

- Pulmonary Pathology Society, poster, Grenoble, France, 2013.06.26-28
- 5) Otani K, Tanaka T, Omote N, Kataoka K, Kondoh Y, Taniguchi H, Tabata K, Fukuoka J, Itoh T. Pathological Features of Lung Dominant Connective Tissue Disease. Pulmonary Pathology Society, poster, Grenoble, France, 2013.06.26-28
- 6) 林亮佑 田中伴典 田畑和宏 大谷恭子 加島志郎 布村さゆり 片岡健介 近藤康博 谷口博之 福岡順也 Prevalence of Peribronchiolar Metaplasia In The Interstitial Lung Disease. 第102回日本病理学会 札幌, 2013, 6, 8-10
- 7) 大谷恭子 田中伴典 表紀仁 片岡健介 近藤康博 谷口博之 田畑和宏 福岡順也 伊藤智雄 Pathological features of lung dominant connective tissue disease. 第102回日本病理学会 札幌, 2013, 6, 8-10
- 8) 田畑和宏 田中伴典 大谷恭子 布村さゆり 片岡健介 近藤康博 上甲剛 谷口博之 福岡順也 Association of emphysema and Tobacco smoking with pulmonary fibrosis. 第102回日本病理学会 札幌, 2013, 6, 8-10
- 9) 布村さゆり 田中伴典 大谷恭子 田畑和宏 中山敏幸 近藤康博 片岡健介 上甲剛 谷口博之 福岡順也 Pulmonary Alveolar Proteinosis Like Change Is a Common Reaction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 第102回日本病理学会 札幌, 2013, 6, 8-10
- 10) 田中伴典 林徳眞吉 田畑和宏 加島志郎 布村さゆり 安井春奈 木下直江 安倍邦子 中山敏幸 片岡健介 近藤康博 谷口博之 福岡順也 病理診断標準化を目的としたウェブフリー診断補助ソフトの構築 肺線維症の場合第102回日本病理学会 札幌, 2013, 6, 8-10
- 11) 布村さゆり 田畑和宏 田中伴典 堀隆 加島志郎 林徳眞吉 中山敏幸 福岡順也 Lower expression of ProSP-C in pulmonary fibrosis As a Histological Marker of Disease progression 102回日本病理学会 札幌, 2013, 6, 8-10

H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし

気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会 (小倉高志)

気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会：活動報告

研究協力者 小倉 高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

副院長兼呼吸器内科部長

CPFE(気腫合併肺線維症)について3年間の検討で以下のことが抽出された

① CPFEは独立した疾患概念ではなく症候群である。診断基準を作成することは困難であるが、合併症を抽出するためには有用な概念である。診断基準というより、日本の呼吸器科医が共通のCPFEの定義やルールを決める時に必要があると考えられる。

② CPFEの臨床画像病理学的検討では、CPFEの一部にIIPsの従来の7型パターンには分類できない、喫煙との関連が強く疑う新しいIPのパターンが存在する可能性が示唆された。すなわち、画像では下葉で胸膜より内部にすりガラス性陰影と嚢胞を有して、嚢胞陰影が経過と共に拡大する特徴があり(図4)、組織学的には小葉中心性嚢胞変化と線維化を示すという共通の特徴がある例が抽出された。

(1) CPFE 部会の構成

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

JR 東京病院呼吸器内科

山口哲生

札幌医大第三内科

高橋弘毅

福岡大学医学部呼吸器内科

渡辺憲太郎

北海道大学第1内科

西村正治

東北大学病院 呼吸器内科

海老名雅仁

近畿中央病院呼吸器内科

井上義一

千葉大学呼吸器内科学

巽浩一郎

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

谷口博之

虎の門病院 呼吸器センター内科

岸 一馬

埼玉医科大学国際医療センター放射線診断部

酒井文和

(2) CPFE 部会の活動と結果

A. 間質性肺炎の専門施設においてCPFEをどうとらえているかを検討するための調査アンケートと症例検討会の開催

2005年にCottinらがcombined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE)という用語を提唱した。その後もCPFEの報告が多数されたが、現時点での共通

認識されている事としては以下の点があげられる。

①病因としては喫煙の関与が疑われる症候群である、②スパイロメトリーが正常に近いが、ガス交換能が低下している、③進行例では、共通した合併症(肺癌、肺高血圧、アスペルギルス感染)の頻度が高い。現在はCPFE(気腫合併肺線維症)については、症候群であり、一つの独立した疾患・概念としてではないという意見が一般的である。そのため、診断基準を作成することは困難かと考える。ただ、CPFEの予後についても報告がまちまちであるのも、気腫の程度や肺線維症の取扱いが関係している。最近の欧米での報告の多くは、背景疾患がIPFである症例群に限定してCPFEを検討している(図1)。

びまん班に参加の間質性肺炎の専門施設が、CPFEをどうとらえているかを調査するために、2012年11月18日びまん班の参加施設で症例検討会とアンケート調査を施行した。内容としては、①CPFEにおける気腫の程度、②間質性肺炎のパターンをどのようにとらえているかを回答していただいた(23施設)。結果としては、実地臨床ではCPFEという診断名を用いていないという施設が3施設あり。①CPFEにおける気腫の程度については、気腫病変の割合を問わない(11施設)、上肺の気腫病変が10%以上とする(1施設)、上肺の気腫病変が25%以上と

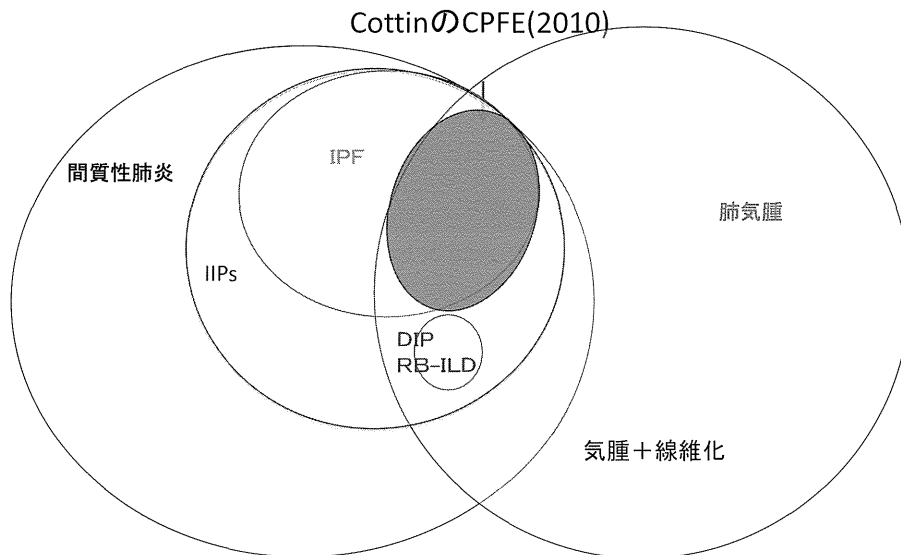


図1 欧米におけるCPFEの概念

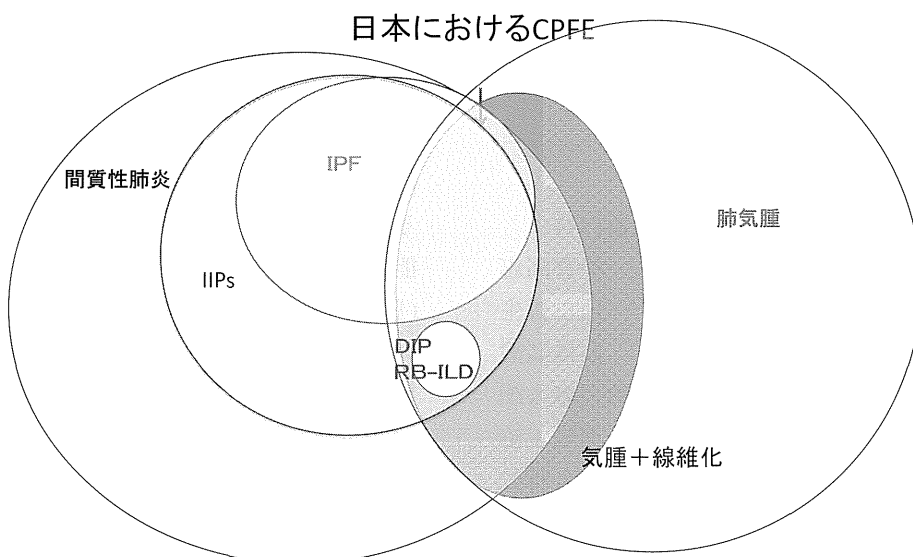


図2 日本におけるCPFEの概念

する(6施設), National Emphysema Treatment Trial (NETT) scoring systemを用い, 気腫性病変がどの部位でも5%を超える症例を選ぶ(2施設). ②間質性肺炎のパターンをどのようにとらえているかについては, IPのパターンを問わない(19施設), IPFに限る(1施設)であった. 日本ではIPFにかぎらず, NSIP症例や肺気腫の要素の強い分類不能型の症例もCPFEととらえて施設も多いことがわかった(図2).

又, 実際の症例検討会では, IPFなどの間質性肺炎の要素の強い症例と肺気腫の要素の強い症例が提

示された. 研究対象としては海外と同様IPFに限定してCPFEをとらえていく意見と, 肺癌や肺高血圧などの合併症を抽出する意味で実地臨床においての重要性の観点で肺気腫の要素の強い症例も一緒に検討すべきとの意見がでた. 診断基準というより, 日本の呼吸器科医が共通のCPFEの定義やルールを決める時に必要があると改めて考えさせられた.

B. 気腫合併肺線維症の臨床・画像・病理診断学的特徴を明らかにするための後方視的臨床研究

②1998年から2010年までの間に神奈川県立循環器

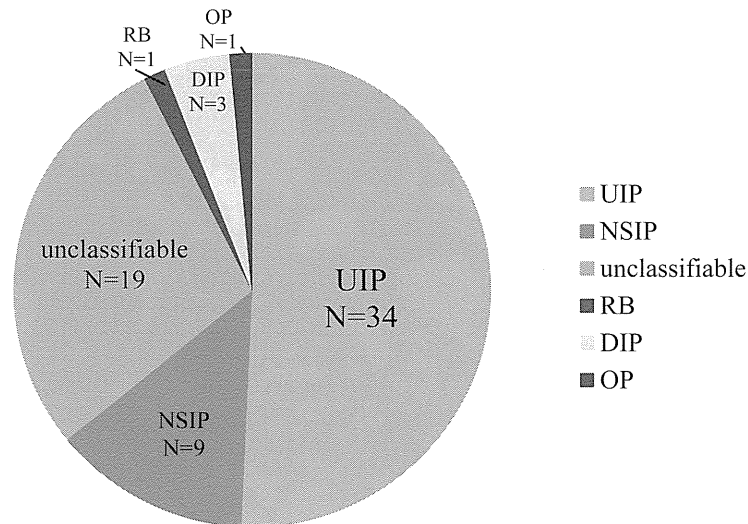


図3 気腫性変化を伴うIPの組織型 (n=67)

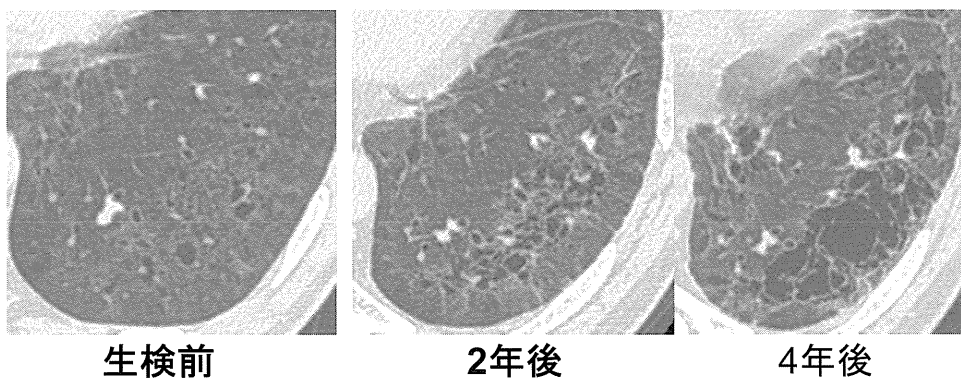


図4 分類不能型の気腫合併肺線維症HR-CT画像(左下葉)の推移

呼吸器病センター呼吸器内科において外科的肺生検が施行された肺気腫合併肺線維症67例について、画像所見を胸部放射線科医が、病理所見を呼吸器病理医が独立して評価した。結果として、UIP pattern 34例、NSIP pattern 9例、DIP pattern 3例、分類不能型 19例、RB pattern 1例、OP pattern 1例と多彩な組織所見を認めた(図3)。分類不能型の間質性肺炎のグループの中に、HR-CTにて下葉の間質性肺炎の部分で、胸膜より内部にすりガラス性陰影と嚢胞を有して、嚢胞陰影が拡大する一群を認めた(図4)。肺組織では、小葉中心性嚢胞変化+線維化を示した(図5)。

③2013年の東京びまん研においては、気腫合併肺線維症において線維症の組織がUIPパターン以外の症例を全国的に集積した(倫理面への配慮とし

て、データーをとるにあたり、個人情報管理に注意を払った)。目的としては、いままでの特発性間質性肺炎の分類における7つの病理パターンでは分類できないパターン(分類不能型)の中に、新しい喫煙関連の組織パターンや画像パターンがあるかを同定する事であった。結果として、46例の症例を集積した。検討した病理診断の結果は、UIP pattern 7例、NSIP pattern 8例、DIP pattern 3例、分類不能型 28例を認めた。単施設での①の検討で認めたように病理では小葉中心性嚢胞変化+線維化を示し、画像では胸膜より内部にすりガラス性陰影と嚢胞を有して、嚢胞陰影が拡大する共通した特徴をもつ一群を16例で認めており、新しい喫煙関連の組織パターン間質性肺炎の存在する事が示唆された。

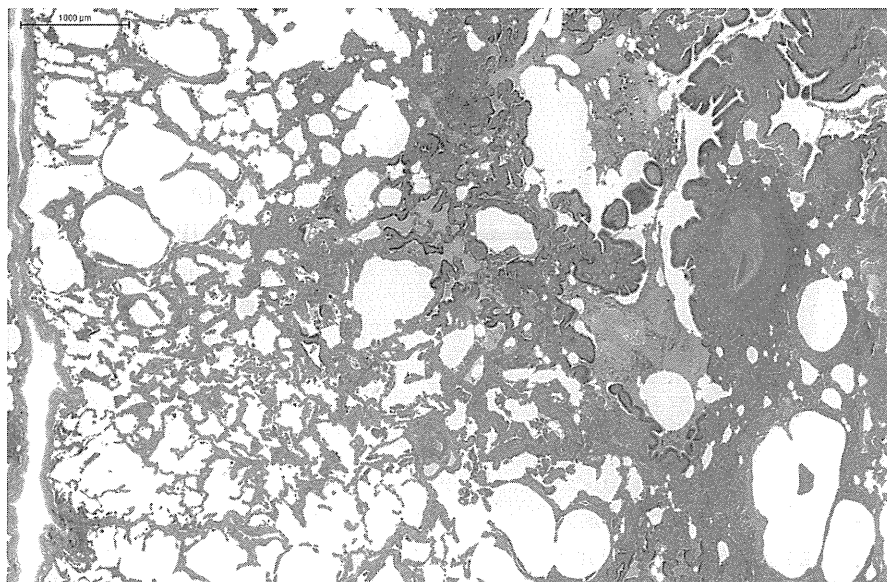


図5 分類不能型の気腫合併肺線維症
外科的肺生検による組織像 (HE 染色)

C. 研究発表

論文 発表

- ①小倉高志 武村民子. DIPと喫煙関連間質性肺炎.呼吸と循環 61: 139-145, 2013
- ②小倉高志, 中澤 篤人, 酒井 文和. 肺Langerhans細胞組織球症—画像の多様性— 日呼吸誌, 2(5): 527-535, 2013

D. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

共同研究者

日赤医療センター病理部	武村民子
埼玉県立循環器呼吸器病センター病理部	河端美則
神奈川県立循環器呼吸器病センター放射線科	岩澤多恵
福井大学高エネルギー研究センター	伊藤春海
JR 東京病院呼吸器内科	山田嘉仁
東京病院病理部	蛇澤 晶
日本医大病理部	寺崎泰弘
近畿中央病院放射線科	上甲 剛
倉敷中央病院	有田真知子

以下のCPFEの症例検討会, アンケート協力施設に謝辞を申し上げます

JR 東京病院 札幌医大, 東京医科歯科大学 福岡大学, 北海道大学, 浜松医大, 東邦大学, 東北大学病院 胸部疾患近畿中央病院, 千葉大学, 公立陶生病院, 獨協医科大学, 自治医科大学呼吸器内科, 虎の門病院, 東京医大, 杏林大学, 九州大学, 産業医大, 天理よろず病院, 名古屋大学, 広島大学, 福島県立医大, 福岡大学

以下の東京びまん研参加施設に謝辞を申し上げます

JR 東京総合病院, 倉敷中央病院, 自治医科大学, 神戸市立医療センター中央市民病院, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター, 神奈川県立循環器呼吸器病センター, 札幌医科大学, 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科, 国立病院機構姫路医療センター, 名古屋市立大学大学院, 九州大学胸部疾患研究施設, 福岡大学, 国立病院機構山口宇部医療センター, 大分大学, 滋賀医科大学, 国立病院機構西群馬病院, 日本赤十字社医療センター, 虎の門病院

疫学調査(高橋弘毅)

北海道における臨床個人調査票に基づく特発性肺線維症の
疫学調査(北海道 study)

千葉 弘文, 夏井坂元基, 高橋 弘毅
札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座

【背景】特発性肺線維症(IPF)の疫学調査は、過去に診断基準が大きく改訂されたこと、抽出集団の診断精度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が困難であった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全ての申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に則った厳正な審査を施行している。このことから北海道はIPFの全数把握が可能な地域であり、日本人の平均抽出集団として妥当性が高い。【目的】北海道においてIPFの疫学調査を行うことにより、日本人のIPFの予後因子や死亡原因を含めた実態を明らかにする。また国際間比較により、地域・人種間の差を検討する。【方法】2003年から2007年に特定疾患医療受給者として新規登録されたIPF患者553名の登録時データと申請元の各施設より回収した予後調査の結果を照合した。解析項目は有病率・発生率、生存割合、死亡原因、予後因子である。【結果】IPFの有病率は10万人対10.0人、発生率は10万人対2.23人であった。発症年齢は70.0歳、性比では男性に多く73.2%を占めた。申請時起点で算出される生存中央値は35ヶ月であり、最も多い死亡原因は、急性増悪で40%を占めた。肺癌による死亡も11%存在した。多変量解析によって抽出された予後因子は、%肺活量と重症度であり、%肺活量が最も高いハザード比を示した。【結論】この調査を通じて日本人のIPFの実態が初めて明らかにされた。欧米からの諸報告と比較して、男性比率および死亡原因に占める急性増悪の比率が高く、IPFにおいて地域間差や人種間差が存在する可能性が示唆された。

【はじめに】

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は、特発性間質性肺炎(Idiopathic interstitial pneumonia; IIPs)の7つの病型のなかでも最も頻度が高く、きわめて予後が不良であるため最重要視される疾患である。IPFの可及的速やかな予後改善策が求められているが、そのためには本疾患のわが国における疫学的情報をより正確に把握し、国際間比較の下で疾患の特性を理解することが重要である。

IPFを含めたIIPsの分類は時代とともに変化してきた。2002年に示された米国胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)/欧州呼吸器学会(European Respiratory Society; ERS)コンセンサス分類¹⁾に基づきわが国でも2004年にIIPs診断基準の第4次改定²⁾が行われた。現在、わが国におけるIPFとは、この第4次改定以降のIPFであり、疾患の実態を把握する疫学的探索においては、それ以前と以降を重要な

節目として留意する必要がある。第4次改定以降の2005年に、特定疾患医療受給者臨床調査個人票に基づく全国疫学調査が行われた³⁾。しかし、この調査は特定疾患医療受給の対象外である軽症の患者(重症度Ⅰ,Ⅱ度)が調査対象からはずれ、わが国のIIPs, IPFの実態に迫るには困難があった。

北海道では、本研究班の初代班長である村尾誠氏の尽力により、国基準の重症者(重症度Ⅲ,Ⅳ度)に加えて、軽症者(Ⅰ,Ⅱ度)に対しても特定疾患医療受給証を交付している。このような背景から、北海道は国内で唯一正確な疫学調査が実施可能な地域である。さらに北海道はわが国の全人口の約20分の1を占める約560万人の人口を有し人口の流入流出が少なく、大規模な調査が可能であり、歴史的にも日本全国から移民した子孫で構成されており遺伝的背景の偏りが少ないといえる。したがって、北海道での調査結果はわが国のIPFの特徴が反映された重要な疫学資料となりえる。

表1. IPF 患者の臨床的特徴

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

【対象と方法】

対象は北海道において2003年から2007年に新規受理されたIPFと診断され特定疾患医療を受給している553名とした。2009年、2010年、2011年のそれぞれ9月に各医療機関に各症例に対して予後調査票を北海道保健福祉部より郵送し、その回答と新規登録時の臨床調査個人票の記載事項を照合し解析した。調査票の回収率はそれぞれ93.7%、99.0%、96.5%であった。個人情報取り扱いについては十分に配慮し、研究者は北海道保健福祉部で匿名化された情報のみを用いて解析することとし、札幌医科大学倫理委員会の承認を得ている。

【解析内容】

1. 有病率・発生率

有病率は2008年度の特定疾患医療者数、発生率

は2008年度新規登録者数と同年度の北海道の人口に基づき算出した。

2. 生存割合・死亡原因

予後調査票の結果から申請時(診断時)からの生存割合を解析した。さらに、死亡者については死亡原因についても解析した。

3. 予後規定因子

新規登録時に臨床調査個人票に記載された項目について、単変量解析およびコックス比例ハザードモデルによる多変量解析を行い予後への関与を検討した。

【結 果】

臨床的特徴：

表1に対象患者の臨床的特徴を示す。IPF 553名の平均年齢は70.0±9.0歳、男性が73.2%を占め、67.6%が喫煙歴を有した。血清バイオマーカーでは、

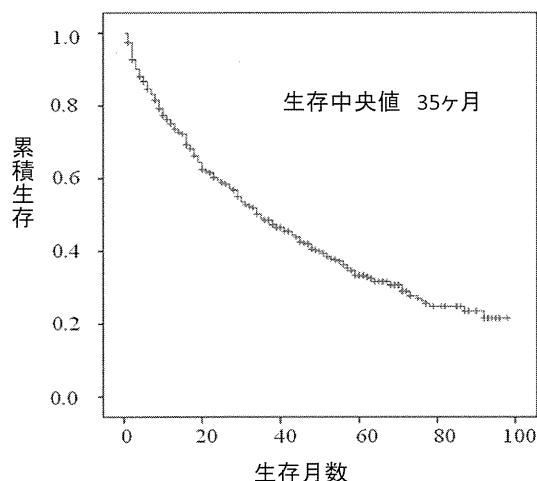


図1. IPF患者の診断時を起点とした生存曲線

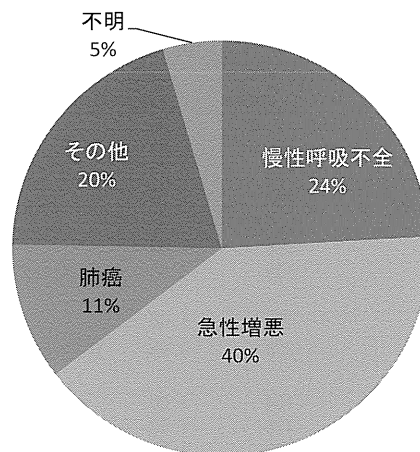


図2. IPF患者の死亡原因

SP-A, SP-D, KL-6のいずれにおいても平均値がカットオフ値(カットオフ値; SP-A 43.8 ng/ml, SP-D 110 ng/ml, KL-6 500 U/ml)より上昇していた。呼吸機能検査および安静時PaO₂は半数以上に中等症以上の障害を認めた。23.6%に抗核抗体陽性、17.6%にリウマチ因子陽性を認めた。

有病率・発生率:

北海道におけるIPFの発症率を2008年に新規登録されたIPF患者数と2008年の北海道年央人口より算出した。有病率は2008年の特定疾患医療受給継続患者数(有病者数)と2008年の北海道年央人口より算出した。その結果、発症率は10万人対2.23人、有病率は10万人対10.0人であった。全国調査における有病率は、IIPsの7病型をすべて含めても10万人対3.26人であり、それに比較するとかなり高い数字となった。この違いは、前述のとおり全国調査では軽症の患者(重症度I, II度)が調査対象から抜けてしまうという問題点があり、その影響によるものと考えられる。

生存割合と死亡原因:

今回対象となったIPF患者の生存曲線を図1に示す。生存曲線から得られる生存中央値は、確定診断後35ヶ月であった。

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

予後規定因子:

予後規定因子の検討では単変量解析において、ば

ち指のある群、重症度の高い群、安静時動脈血酸素分圧(PaO₂)の低い群、%肺活量(VC)の低い群、%一酸化炭素肺拡散能(DLco)の低い群、サーファクタント蛋白質(SP)-DおよびKL-6の高い群、気管支肺胞洗浄(BAL)中の好中球比率の高い群においてログランク検定による有意差を認めた(表2)。

次に多変量解析を行った。独立変数として、性別、ばち指、年齢、喫煙指数(BI)、重症度、%VC、SP-D、KL-6の8項目を検討した。血清SP-A、%DLcoなどの個人票の記載漏れから標本数の少ない項目は除外した。また、安静時PaO₂と重症度は相関が非常に強いため、統計学上、重症度のみを解析に加えた。

解析の結果、%VCと重症度において有意な予後への関与がみとめられた(表3)。

【考 察】

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

表2. IPF 患者の予後規定因子 (単変量解析)

独立変数	n	ハザード比	95%CI	p-value
Univariate COX analysis				
年齢				
<50	7	1.00		
50-59	68	0.60	0.21-1.72	0.344
60-69	174	0.87	0.32-2.36	0.783
70 ≤	243	1.16	0.43-3.12	0.777
性別				
男性	368	1.00		
女性	139	0.95	0.74-1.21	0.654
喫煙歴				
なし	156	1.00		
あり	328	0.95	0.74-1.21	0.681
PaO ₂				
80 ≤	154	1.00		
70-79	125	1.56	1.14-2.13	0.006
60-69	100	1.74	1.25-2.42	0.001
≤59	74	2.76	1.96-3.91	<0.001
重症度				
I	185	1.00		
II	59	1.17	0.78-1.74	0.447
III	122	2.02	1.49-2.74	<0.001
IV	136	2.88	2.16-3.85	<0.001
KL-6 (U/ml)				
<930	124	1.00		
930 ≤	261	1.25	0.95-1.64	0.114
SP-D (ng/ml)				
<220	176	1.00		
220 ≤	222	1.30	1.01-1.68	0.043
SP-A (ng/ml)				
<90	64	1.00		
90 ≤	122	0.89	0.60-1.30	0.537
LDH (IU/l)				
<458	198	1.00		
458 ≤	48	1.23	0.84-1.78	0.285

独立変数	n	ハザード比	95%CI	p値
Univariate COX analysis				
気管支肺胞洗浄				
リンパ球%				
<20	61	1.00		
20 ≤	23	1.09	0.56-2.11	0.804
好中球%				
<5	44	1.00		
5 ≤	37	1.92	1.05-3.49	0.033
呼吸機能検査				
%VC				
80 ≤	165	1.00		
70-79	92	1.87	1.34-2.61	<0.001
60-69	63	1.99	1.38-2.87	<0.001
≤59	100	3.62	2.63-4.99	<0.001
%DLco				
80 ≤	48	1.00		
60-79	78	0.88	0.52-1.49	0.639
40-59	95	1.56	0.96-2.53	0.073
≤39	82	2.45	1.51-3.99	<0.001
抗核抗体				
陰性	299	1.00		
陽性	94	1.14	0.85-1.52	0.391
リウマチ因子				
陰性	324	1.00		
陽性	71	0.93	0.67-1.29	0.671
ばち状指				
なし	259	1.00		
あり	218	1.40	1.11-1.76	0.004

表3. IPF 患者の予後規定因子 (多変量解析)

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

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

患者が存在すると推測される。

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

欧米よりも男性の比率が高かった。

今回の調査における診断確定後の生存中央値は35ヶ月でありIPFの予後の厳しさを示す結果となったが、これは欧米からの複数の報告とほぼ一致した数字を示している。死亡原因については、今回の調査では急性増悪が40%と最多であった。これにつ



図3. 調査参加医師へのフィードバック

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

予後規定因子については、今回の調査では多変量解析において%VCで有意差が認められ、この結果は過去の欧米からの複数の報告と一致している。今回示された%VCとわが国で用いられている重症度の2つの予後規定因子を組み合わせることにより、さらに正確な予後予測が可能となると考えられる。また、わが国の現行の重症度分類に関しても、I度

の基準へ6分間歩行試験の結果を反映させる等、更なる工夫が求められよう。

今回の調査では、特定疾患の認定を受けずに加療されている潜在的IPF患者の実態について把握ができていない。このことが発症率・有病率が欧米よりも低く算出された一因となった可能性がある。IPFの疾患概念は複雑であり、また診断基準も時代と共に変化してきている現状で、一般内科医が本疾患を十分に理解し適切に対応するには、ハードルが高過ぎる疾患かもしれない。したがって、潜在的IPF患者が一般内科医の下で少なからず在留していることが想定される。したがって、疾患概念を広く普及させ、呼吸器科専門医への紹介率を向上させる事が今後の課題の一つである。北海道studyは、道内で診療を行っている多くの呼吸器科医師および一般内科医師の甚大な協力の下に、調査票の回収率は毎回90%を上回った。我々は、協力を得た各医師へこの解析結果をフィードバックするために、詳細な報告書の他に一目で解析結果が理解できるハンドアウトを配布した(図3)。この試みが調査票の高回収率にも貢

献したと考えており、新規患者の登録を促進するために、今後の啓発活動に役立つ手段として活用することを提起したい。

文 献

- 1) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304, 2002
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き．改訂第2版：南江堂，2011．
- 3) 大野彰二，中屋孝清，坂東政司，他：臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の個人調査．
日呼吸会誌 2007;45:759-65
- 4) Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-137
- 5) Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-985
- 6) Jeon K, Chung MP, Lee KS, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100:451-457
- 7) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-1812

上葉肺線維症部会 (渡辺憲太郎)

上葉肺線維症部会報告

研究分担者 福岡大学医学部呼吸器内科学 渡辺 憲太郎

1. 上葉肺線維症の前向き調査 多施設共同コホート研究

研究要旨：慢性経過をたどる原因不明の肺線維症は通常両側下肺野に優勢な病変を作ることが多いが、上葉に主たる線維化病変が存在する“上葉線維症”は1960年代より散発的に報告されている。わが国では1992年網谷ら(1)により上葉限局型肺線維症(pulmonary upper lobe fibrosis, PULF)の概念が発表され、それが徐々に浸透した。一方英語圏では、2004年にFrankelら(2)がPULFと同様の概念をpleuroparenchymal fibroelastosis, PPFEと命名し、CHEST誌に発表した。現在、PULFとPPFEはほぼ同様の疾患とみなされ、国際的にpleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)という呼称に統一された(3)。PPFEは、1)上葉に限局する症例(いわゆる網谷病)、2)上葉から隣接する葉に連続的に線維化が進展する例、3)上記の病変とは離れた下葉の胸膜下にUIP様の病変を有する症例などの“Ⅱ型”をどう扱うか、その異同をめぐって様々な見解がある。

PPFEは全世界的にみてもわが国からの報告が特に多い。わが国の症例の特徴を全国的に調査する試みがこれまでいくつかなされてきたが、いまだ全国規模の調査に基づくわが国発の論文は世に出ておらず、その貴重な知見を英語圏の国々に発信できていない。上葉肺線維症は稀な疾患であり、1施設で経験する症例はごく限られている。全国規模の前向き調査を行うことが望まれる。

研究の目的：上葉肺線維症(pulmonary upper lobe fibrosis, PULF; pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE)の画像と呼吸機能を含めた進展型と予後を明らかにする

研究方法：多施設共同コホート研究

2. 上葉肺線維症の呼吸機能

1)2012年、特発性上葉肺線維症(上葉限局型肺線維症もしくは上葉優位型肺線維症)9例の病理組織学的特徴と呼吸機能の特徴をRespiratory Investigationに報告した(4)が、その後症例を集積し、17例の呼吸機能の特徴をまとめることができた。FVCの年次変化を観察すると、Respiratory Investigationに報告したように急速に悪化する症例が多いが、緩やかに経過する例もあり、heterogeneousな疾患群である(5)。

3. 扁平胸郭

特発性上葉肺線維症における身体所見の大きな特徴は、扁平胸郭である。扁平胸郭の成因として従来より先天的素因が強調されてきた。我々は上葉肺線維症患者のCT所見を後ろ向きに調査し、扁平胸郭の時間的推移を検討した。その結果、線維化の進行とともに、扁平胸郭が進行することを見いだした(6)。

参考文献

- 1) 網谷良一, 新実彰男, 久世文幸. 特発性上葉限局型肺線維症. 呼吸 11:693-699, 1992.
- 2) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Description of a novel clinicopathologic entity. Chest 126:2007-2013, 2004.
- 3) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Amer J Respir Crit Care Med 188:733-748, 2013.
- 4) 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. *Respiratory Investigation* 50(3): 88-97, 2012.

5) Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al., Forced vital capacity and DLco rapidly deteriorate in patients with pulmonary upper-lobe fibrosis. *Respirology* 18(Suppl.4):50, 2013.

6) Taishi Harada, Yuji Yoshida, Yasuhiko Kitasato, Nobuko Tsuruta, Kentaro Wakamatsu, Takako Hirota, Makoto Tanaka, Naoki Tashiro, Hiroshi Ishii, Motokimi Shiraishi, Masaki Fujita, Nobuhiko Nagata, Kentaro Watanabe. Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev*, *in press*.

上葉肺線維症の呼吸機能の推移に関する研究

渡辺憲太郎^{1*} 原田 泰志¹ 石井 寛¹ 吉田 祐士¹ 白石 素公¹
永田 忍彦² 北里 裕彦³ 若松謙太郎⁴ 鶴田 伸子⁵

2012年, 特発性上葉肺線維症(上葉限局型肺線維症もしくは上葉優位型肺線維症)(pulmonary upper lobe fibrosis, PULF: pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE) 9例の病理組織学的特徴と呼吸機能の特徴をRespiratory Investigationに報告したが, その後症例を集積し, 17例の呼吸機能の特徴をまとめることができた. FVCの年次変化を観察すると, Respiratory Investigationに報告したように急速に悪化する症例が多いが, 緩やかに経過する例もある. PPFEはheterogeneousな疾患群である.

¹ 福岡大学医学部呼吸器内科学
² 福岡大学筑紫病院呼吸器内科
³ 社会保険久留米第一病院呼吸器内科
⁴ 国立病院機構大牟田病院呼吸器科
⁵ 国家公務員共済組合連合会浜の町病院呼吸器内科
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

A. 研究目的

PPFE の呼吸機能の特徴、呼吸機能の年次推移と予後を明らかにする。

B. 研究方法

我々は9例のPPFE患者の呼吸機能の年次推移をRespiratory Investigationに発表した(Respir Invest 50:88-97, 2012)(1)が、今回新たに8例を加え、17例のPPFEにおける臨床背景や呼吸機能を後ろ向きに調査した(2)。スパイロメトリーとDLcoについては1年以上追跡できた症例を採り上げた。

診断は外科的肺生検もしくは剖検によった。

症例の性、年齢、基礎疾患、合併疾患、喫煙歴、Body mass index(BMI)、cracklesの有無、血中KL-6、予後を調査した。

C. 研究結果

1) 臨床背景

診断時の年齢は30歳台から80歳台に幅広く分布していたが、50歳未満の症例が5例あることが特徴であった。高齢者に多い特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)に比べ、年齢分布に違いがある。

17例中5例に基礎疾患・合併症があった。その内訳は肺移植後、潰瘍性大腸炎、過敏性肺臓炎、食道癌照射後、肺MAC症などであった。

17例中13例は非喫煙者であり、本病態の成因に喫煙の関与が乏しいことが改めて示された。

全例がBMI20.1以下のやせ型であった。

KL-6が500U/mLの正常範囲に止まる例が15例中6例あった。

2) 初診時の呼吸機能

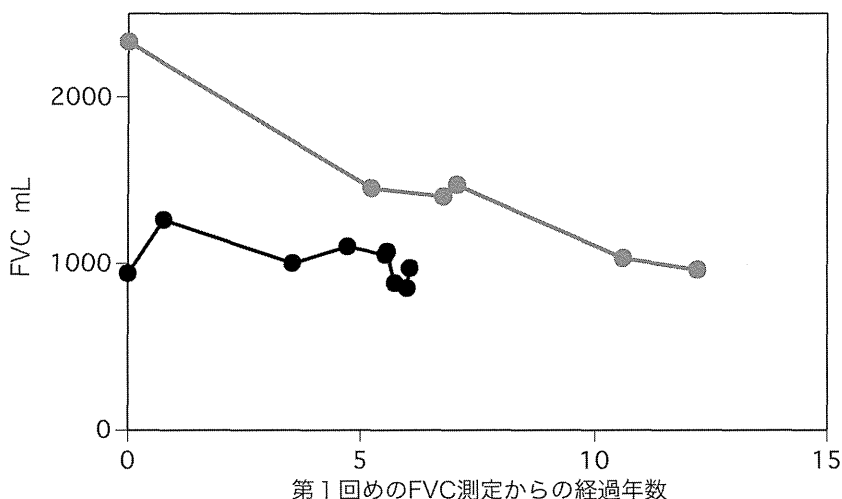
予測値に対してFVC80%未満の症例が11例、TLC80%未満の症例が14例中8例であった。また予測値に対してDLcoが80%未満の症例が13例中8例あった。これらの拘束性換気障害とガス交換障害はIPFと同様である。しかし14例中10例の残気率(RV/TLC)が予測値に対して120%を超えていた。これはIPFとの大きな違いであった。

3) 呼吸機能の年次推移

FVCの変動を1年以上観察できた症例が15例あった。各症例の年間減少率を一次回帰式で求め、15例のFVCの平均年間減少率を計算すると-14.5%であった。しかし、2例(FVCの観察期間はそれぞれ12年と6年)のFVCの減少曲線は極めて緩徐であり、他の13例の急峻な減少パターンと比較して違いが明らかであった(図)。

D. 考 察

2012年Respiratory Investigationに9例の特発性PULF/PPFEの臨床背景や呼吸機能の推移を報告した(1)が、今回は新たに7例を追加し、前回の結果と対比検討した。全ての症例の体型がやせ型であり、非喫煙者が多く、比較的若年層から高齢者まで幅広



い発症年齢であったことは前回と同様であった(2)。

前回から新たに7例が加わったことにより、FVCの年間減少率が-20.3%から-14.5%とやや緩やかになったが、それでも10%を超えるFVCの年間減少率であり、PULF/PPFEの進行はIPFとあまり変わらないようにみえる。

しかし、15例のFVCの年次推移を調査する中で、FVCの低下が長期間にわたり極めて緩徐な症例が2例あった。網谷らの呈示したPULFは10-20年の臨床経過できわめて緩徐に進行する肺線維症である(3)。今回の2例の臨床経過は網谷の提唱する肺線維症と同様の経過を示した。今回の症例集積は病理組織学的にPPFEと確定診断した症例を検討したが、PPFEという稀な肺線維症においてもその臨床経過はheterogeneousであり、今後さらに症例を集積して検討する必要がある。

今回の検討で残気率が大きいことも確認された。上肺野の線維化は同部位の収縮と下葉の代償的過膨張を招来し、残気率の上昇をきたす。下肺野に線維化の主座があるIPFでは残気率はむしろ低下傾向であり、両者に大きな相違がある。線維化病巣の解剖学的占拠部位の相違が残気率の相違に反映した結果となった。

E. 結 論

PULF/PPFEは国際的にその名称がPPFEに統一された。またPPFEは“稀な”肺線維症(4)ということ

になっているが、IPFと診断されている症例に上肺野の胸膜に接してPPFE様の病変を観察できることは稀ではない。また上肺野優位の線維症があっても下肺野の胸膜下に網状影があることもよく経験することである。PPFEは“稀な”肺線維症ではないかもしれない。PPFEが特発性間質性肺炎の国際分類に登場したことにより、今後症例報告が増加することが予想される。

参考文献

- 1) Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al., Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Invest* 50:88-97, 2012.
- 2) Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al., Forced vital capacity and DLco rapidly deteriorate in patients with pulmonary upper-lobe fibrosis. *Respirology* 18(Suppl.4):50, 2013.
- 3) 網谷良一, 新実彰男, 久世文幸. 特発性上葉限局型肺線維症. *呼吸* 11:693-699, 1992.
- 4) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Amer J Respir Crit Care Med* 188:733-748, 2013.

上葉肺線維症の扁平胸郭に関する研究

渡辺憲太郎^{1*} 原田 泰志¹ 石井 寛¹ 吉田 祐士¹
廣田 貴子¹ 田中 誠¹ 白石 素公¹ 藤田 昌樹¹
永田 忍彦² 北里 裕彦³ 若松謙太郎⁴ 鶴田 伸子⁵

扁平胸郭は上葉肺線維症(上葉限局型肺線維症もしくは上葉優位型肺線維症)(pulmonary upper lobe fibrosis, PULF: pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE)における極めて特徴的な身体所見である。扁平胸郭の成因として従来より先天的素因が強調されてきた。我々は上葉肺線維症患者のCT所見を後ろ向きに調査し、扁平胸郭の時間的推移を検討した。その結果、初診時から胸郭が扁平な症例が多いが、線維化の進行とともに、胸郭の前後径と横径の比が有意に小さくなっていくこと、すなわち扁平胸郭が進行することを見いだした。また扁平胸郭は特発性上葉肺線維症で見いだされた所見であるが、今回の調査で二次性上葉肺線維症(肺移植後や放射線照射後など)においても後天的に扁平胸郭が進行することが明らかになった。(本研究の詳細はEuropean Respiratory Reviewに掲載が決定している。)

¹ 福岡大学医学部呼吸器内科学

² 福岡大学筑紫病院呼吸器内科

³ 社会保険久留米第一病院呼吸器内科

⁴ 国立病院機構大牟田病院呼吸器科

⁵ 国家公務員共済組合連合会浜の町病院呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

A. 研究目的

扁平胸郭の程度を骨性胸郭の前後径と横径の比で表し、その比がPPFE/PULFの進行と共に低下することを明らかにする。

B. 研究方法

我々がこれまで集積してきた病理組織学的にPPFEと診断された17症例の中から、胸部CTを1年以上の間隔で2回以上撮影している症例8例を選んだ。

診断は外科的肺生検もしくは剖検によった。

扁平胸郭 (flat chest) の計算方法

縦隔条件で第6肋骨～胸椎レベルの水平断のCTを用いた。背側の両側第6肋骨の内縁を通る直線aを引く。直線aに並行する直線を直線aの位置から前方に移動させ、骨性胸郭の最大横径(transverse diameter of thorax, TDT)を求める。直線aに対して垂

線を立て、左右それぞれの胸郭の最大前後径(antero-posterior diameter of thorax, APDT)を求める(図a)。APDTが左右で異なる場合は両者の平均値とする。APDT/TDT比を各症例において2回のCT(1.87年～5.27年の間隔でCTが施行されている)で比較した。

C. 研究結果

8例の第1回めのAPDT/TDTは 0.593 ± 0.081 、第2回めのAPDT/TDTは 0.534 ± 0.053 ($p = 0.003$, paired t-test)であり、第2回めのAPDT/TDTが有意に低値であった。すなわち扁平胸郭が進行していた。また同時に測定したFVCもその間に急激に低下していた(1)。

図aは48歳女性の第6肋骨レベルの胸郭の水平断であるが、約4年後(図b)には扁平胸郭が進行している。上行大動脈の前縁が2回目の測定(図b)の際に前胸壁に接している。

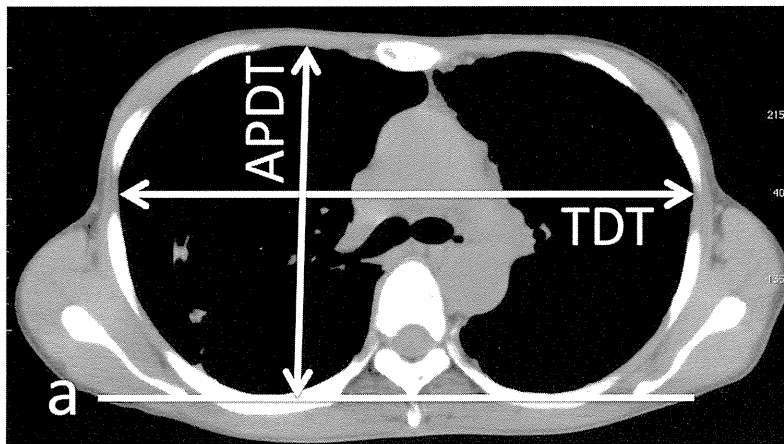


図 a

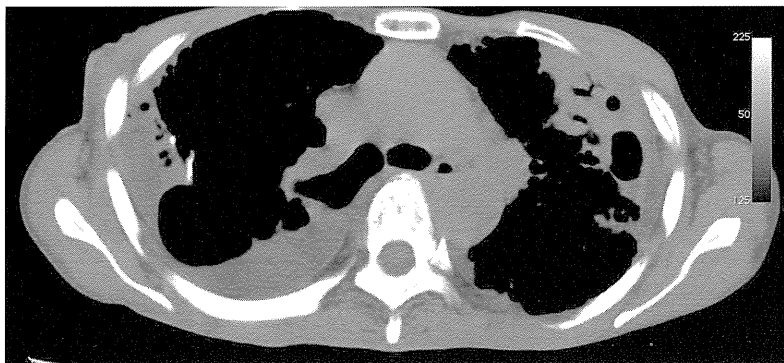


図 b

D. 考 察

扁平胸郭は網谷が最初に報告して以来、わが国において認識されてきたPPFE/PULFにおける特徴的な身体所見である(2)。従来扁平胸郭は発症以前から存在する先天異常ではないかとする考えがあった。すなわち、もともと存在する上肺野の扁平胸郭は上肺野の肺の可動性を制限し、換気・血流不均等も招来し、無気肺が進行する、すなわちPULFが発症する、とする考え方である(2-4)。我々の今回の検討における8例の初診時において、多くの症例の胸郭がすでに扁平であったが、1.87年～5.27年後にCTを再検すると、FVCの急峻な低下と軌を一にしてAPDT/TDT比が低下すること、すなわち扁平胸郭が進行することが判明した。扁平胸郭が進行しなかった1例のAPDT/TDT比をみると、4.39年の経過で0.45から0.458とわずかな変化が見られるのみであった。本例は診断当初より扁平胸郭が相当進行しており(第1回測定時のAPDT/TDT比が8例中最も低値であった)、これ以上の胸郭変形が進展しなかったのではないかと推察された。

今回の結論は扁平胸郭が先天素因と何らかの関連があることを否定するものではないが、年余に及ぶ上肺野の線維化の進行が二次的な胸郭の変形(扁平胸郭)を招来することが明らかとなった。肺気腫におけるビヤ樽胸郭が肺の過膨張にもとづく胸腔内圧

の上昇に続発する骨性胸郭の変形であるように、線維化による上肺野の癒痕収縮は扁平胸郭という骨性胸郭の変形を起こしうる。

E. 結 論

PPFE/PULFにおける扁平胸郭は上肺野の線維化の進行と共に二次的に進行する。

参考文献

- 1) Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, Tanaka M, Tashiro N, Ishii H, Shiraishi M, Fujita M, Nagata N, Watanabe K. Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev*, *in press*.
- 2) 網谷良一, 新実彰男, 久世文幸. 特発性上葉限局型肺線維症. *呼吸* 11:693-699, 1992.
- 3) 家里 憲, 小笠原隆, 益田敦子, 岡部浩典, 富田和宏, 豊田 太, 中村秀範. いわゆる“特発性上葉限局型肺線維症”の臨床・病理像. *臨床放射線* 50:13-25, 2005.
- 4) 森本昭枝, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 小橋陽一郎. *日呼吸会誌* 48:944-949, 2010.

II. 臨 床 研 究