化されており、本研究班の班員である田口善夫らにより鳥関連過敏性肺炎を対象としたハト・オウム・セキセイインコIgG抗体のカットオフ値が検討された²⁾。当科においても鳥関連過敏性肺炎を対象に、本測定法による鳩・インコIgGおよびIgA抗体の有用性を検討した³⁾。本測定法の保険収載の妥当性を検証することを長期的な目標として班員施設による「鳥関連過敏性肺炎の診断におけるイムノキャップ法一多施設臨床研究」を計画し、今年度は検体収集を中心に研究を継続した。

対 象

BRHPで急性および亜急性(あるいは再燃症状軽減型の慢性と診断された患者100例とした。選択基準は、①明らかな鳥曝露がある、②急性症状がある、

③HRCT所見が過敏性肺炎に合致する、④BALFのリンパ球が35%以上、⑤免疫学的所見は問わない、であり、経ロステロイド使用例は除外とした。対照(コントロール)群は、特発性間質性肺炎(IIPs)および膠原病関連間質性肺炎からなる50例とした。研究参加施設は自治医科大学、福島県立医科大学、神奈川県立循環器呼吸器センター、公立陶生病院、天理よろず相談所病院、東京医科歯科大学の6施設である。

方 法

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

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

進捗状況

全ての施設での倫理審査が終了し研究遂行の許可が下りた。これまでにBRHP 59例、対照群16例の検体が収集された。

おわりに

本年度は6月に抗トリコスポロン・アサヒ抗体が臨床検査として保険収載された。急性過敏性肺炎の7割が夏型過敏性肺炎であることを踏まえると過敏性肺炎の診療における大きな一歩と思われる。一方、慢性過敏性肺炎の6割をしめる鳥関連過敏性肺炎の診断の一助となる鳥特異抗体が保険収載されることが次の目標と思われる。本研究により、特発性間質性肺炎との鑑別が困難である鳥関連過敏性肺炎の診断における鳥特異抗体の有用性が示されることが期待される。

B UIPのCT像：特発性肺線維症と慢性過敏性肺炎との異同(画像部会との共同)

はじめに

外科的生検でUIPパターンと診断された慢性過敏性肺炎(CHP-UIP)とIPF/UIPのCT所見の異同を検討することと、両群のCTによる鑑別能を検討することを目的として多施設研究を実施した。

対 象

CHP-UIP群として東京医科歯科大学、神奈川循環

器呼吸器病センター、済生会熊本病院での外科的生検例50例、IPF/UIP群として本研究班画像部会作成データベース内のCRP診断確定例48例を対象とした。

方 法

4名の放射線科診断専門医を2名ずつの2グループに分け、上記症例のHRCTをシャッフル後に読影実験を行った。すりガラス影、浸潤影、すりガラス影+牽引性気管支拡張、浸潤影+牽引性気管支拡張、蜂巣肺、小葉内網状影、気腫、のう胞、粒状影の全肺面積に対する割合を5%単位で推定して記載した。さらに、各症例の診断とCHP-UIPの場合にはその根拠を記載した。

結 果

のう胞以外の各所見の面積はCHP-UIPとIPF/UIPで差を認めなかった(表1)。8割の症例はCHP-UIPと正診されたが、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、気管支血管束優位の分布、すりガラス陰影の過剰、小粒状影の過剰が挙げられた。一方、IPF/UIPの正診率は5割にとどまっ

表1. CHP-UIPとIPF/UIPにおける各所見の肺野内面積の比較

	CHP-UIP	IPF/UIP	p Value
すりガラス影 (%)	8.9±1.1	10.1±1.2	0.438
浸潤影 (%)	0.1±0.1	0.3±0.2	0.287
すりガラス影+ 牽引性気管支拡張 (%)	16.7±1.5	14.9±1.0	0.317
浸潤影+ 牽引性気管支拡張 (%)	3.5±0.7	3.4±0.7	0.893
蜂巣肺 (%)	2.1±0.5	3.6±0.7	0.086
小葉内網状影 (%)	11.5±0.9	11.4±0.8	0.966
気腫 (%)	2.0±0.8	2.6±0.7	0.583
のう胞 (%)	1.3±0.3	2.6±0.4	0.011
粒状影 (%)	1.6±0.4	2.4±0.5	0.235

た。CHP-UIPの鑑別に有用な所見をロジスティック解析により検索したところ、小粒状影の過多が有意差を示した⁴⁾。

おわりに

本研究によりCHP-UIPとIPF/UIPのHRCT所見の類似性が明らかとなり、IPFとCHPの画像上の鑑別が困難であるが示された。本研究は論文化がほぼ終了し、近日中に投稿の予定である。

参考文献

- 1) Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, et al. A nation wide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. Respir Invest 51:191-199,2013.
- 2) 羽白高,田口善夫,田中栄作,他. イムノキャップ特異IgGキットを用いたハト・オウム・セキセイインコIgG抗体値のカットオフ値の検討. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成21年度研究報告書:187-189,2010.
- 3) 稲瀬直彦,鵜浦康司,宮崎泰成,他. 鳥関連過敏性肺炎の診断における鳥特異抗体. 日呼吸会誌 49:717-722,2011.
- 4) 立石知也,上甲剛,酒井文和,他. 慢性過敏性肺炎のUIPパターンとIPF/UIPのHRCT画像比較検討. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成24年度研究報告書:185-189,2013.

在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)

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

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

*酸素療法・リハビリテーション部会 部会長

本邦の日常診療において、特発性肺線維症(IPF)に対する長期酸素療法(long term oxygen therapy: LTOT)は広く導入されているが、実際にどのようなIPF患者を対象に導入されているのか、導入されてからの生命予後はどの程度であるのか、また生命予後を予測する因子は何なのか、についてのデータは皆無に近い。LTOT導入されるIPFの生命予後と予後予測因子を調査することを目的とし、多施設共同前向き観察研究を開始しており、本年度の進捗状況と中間解析結果を報告する。

緒 言

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

目 的

LTOT導入されるIPF患者の予後や予後予測因子を調査すること。

方 法

研究デザイン：多施設前向き観察研究。

研究協力施設：厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班に所属する各施設

対象症例：研究協力施設において新規にLTOT導入されるIPF患者のうち、本研究参画に対して同意が得られる症例。IPFの診断はATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインに準ずる。

研究期間：各施設において倫理委員会の通過後2年間を登録期間とし、最終症例の登録後3年間を追跡期間とする。

IPF患者のLTOT導入時に調査票を記入し登録をする。登録された患者の予後追跡を行う。

観察項目：

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

LTOT初期設定、酸素供給機種

喫煙歴

ガイドラインに準じたHRCTパターン分類

(Consistent, Possible, Inconsistent)

CTによる上肺の気腫性変化の割合(目測5%きざみ)

体格(身長, 体重)

呼吸機能検査(VC, FVC, FEV1/FVC, DLco)

動脈血液ガス(採血時の酸素吸入条件, PaO₂, PaCO₂)

6分間歩行テスト(評価時の酸素吸入条件, 6分間歩行距離, テスト前SpO₂, 最低SpO₂)

採血データ(白血球数, ヘモグロビン濃度, 血小板数, LDH, BNP, KL-6, SP-D, 安定期のCRP)

LTOT導入時の治療薬剤(ピルフェニドン, N-アセチルシステイン吸入, ステロイド, シクロスポリン, シクロホスファミド, アザチオプリン, シルденаフィル, タダラフィル, ボセンタン, アンブリセンタン, ベラプロスト, 利尿剤)

修正MRC

COPDアセスメントテスト(CAT³)総合点

Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD⁴)(不安, 抑うつ)

予後に影響を与えるような合併症

解析方法

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

調査の流れ

新規にLTOT導入を決定したIPF患者に対して調査の説明と同意の取得

同意取得可能であれば、同時に修正MRCを聴取し、CATとHADを回収

↓

「登録票」を完成させる

↓

「登録票」を研究事務局へFAXし登録完了

↓

研究期間終了時に研究事務局より送付される「(転帰)追跡調査票」を返送し、調査終了

経過報告

本研究は前向き臨床試験のためのUMIN登録が完了しており、研究班所属施設のうち、施設内IRB承認が得られた22施設(表1)から順次症例登録が開始されている。2013年12月4日現在、11施設から37例の登録があり、症例の概要を以下に示す。なお、Primary outcomeとしている全生存期間と予後規定因子の解析に関しては、全調査期間終了時点に行う(転帰)追跡調査が未回収であるため、行っていない。

中間解析

症例は37例、男性29例、女性8例、平均年齢69.2歳、であった。LTOT機種としては吸着型、酸素圧縮ボンベ、液体酸素型がそれぞれ20例、9例、8例であった。導入時からLTOTを24時間使用しているのは16例であった。導入時の労作時流量は平均2.2L/minであった。登録時収集データのうち、主だったものについて、表2に示す。

表1 研究協力施設

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

表2 中間解析 (n=37)

Spirometry		Six min-walk test	
VC (ml)	2167±634	distance (m)	329±171
%VC (%)	66.1±17.8	minSpO ₂ (%)	77.1±10.3
FVC (ml)	2003±669	Dyspnea	
%FVC (%)	66.2±17.8	mMRC (grade)	2.4±1.1
FEV1/FVC (%)	87.3±8.4	Patient reported outcome	
DLco	6.7±2.5	CAT (score)	21.0±7.1
%DLco (%)	42.5±15.3		
BGA-A (room air)		HAD anxiety	
PaO ₂ (mmHg)	68.3±10.6	HAD depression	7.3±4.3
PaCO ₂ (mmHg)	40.8±5.5		8.5±3.8
mean±SD			

考 察

一般的にIPFの予後予測因子としては、ベースラインの呼吸困難感、肺拡散能力低値、運動時低酸素、HRCTでの蜂巢肺の範囲、肺高血圧合併などが知られている⁵⁾。CATはCOPDの健康関連QOLを評価する簡便な質問票として、考案され実用化されているが、最近、間質性肺炎患者に対しての有用性が報告されている⁶⁾。HADは不安・うつを定量的に評価する質問票として検証されており⁷⁾、今回の対象症例の心理的因子を評価するのに有用と考えた。本研究班所属の施設において、高い精度で前向きに調査するという手法を用いて、年齢、呼吸機能、IPF罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動対容能、呼吸困難、健康関連QOL、心理的因子といったIPFの予後予測となり得る可能性のある多面的なパラメータについて、収集解析することを目指す。

結 論

このたび、LTOT導入されるIPF患者を前向きに症例集積し、LTOT導入時の患者背景、生命予後、予後規定の予測因子を評価するための前向きプロトコルを作成し、症例集積を開始している。同様の解析は前例がなく、酸素療法導入されるような進行例のIPF患者の治療を行っていく上で、有用なデータが得られると期待される。目標症例数までの登録継続中であり、症例集積後の予後調査を完了次第、全生存期間や予後予測因子の解析を行う予定である。

参考文献

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

画像部会(酒井文和)

牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討 (最終報告)

東北大学放射線診断科 富永循哉, 埼玉医大国際医療センター画像診断科 酒井文和

目的: 様々な専門分野, 経験, 地域に属する医師を対象として, CT画像診断上の牽引性気管支拡張に対する認識を調査すること。

方法: びまん性肺疾患を専門とする7人の医師の判定を基に, 気管支拡張像を示すHRCT画像50例を, 牽引性気管支拡張と判断できる程度により1~3の3段階で分類し(1=低確信度, 2=中確信度, 3=高確信度), これをReference Standardとした。次いで, 様々な専門分野, 経験, 地域に属する医師48人を評価者として, 同一の画像を同様に分類し, 評価を依頼した。第1回読影実験では, Fleischner Societyの用語集の説明に基づき判定し, 第2回読影実験では, 付則(牽引性気管支拡張は間質性肺炎/肺線維症に対して限定して用いる事)を加えての判定を依頼した。評価者の判定とReference Standardの一致度を重み付き κ wで算出し, 評価者別に第1回と第2回読影実験の κ w値を, t検定を用い信頼区間95%で比較した。気道拡張の背景となる画像的特徴から, 対象画像50例を「非間質性肺病変」, 「慢性線維化性間質性肺炎」(網状影・蜂巣肺を背景とする間質性肺炎), 「急性・亜急性経過の間質性肺疾患」(網状影・蜂巣肺が目立たない間質性肺炎), 「判定困難例」に分類した。評価者による3段階評価から算定した平均値と標準偏差値により, 各症例を以下のように分類した:共通して牽引性気管支拡張と認識した症例(平均値 \geq 2.5, 標準偏差値 \leq 0.7), 共通して牽引性気管支拡張を否定した症例(平均値 \leq 1.5, 標準偏差値 \leq 0.7), 判定が多様な症例(1.5<平均値<2.5, 標準偏差値 $>$ 0.7), その他(上記いずれの症例別評価にも属さない症例)。それぞれの画像的特徴における症例別評価の分布を調べ, Fisherの正確確率検定により, 信頼区間95%で検定した。更に, 画像的特徴毎に, 第1回と第2回読影実験の間で症例別評価の分布差を調べ, McNemar検定を用いて, 信頼区間95%で検定した。

結果: Reference Standardでは17例, 12例, 21例をそれぞれ低確信度例群, 中確信度例群, 高確信度例群に分類された。第1回よりも第2回読影実験で κ wが高値を示した評価者は41人(85%)であった。評価者全員分の κ w値は, いずれも第2回読影実験で高い値を示し, 第1回と第2回読影実験の間で κ wに統計学的有意差を認めた。症例別評価では, 非間質性肺病変や慢性間質性肺炎を画像的特徴とする症例に対し, 牽引性気管支拡張を否定した症例と共通して牽引性気管支拡張と認識した症例が有意に分布していた。急性・亜急性経過の間質性肺疾患と判定困難例には判定が多様な症例が多く分布していた。非間質性肺病変を画像的特徴とする症例のみに, 第1回と第2回読影実験の間で, 症例別評価の分布に有意差を認めた。

結論: 牽引性気管支拡張は非間質性肺病変による気管支拡張とは異なる画像所見として容易に認識し得る。慢性線維化性間質性肺炎で見られる気道の拡張は, 牽引性気管支拡張像として共通認識が得られている。一方で, 急性・亜急性経過の間質性肺疾患において, 牽引性気管支拡張の判定は様々であり, 共通認識が得られているとは言えない。

A. 研究目的

Westcottらは、組織の肉眼的な観察と、切片のX線写真から、終末的肺線維化組織の中に、広狭不整を伴い、歪んだ形状の拡張した気管支を高頻度に認める事を指摘し、このような気道に対して、「牽引性気管支拡張」を用いる事を提案した(1)。牽引性気管支拡張は、反復する気道感染が要因となる気管支拡張症や閉塞による気管支拡張とは発生機序や病的意義が異なる(2-6)。牽引性気管支拡張のCT上の画像所見は、Fleischner Societyの用語集により、肺線維化に囲まれた不整な気管支の拡張であると簡潔に述べられている(7)。

牽引性気管支拡張は、CT上、通常型間質性肺炎(8-14)、慢性過敏性肺炎(12, 15, 16)、石綿肺(14, 17)、線維化期のサルコイドーシス(18)等の線維性慢性間質性肺炎で認められる画像所見として報告されている。これらは、Westcottらが提案した終末的肺線維化に相当する画像所見と考えられる。一方で、急性間質性肺炎(19)、急性呼吸窮迫症候群(20, 21)や特発性肺線維症の急性増悪(22)など、急性経過を示す間質性肺炎で見られる気道の拡張を、牽引性気管支拡張として報告する研究も多数みられる。更に、非特異的間質性肺炎において牽引性気管支拡張は治療によって改善する事もあり、必ずしも進行した線維化を反映した所見とは限らないとも述べられている(23-25)。このように、近年、牽引性気管支拡張は、Westcottらの当初の意図を超え、様々な間質性肺疾患で見られる画像所見として用いられている。

現在、CT検査はびまん性肺疾患の診断には必須の手法になっており、CT上の専門用語として用いる際も、牽引性気管支拡張は統一見解の得られた用語として使用すべきであろう。一方で、実際の臨床の現場で、どのような所見が広く一般に牽引性気管支拡張と認識されているかは明らかにされていない。本研究では、様々な専門分野、経験、地域に属する医師を対象に、牽引性気管支拡張に対する認識を調査し、標準化に向けた課題を検討した。

B. 研究方法

1. コアメンバーによる対象画像選定とReference Standardの決定

全国の22人の胸部放射線科医と11人の呼吸器内科医に「牽引性気管支拡張」あるいは「牽引性気管支拡張とは異なる気道の拡張」として、高分解能CT(HRCT)デジタル画像の提出を依頼し、結果として127症例を収取した。これらの症例を対象に、びまん性肺疾患を専門とし、15年以上の経験がある7人の放射線専門医で構成されたコアメンバーが、対象画像選定と標準参照(Reference Standard)を決定した。第三者が、症例毎に3スライスまでの横断像を選択し、提示があれば1つの再構成冠状断像を添付して対象画像とした。これらのうち適当な横断像1スライスを選択し、円印を1カ所つけて評価対象となる気管支を指定した。コアメンバー7人が合議の上で、これらの症例を「牽引性気管支拡張」と判断できる程度、すなわち確信度レベルにより、5段階評価でスコアリングし(1=definitely no, 2=probably no, 3=possibly yes, 4=probably yes, 5=definitely yes)、その結果をReference Standardとした。判定に当たり、Fleischner Societyの用語集の説明(7)を原則としたが、より厳密な判定を図るために、牽引性気管支拡張に対するコアメンバーの共通認識として、以下の付則を加えた。

牽引性気管支拡張についてのFleischner Societyの用語集の説明(一部改編)

Traction bronchiectasis and traction bronchiolectasis respectively represent irregular bronchial and bronchiolar dilatation caused by surrounding retractile fibrosis. Dilated airway are usually identifiable but may be seen as cysts (bronchi) or microcysts (bronchioles in the lung periphery) on transvers images. The juxtaposition of numerous cystic airway may make the distinction from "pure" fibrotic honeycombing difficult.

追加付則

1. 牽引性気管支拡張/細気管支拡張は間質性肺炎/肺線維症に対して限定して用いる。
2. 肺炎などの線維化の乏しい気腔内浸出病変、癒痕内部、気道病変による気管支拡張は除外する。
3. 病変内部、その近傍、あるいは辺縁部に連続する気管支拡張を指す。

コアメンバーによる判断で、画質が不良とされた症例、スライス枚数による制限で評価が困難とされた症例は除外し、最終的に50例の対象画像を選択した。症例別に評価するために、付則に基づき、気管支拡張に関連する背景肺の画像的特徴から、対象画像を以下のように分類した:「非間質性肺病変」(気道病変、瘢痕、肺気腫など、非間質性肺病変と判断した症例)、「急性・亜急性経過の間質性肺疾患」(網状影・蜂巣肺に乏しい間質性肺炎)、「慢性間質性肺炎」(網状影・蜂巣肺を背景とした間質性肺炎)、「判定困難例」。

2. 評価者による第1回読影実験

評価者としてびまん性肺疾患を専門とする日本の放射線科医8人、日本の胸部放射線専門医7人、胸部以外の日本の放射線専門医5人、日本の放射線科レジデント5人、びまん性肺疾患を専門とする日本の呼吸器内科医8人、北米の胸部放射線科医5人、欧州の胸部放射線科医5人、韓国の胸部放射線科医5人、合計48人が本研究に参加した。評価者は対象画像50例をFleischner Societyの用語集の説明のみに従って、「牽引性気管支拡張」と判断できる程度、すなわち確信度レベルにより5段階評価でスコアリングし(1=definitely no, 2=probably no, 3=possibly yes, 4=probably yes, 5=definitely yes), その結果を第1回判定とした。

3. 評価者による第2回読影実験

第1回読影実験から1月以上の期間を経て、同一の評価者が同一の対象画像50例を同様に再評価した。第2回読影実験では、Fleischner Societyの用語集の説明を原則とし、付則を考慮した上で評価した。

4. データの解析・評価

まずは、各評価者の判定とReference Standardの一致度を調査した。データ解析にあたり、簡便化のために評価者の判定とReference Standardを5段階から3段階評価に変換した。すなわち、確信度レベル1及び2、確信度レベル3、確信度レベル4及び5をそれぞれ、低確信度、中確信度、高確信度に振り分け、1～3の3段階にスコアリングし直した(1=低確信度, 2=中確信度, 3=高確信度)。

評価者の判定とReference Standardの一致度を重

み付きCohen's kappa(κ)で求め、その値から一致度を以下のように分類した: poor($\kappa = 0 \sim 0.20$), fair($\kappa = 0.21 \sim 0.40$), moderate($\kappa = 0.41 \sim 0.60$), good($\kappa = 0.61 \sim 0.80$), excellent($\kappa = 0.81 \sim 1.00$)。評価者別に第1回と第2回読影実験における κ 値を比較し、t検定を用いて、信頼区間95%で統計学的に解析した。

症例別に画像的特徴と評価者の認識の関連を調査した。症例別に評価者全員の判定の傾向を評価するために、Watadaniらの方法に準じ(26)、評価者48人全員の判定から得た3段階評価の平均値と標準偏差値により、50症例を以下のように分類した: 共通して牽引性気管支拡張と認識した症例(agreed presence)(平均値 ≥ 2.5 , 標準偏差値 ≤ 0.7), 共通して牽引性気管支拡張を否定した症例(agreed absence)(平均値 ≤ 1.5 , 標準偏差値 ≤ 0.7), 判定が多様な症例(disagreed)($1.5 < \text{平均値} < 2.5$, 標準偏差値 > 0.7), その他(others)(上記のいずれにも属さない症例)。まずは、それぞれの画像的特徴において症例別評価の分布を調べ、Fisherの正確確率検定により、信頼区間95%で検定した。次いで、評価者間で気道拡張に関する共通認識が得られたか否かのみに着目するために、症例別評価のうち、共通して牽引性気管支拡張と認識した症例と共通して牽引性気管支拡張を否定した症例を共通認識の得られた症例に(agreed), 判定が多様な症例とその他を共通認識の得られない症例(not agreed)として2項目にまとめた。そして、画像的特徴毎に、第1回と第2回読影実験の間で症例別評価の分布差を調べ、McNemar検定を用いて、信頼区間95%で検定した。データ解析にはSPSS(ver 17.0)を用いた。

{倫理面への配慮}

本研究計画は埼玉医大国際医療センターIRBにて承認され、画像は全て匿名化した。

C. 研究結果

1. コアメンバーによる対象画像選定とReference Standardの決定

付則に基づき、対象画像50例を、気管支拡張に関連する背景肺の画像的特徴から、以下のように分類した。非間質性肺病変17例(気管支拡張症11例, 瘢痕3例, 肺気腫3例), 慢性間質性肺炎16例, 急性・