

図3 肺単独例にみられた鑑別が必要な群の肺組織病変
 a: 慢性間質性肺炎所見病変(HE染色弱拡大像)
 b: 慢性間質性肺炎所見病変, 形質細胞浸潤(HE染色強拡大像)
 c: 慢性間質性肺炎所見病変(IgG4染色像)
 d: リンパ腫疑い病変(HE染色弱拡大像)
 e: リンパ腫疑い病変, LEL所見(HE染色強拡大像)

維化改築所見があり気腔が拡張した顕微鏡的峰巣肺様所見もみられた。これらの所見は膠原病関連のNSIP (Nonspecific interstitial pneumonia)と区別がつかない症例であり、IgG4陽性の形質細胞浸潤はあっても典型例に特徴的な広義間質の形質細胞浸潤性の活動性線維化病変所見は乏しく血管閉塞所見は1例もなかった(図3b,c)。

実際、多臓器合併典型例A群の肺病変においては、肺泡領域の肺泡壁自身にみられる病変変化として、小葉間、胸膜のなど広義間質の形質細胞浸潤性の活動性線維化病変から肺泡壁に連続してcellulomyxomatousに腫大した肺泡がみられる所見があり、広義間質病変が波及した状況と思われた。多臓器合併例の肺病変として報告されている腫瘍性病変の端の正常肺泡領域との境界部位のcellular NSIPtype病変の所見に相当すると思われた[8]。しかし今回の多臓器合併の典型例A群には今回のD群のようなNSIPtype病変の線維化巣と正常肺泡領域との境界にコントラストよく見られるfoci様の壁在型の幼弱な腔内線維化病変はみられず、上皮の核異

型など障害所見も比較的軽度であった。またbrochiolizationなど伴う線維化改築像は見られなかった。過去の報告ではIgG4関連の肺病変の中に間質性肺炎タイプがある程度の割合でみられるようであるが[2, 4, 7, 9], 我々の多臓器合併典型症例A群では、このタイプが主体ものではなく、むしろ、ここで示したような疑い例の肺単独例に多くみられた。IgG4関連膝臓病変に合併した間質性病変の報告があり、最初の報告はCT画像でground-glass shadowやhoneycombingなどの記載があるが、TBLB肺組織の組織解析しなく[2], Hiranoらの4例の報告でも、CT画像でのhoneycombingの記載があるが組織所見の解析はない[4]。また井上らはCT画像でroundshaped ground-glass opacity(GGO)2例とhoneycombingの病変のある2例記載をしているが、このうち他臓器合併は2例しかなく、そのうちVATSによる肺組織検討のある症例はGGOの1例のみで、このroundshaped GGOはcellular NSIPtypeの所見であった記載がみられた。更にhoneycombingの病変に言及している2症例のうちVATSでの肺組

織検討例は肺単独例の1例でだけである[7]。また過去にVATS肺組織での病理学的解析でNSIP typeと報告された2例もいずれも肺単独例である[5, 14]。従って他臓器合併例でVATSによる肺組織検索でhoneycombingを病理学的に確認しているIgG4肺病変の報告自体はあきらかではない。またNSIPtypeの病変であっても画像的にroundshaped GGO程度ではなく、ある程度の広がりを持ったNSIPtypeの病変を多臓器合併典型例のVATS肺組織で病理学的に確認している報告もまだ明らかにはないようである。以上の事から特に慢性間質性肺炎タイプの肺病変をIgG4関連肺疾患として診断する状況では胸部画像所見だけの診断やVATS肺組織での解析であっても肺単独例での診断は慎重である必要性があげられる。NSIPtype様病変が一部にあっても今回の典型例にみられる様な特徴的所見、即ち、胸膜、血管気管支周囲など広義間質病変や血管閉塞病変などの活動性線維化病変の確認は重要であると思われる。

2) 肺硝子化肉芽腫タイプ

肺単独例で肺の硝子化肉芽腫様病変を示した症例が2例みられた。小血管を中心とした渦巻状の膠原線維の増生が目立ち一部硝子化していたが、気管支や血管の周囲に形質細胞浸潤や線維化がある所見は一部前述した典型例に共通性があった。

肺硝子化肉芽腫は境界明瞭な充実性腫瘍で、組織学的には小血管を中心とした渦巻状の膠原線維の増生、特に硝子化所見があるのが特徴的であり、腫瘍の周辺ではわずかにリンパ球や形質細胞の浸潤を伴う。従来、硝子化肉芽腫と炎症性偽腫瘍の境界は明白でないといわれており、免疫異常や後腹膜線維症などを伴うmultifocal fibrosclerosisの肺病変として硝子化肉芽腫あるいは硝子化肉芽腫様病変が認識されてきたため、肺硝子化肉芽腫や硝子化肉芽腫様病変もIgG4も関連肺病変の可能性があるという報告がある[15]。

多臓器合併例では肺硝子化肉芽腫の典型例ほどには目立った硝子化所見がある症例はみられなかったが、硝子化などの有無は時相の問題の可能性もあり、IgG4関連の腎病変ではstageで線維化などの違いを報告している[16]。よって硝子化肉芽腫関連病変がIgG4関連の特殊な病態として位置づけられるのか

はさらなる検討が必要と思われた。

3) リンパ腫疑いを含むいわゆるリンパ増殖性肺病変タイプ

a) MCD(Multicentric Castleman's disease)疑い

単独例に1例みられた。MCDに関してはともに線維化をきたすリンパ増殖性病変でリンパ節病変も含めて鑑別が特に問題となる。

我々のMCDの肺病変として別に検討した症例群と比較すると、病理学的にはMCDでも線維化はみられるが、活動性線維化・肉芽性変化がIgG4関連肺疾患に比べて相対的には乏しく、病変分布、病変の首座も胸膜、小葉間など広義間質自体よりはどちらかという広義の間質周囲の肺泡領域自身が病変の首座である傾向があった。IgG4関連肺疾患が広義間質のリンパ球形質細胞を伴う活動性線維化病変と記述するならば、MCDの肺病変は硝子線維化を伴うリンパ球形質細胞増殖性病変というべき病変であった。IgG4関連肺病変のように血管内腔を形質細胞浸潤と伴に幼弱な細胞外基質に狭窄、閉塞するような病変は乏しく、一方で嚢胞性変化を来す点などに違いがある傾向があった[17, 18]。MCDに関しては、ともに線維化をきたすリンパ増殖性病変でリンパ節病変も含めて病理所見のみでは鑑別が困難でありIL-6, CRPなど臨床データを併せた総合診断が必要であるという見解が現在ところは主流であるが、肺病変においては病理学的にもある一定の違いがある可能性があった[9]。

b) Lymphoma疑い(図3d,e)

単独例に1例みられ、異型性やlymphoepithelial lesion(LEL)所見がみられた。しかし、肺のlymphomaはリンパ球の形態上の異型性や軽鎖のmonoclonalな免疫染色パターン、MALTリンパ腫でみられるようなLELだけでは、明確な確定鑑別にならない場合も多く、遺伝子再構成などの検索が除外には必要である。実際にMCDを疑った症例はLEL様所見があっても遺伝子再構成が検出されない症例も見られた。

また典型例にみられるLYG様病変の診断除外確定にはEBウイルス関連T cell rich B cell lymphomaとして同様に遺伝子の検索などが必要である。

c) Lymphoid hyperplasia 様変化

単独例には3例みられた。Lymphoid hyperplasiaはNodular lymphoid hyperplasiaとして診断記載する場合が普通であるが、Nodular lymphoid hyperplasia自身の所見や背景が報告では必ずしも同じではなく、多発性にあるものや、一部びまん性病変も伴うものなどある程度の多彩さがみられる。背景としてシェーグレン症候群疑いなどの非典型的な膠原病や異型性に乏しいMALTomaなどのlow grade B cell lymphomaの存在が指摘される症例が多く、monoclonalなlymphoid cellの増生が確定できないような症例に、この診断を使う傾向にあるのが現状と考えられた[19]。むしろMCD病変との鑑別が難しい病態とも思われたが、前述のように膠原病や異型の乏しいMALTomaなどを除外した上で、一部の症例はIgG4関連としての検討も必要と思われた。

3：肺の病理学的な診断基準(案)

今回の典型例A群の特徴的組織所見をもとに必要な条件として重要と思われる順に以下5項目を挙げた。

- 1) 肺の広義間質いわゆるリンパ路(気管支や血管の周囲、小葉間、胸膜、周囲の肺胞壁自体も間質として病変が波及する事はある)を首座とするリンパ球形質細胞浸潤性の線維化病変である。
- 2) IgG4陽性形質細胞が優位にみられる。
- 3)(肺異常陰影が変化している状況であれば)線維化病変は幼弱な活動性線維化・肉芽性変化を伴う病変である。
- 4) 肺では血管(静脈、動脈)を狭窄・閉塞する病変がある。
- 5) 好酸球浸潤を優位に伴う。

うち、最低1-3)の3項目は診断基準所見に必須と思われる、4)があるとより確定的と考えられた。5)も補助的な項目である。

【ま と め】

以上、IgG4関連を疑った肺病変について我々が検討した症例群の中で、典型例と考えられた多臓器合併例の2タイプと肺単独例にみられ鑑別が必要であると思われた症例を大きく3タイプに分け病理像

を主体に検討し、鑑別の問題点についても考察を加えた。多臓器合併例のIgG4関連肺病変は特徴的病理所見があり典型例としての病態にIgG4が大きな関わりを持つ事は疑いの余地はないが、単独例の検討からは一般的なIgG4診断基準のみでは今回のD群のように他の病態が病因と思われる肺病変もかなり含まれてくる可能性が考えられた。肺ではリンパ増殖性疾患と総称される独特の類似病変があるため、IgG4関連の肺病変の診断自体、特に肺単独例では現況ではまだまだ臨床画像診断だけでは限界があると思われ、VATS肺組織レベルの病理学的検索が必要と思われた。過去のIgG4関連肺病変の報告には単独例のデータや胸部画像所見のみのデータも加味されているものもみられ、場合によっては一部鑑別診断例がIgG4関連肺病変として含まれている可能性も考えられた。肺の病理学的な診断基準作成を試みる場合であれば多臓器合併例の肺病理所見を典型例としてしっかりみなおし、最低それを元にした項目設定が必要である。VATS肺組織レベルの病理学的検索が望ましいが、TBLB肺組織などだけでの診断状況も考慮し、また特に肺単独例での診断も想定した診断基準設定であるならば、より慎重な基準作成の姿勢が重要と考えられた。

<謝 辞>

今回の検討に症例参加頂いた以下の御施設に深謝致します。

長崎大感染症内科、大分大2内科、順天堂大呼吸器内科、倉敷中央病院呼吸器内科、下関市立中央病院呼吸器外科、埼玉医大呼吸器内科、自治医大呼吸器内科、昭和大藤が丘病院呼吸器内科、鹿児島大呼吸器内科、今給黎病院内科、日本医大呼吸器内科、長崎大2内科、防衛医大呼吸器内科、東京医科歯科大呼吸器内科、浜松医大2内科、徳島大呼吸器内科、豊見城中央病院病理科、川口市立医療センター内科、獨協医大呼吸器アレルギー内科、埼玉循環器呼吸器病センター呼吸器内科、信州大1内科、東邦大医療センター大森病院呼吸器内科、三重大呼吸器内科、浜松労災病院呼吸器内科、NHO山口宇部医療センター呼吸器内科、NHO沖縄病院呼吸器内科、神奈川県済生会病院内科、群馬大呼吸器内科、大垣市民病院呼吸

器内科, NHO 茨城東病院呼吸器内科, 聖隷横浜病院呼吸器内科, 金沢大呼吸器内科, 大阪市立医療センター総合診療科, 姫路医療センター呼吸器内科, 日本赤十字社医療センター呼吸器内科, 千葉大呼吸器内科, NNHO 西群馬病院放射線科, 東邦大医療センター佐倉病院呼吸器内科, 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科, 聖マリアンナ医大横浜市西部病院呼吸器内科, 国際医療研究センター呼吸器内科, 和歌山医大免疫制御学, 産業医大呼吸器内科, 藤枝市立病院病理診断科

【文 献】

- 1) Umehara, H., et al., *Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011*. *Mod Rheumatol*, 2012. **22**(1): p. 21-30.
- 2) Taniguchi, T., et al., *Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis*. *Gut*, 2004. **53**(5): p. 770; author reply 770-1.
- 3) Zen, Y., et al., *IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung*. *Hum Pathol*, 2005. **36**(7): p. 710-7.
- 4) Hirano, K., et al., *High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis*. *Intern Med J*, 2006. **36**(1): p. 58-61.
- 5) Takato, H., et al., *Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease*. *Intern Med*, 2008. **47**(4): p. 291-4.
- 6) Yamashita, K., et al., *Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature*. *Am J Surg Pathol*, 2008. **32**(11): p. 1620-6.
- 7) Inoue, D., et al., *Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations*. *Radiology*, 2009. **251**(1): p. 260-70.
- 8) Shrestha, B., et al., *Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(10): p. 1450-62.
- 9) Zen, Y., et al., *IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(12): p. 1886-93.
- 10) Chang, S.Y., et al., *Increased IgG4-Positive Plasma Cells in Granulomatosis with Polyangiitis: A Diagnostic Pitfall of IgG4-Related Disease*. *Int J Rheumatol*, 2012. **2012**: p. 121702.
- 11) Matsui, S., et al., *Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features*. *Respirology*, 2013. **18**(3): p. 480-7.
- 12) Zen, Y., D.P. Bogdanos, and S. Kawa, *Type 1 autoimmune pancreatitis*. *Orphanet J Rare Dis*, 2011. **6**: p. 82.
- 13) Matsubara, O., et al., *Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases*. *Hum Pathol*, 1988. **19**(7): p. 807-14.
- 14) Tanaka, K., et al., *A case of isolated IgG4-related interstitial pneumonia: a new consideration for the cause of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia*. *Chest*, 2012. **142**(1): p. 228-30.
- 15) Chapman, E.M., et al., *Pulmonary hyalinizing granuloma with associated elevation in serum and tissue IgG4 occurring in a patient with a history of sarcoidosis*. *Am J Surg Pathol*, 2012. **36**(5): p. 774-8.
- 16) 山口裕 他, *IgG4関連腎症の病理学的研究 IgG4関連疾患への誘い* 前田書店, 2010.: p. 85-92.
- 17) Y. Terasaki, et al. *Comparison of pathological features of The lung lesions of systemic IgG4-related disease and multicentric Castleman's disease*. *ATS (American Thoracic Society) International Conference (Philadelphia)*, 2013. **May**.
- 18) 寺崎泰弘, *肺・呼吸器領域とIgG4関連疾患*. *腎と透析*, 2012. **73**巻5号: p. 681-685.
- 19) Guinee, D.G., Jr., *Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities*. *Arch Pathol Lab Med*, 2010. **134**(5): p. 691-701.

間質性肺疾患における呼吸機能，拡散能の経時的変化量と強制オッシレーション法指標変化量との相関

長瀬 洋之¹ 中瀬 裕子¹ 杉本 直也¹ 大田 健^{2*}

【目的】間質性肺疾患の評価において従来の呼吸機能検査や肺拡散能検査は重要であるが，努力呼気や指標ガスの準備を要する．強制オッシレーション法 (FOT) は，安静呼吸で検査可能である．今回呼吸機能および拡散能検査値の経時変化と，FOT 指標の経時変化との相関を検討し，間質性肺疾患診療における FOT の臨床的有用性を考察した．

【方法】対象は，種々の間質性肺疾患 23 例 (63.4 才，%FVC 100.4%，%DLCO 69.9%)．FOT は MostGraph-01 を用いて検討し，呼吸機能検査および肺拡散能検査と同日に施行した (前値)．一定期間後 (418 日後) に双方を再検した (後値)．FOT 指標と呼吸機能検査値の差 (後値 - 前値) を算出し，それらの相関を検討した．FOT では，呼吸抵抗成分として，R5，R5-R20，リアクタンス成分として，X5，Fres，ALX を検討した．これらの指標は後ろ向きに検討した．

【成績】FVC および %FVC の変化量と呼気相 R5 および平均 R5 の変化量との間に有意な相関を認め，R5 の増加量が大きいと，%FVC の減少量が大きくなっていた．肺拡散能指標の変化量と FOT 指標の変化量間の相関は認めなかった．また，各指標の前値から呼吸機能検査値の変化量を予測できるかどうかを検討する目的で相関を検討した． $\Delta X5$ (呼気相 X5-吸気相 X5) および $\Delta (R5-R20)$ の前値が DLCO/VA および %DLCO/VA の変化量と相関した． $\Delta X5$ が正の場合，すなわち吸気相の負値の絶対値が呼気相より大きい場合に DLCO/VA の低下量が少なかった．【結論】安静呼吸で検査可能な FOT 指標のうち，R5 の変化量や $\Delta X5$ の前値は，肺活量低下や拡散能低下の代替・予測マーカーとなる可能性が示唆された．

¹ 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学

² 独立行政法人国立病院機構東京病院

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

A. 研究目的

強制オシレーション法 (FOT: forced oscillation technique) は、呼吸抵抗 (Rrs) や、肺弾性を反映するリアクタンス (Xrs) を安静呼吸で検知する方法である。空気の小さな圧力振動をマウスピースから加え、安静換気中に口腔内の気流と圧力を経時的に測定することで、複数の周波数に対する同一呼吸周期内での吸気相と呼気相の Rrs や Xrs を、リアルタイムに求めることができる¹⁾。呼吸抵抗を示す Rrs は、気管支喘息や COPD で上昇する。リアクタンスを示す Xrs には、弾性と慣性の要素があり、弾性の成分が大きければマイナス側に絶対値が大きくなり、慣性の成分が大きければプラス側に絶対値が大きくなる。弾性は呼吸器系の固さを示すとされている。Z (インピーダンス) は総合的な抵抗で、R 成分と X 成分からなっており、 $Z^2=R^2+X^2$ の式が成立する。

間質性肺疾患の評価において肺拡散能検査や呼吸機能検査は重要であるが、努力呼気や指標ガスの準備を要する。一方、FOT は安静呼吸で検査可能であるが、間質性肺疾患についての検討は少ない。我々は昨年度に、画像所見と FOT 所見とを対比したところ、CT 上の蜂巢肺スコアは、リアクタンス指標である X5、ALX と有意な相関を示すことを見出し、リアクタンスが病態の指標となる可能性が示唆された。X5 および X5 に依存する ALX は肺弾性を示す指標であり、肺線維化による肺弾性低下を検出したものと考えられた。

さらに、特発性間質性肺炎においては、6 ヶ月間の FVC の減少率が高い場合や²⁾、1 年間の %DLCO 低下が 15% を超える場合³⁾ に、有意に予後不良であることが報告されているものの、病状の進行につれて努力呼気や、DLCO の測定に必要な息止めが困難になる症例も認められる。そのような状態でも安静呼吸で検査可能な FOT が病態把握の指標となれば臨床的に有用性が高い。そこで今回呼吸機能、拡散能の経時変化と、FOT 指標の経時変化との相関を検討し、FOT の臨床的有用性を考察した。

B. 研究方法

本研究は通常診療で得られた検査値を用いた後ろ向き検討である。対象は、間質性肺疾患 23 例で (男

性 8 例、女性 15 例)、平均年齢は 63.4 ± 2.6 才 (平均値 \pm 標準誤差)。症例の内訳は NSIP 15 例、気腫合併肺線維症 2 例、膠原病肺 2 例、薬剤性肺炎 1 例、過敏性肺炎 1 例、特発性肺線維症 1 例、珪肺 1 例であった。FOT は MostGraph-01 (チェスト社、東京) を用い、呼吸機能検査を同日に施行した。MostGraph-01 において、呼吸抵抗成分として、R5 (周波数 5Hz における呼吸抵抗)、R5-R20 (呼吸抵抗の周波数依存性)、リアクタンス成分として、X5 (周波数 5Hz におけるリアクタンス)、Fres (共振周波数)、ALX (Area of Low X) を検討した。MostGraph と呼吸機能検査を同日に施行し (前値)、一定期間後 (418 ± 72 日後) に再検した (後値)。各指標の差 (後値-前値) を算出し、それらの相関を検討した。統計解析ソフトは、jmp (SAS institute Japan) を用いた。

C. 研究結果

患者背景を表 1 および表 2 に前値として示す。%FVC の前値は 100.4% と保たれていたが、%DLCO は 69.9% と低下していた。観察期間後の %FVC は -1.5%、%DLCO は -2.3% の低下傾向を示したが、前値と後値で有意差は認めなかった (表 1)。

FOT 指標については (表 2)、呼吸抵抗 R5、R20 および、R5-R20 は吸気相、呼気相、平均値のいずれも後値で増加傾向であったが、前値と後値で有意差を認めなかった。リアクタンス X5 については全て負の値をとり、後値では絶対値は減少傾向であった。これに伴って、周波数-リアクタンス曲線は正方向に移動するため、Fres と ALX はいずれも後値で減少傾向を示した (表 2)。ただし、X5 の後値では吸気で呼気より絶対値が大きく、前値とは逆転していた。各パラメータの呼気相と吸気相の差は、呼吸抵抗 (ΔR)、リアクタンス (ΔX) とも、後値で増大傾向であった (表 2)。 $\Delta X5$ については、有意に増加していた。

次に、前値での呼吸機能検査指標と FOT 指標の相関を検討した (表 3)。肺活量 (VC, %VC, FVC, %FVC) は、リアクタンス成分 X5、Fres、ALX と相関した。また、VC、FVC は R5、R20 とも相関した。FEV1 は、リアクタンス成分 (X5、Fres、ALX) と呼吸抵抗成分 (R5、R20) の双方と相関した。肺拡散能 (%DLCO, DLCO) は、リアクタンス成分 X5、Fres、ALX と相関した。

| | 前値 | 後値 | 後値-前値 | p |
|----------|--------------|--------------|--------------|------|
| VC | 2.75 ± 0.16 | 2.69 ± 0.15 | -0.07 ± 0.05 | 0.20 |
| %VC | 101.5 ± 4.4 | 100.1 ± 4.2 | -1.4 ± 1.7 | 0.42 |
| FVC | 2.72 ± 0.16 | 2.65 ± 0.15 | -0.07 ± 0.06 | 0.20 |
| %FVC | 100.4 ± 4.5 | 98.9 ± 4.4 | -1.5 ± 1.8 | 0.41 |
| FEV1 | 2.19 ± 0.12 | 2.13 ± 0.12 | -0.06 ± 0.04 | 0.11 |
| %FEV1 | 107.0 ± 5.1 | 106.1 ± 5.1 | -1.0 ± 1.5 | 0.52 |
| FEV1% | 80.9 ± 1.1 | 80.8 ± 1.0 | -0.2 ± 0.6 | 0.73 |
| DLCO | 12.23 ± 0.94 | 11.87 ± 1.00 | -0.36 ± 0.56 | 0.53 |
| %DLCO | 69.9 ± 5.2 | 67.6 ± 4.5 | -2.3 ± 3.0 | 0.45 |
| DLCO/VA | 3.76 ± 0.19 | 3.73 ± 0.19 | -0.02 ± 0.15 | 0.89 |
| %DLCO/VA | 81.8 ± 4.0 | 81.3 ± 3.5 | -0.5 ± 3.3 | 0.88 |

表1. 呼吸機能検査値の変化

前値と後値はpaired t検定で比較した。値は平均値±標準誤差で示す。

| | | 前値 | 後値 | 後値-前値 | p |
|---------|-----------|--------------|--------------|--------------|------|
| R5 | 吸気 | 3.72 ± 0.28 | 3.81 ± 0.39 | 0.09 ± 0.26 | 0.72 |
| | 呼気 | 4.25 ± 0.32 | 4.61 ± 0.52 | 0.35 ± 0.47 | 0.46 |
| | 平均 | 3.99 ± 0.29 | 4.21 ± 0.45 | 0.22 ± 0.36 | 0.54 |
| R20 | 吸気 | 3.17 ± 0.23 | 3.19 ± 0.25 | 0.01 ± 0.14 | 0.93 |
| | 呼気 | 3.26 ± 0.23 | 3.42 ± 0.28 | 0.16 ± 0.21 | 0.46 |
| | 平均 | 3.22 ± 0.23 | 3.30 ± 0.26 | 0.08 ± 0.17 | 0.62 |
| R5-R20 | 吸気 | 0.54 ± 0.13 | 0.62 ± 0.24 | 0.08 ± 0.26 | 0.93 |
| | 呼気 | 0.99 ± 0.19 | 1.19 ± 0.36 | 0.20 ± 0.39 | 0.62 |
| | 平均 | 0.77 ± 0.15 | 0.91 ± 0.30 | 0.14 ± 0.32 | 0.67 |
| X5 | 吸気 | -0.59 ± 0.15 | -0.47 ± 0.12 | 0.12 ± 0.12 | 0.76 |
| | 呼気 | -0.76 ± 0.20 | -0.35 ± 0.18 | 0.41 ± 0.21 | 0.06 |
| | 平均 | -0.68 ± 0.17 | -0.44 ± 0.14 | 0.24 ± 0.16 | 0.15 |
| Fres | 吸気 | 8.15 ± 0.72 | 7.87 ± 0.56 | -0.11 ± 0.62 | 0.62 |
| | 呼気 | 9.12 ± 0.72 | 7.98 ± 0.59 | -1.14 ± 0.63 | 0.09 |
| | 平均 | 8.63 ± 0.70 | 7.92 ± 0.55 | -0.71 ± 0.57 | 0.22 |
| ALX | 吸気 | 2.99 ± 0.95 | 2.27 ± 0.47 | -0.72 ± 0.77 | 0.36 |
| | 呼気 | 4.05 ± 1.14 | 2.36 ± 0.44 | -1.69 ± 1.03 | 0.11 |
| | 平均 | 3.52 ± 1.03 | 2.32 ± 0.43 | -1.20 ± 0.88 | 0.19 |
| 呼気相-吸気相 | ΔR5 | 0.53 ± 0.16 | 0.79 ± 0.20 | 0.26 ± 0.24 | 0.29 |
| | ΔR20 | 0.09 ± 0.09 | 0.23 ± 0.08 | 0.15 ± 0.11 | 0.18 |
| | Δ(R5-R20) | 0.45 ± 0.10 | 0.56 ± 0.15 | 0.12 ± 0.16 | 0.47 |
| | ΔX5 | -0.17 ± 0.09 | 0.12 ± 0.11 | 0.29 ± 0.13 | * |

表2. FOT指標の変化

前値と後値はpaired t検定で比較した。値は平均値±標準誤差で示す。*p<0.05。

| | X5 | Fres | ALX | R5 | R20 | R5-R20 | ΔR5 | ΔR20 | ΔX5 | Δ(R5-R20) |
|----------|------------|------------|------------|--------|------------|--------|-----|------|-----|-----------|
| VC | ** | ** | ** | *A, I | ** | NS | NS | NS | NS | NS |
| %VC | *A, **I | *A, **I | *A, **I | NS | NS | NS | * | * | NS | NS |
| FVC | ** | ** | ** | *A, I | ** | NS | NS | NS | NS | NS |
| %FVC | *A, **I | *A, **I | *A, **I | NS | NS | NS | * | ** | NS | NS |
| FEV1 | ** | ** | ** | *A, I | **A, E, *I | NS | NS | NS | NS | NS |
| %FEV1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | ** | ** | NS | NS |
| FEV1% | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| DLCO | ** | ** | ** | NS | NS | NS | NS | 0.09 | NS | NS |
| %DLCO | *A, E, **I | *A, E, **I | *A, E, **I | NS | NS | NS | * | ** | NS | NS |
| DLCO/VA | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| %DLCO/VA | NS | NS | NS | 0.06 E | *E | NS | NS | * | NS | NS |

表3. 呼吸機能検査値とFOT指標の前値における相関

Spearmanの順位相関係数を示す。*p<0.05, **p<0.01。

I: 吸気相, E: 呼気相, A: 平均値, 記載なし: 吸気相, 呼気相, 平均値全て。

次に、各指標の前値から後値への変化量(後値-前値)について検討した。まずFOT指標間では、R5, X5, R5-R20の変化量は、呼気相では相互に相関した(表4)。また、R5-R20の吸気相と呼気相の差

であるΔ(R5-R20)の変化量は、R5, X5, R5-R20, ΔR5, ΔX5の変化量のいずれとも有意に相関した(表4)。

呼吸機能検査値の変化量は、VC, FVC, FEV1,

| | X5 | Fres | ALX | R5 | R20 | R5-R20 | ΔR5 | ΔR20 | ΔX5 | Δ (R5-R20) |
|------------|----|------|-----|----|-----|------------|------------|------|---------|------------|
| X5 | - | ** | ** | *E | NS | **E, *A | **I, *E, A | NS | *E | ** |
| Fres | | - | ** | * | NS | *I, E, **A | **I, *A | NS | **E, A | *I, **E, A |
| ALX | | | - | NS | NS | *A | *I | NS | **E, *A | **I, A |
| R5 | | | | - | * | ** | ** | *E | NS | ** |
| R20 | | | | | - | NS | NS | **E | NS | NS |
| R5-R20 | | | | | | - | *I, **E, A | NS | NS | ** |
| ΔR5 | | | | | | | - | ** | NS | ** |
| ΔR20 | | | | | | | | - | NS | NS |
| ΔX5 | | | | | | | | | - | NS |
| Δ (R5-R20) | | | | | | | | | | - |

表4. FOT 指標の変化量 (後値 - 前値) 間での相関 Spearman の順位相関係数を示す. *p<0.05, **p<0.01. I: 吸気相, E: 呼気相, A: 平均値, 記載なし: 吸気相, 呼気相, 平均値全て.

| | VC | %VC | FVC | %FVC | FEV1 | %FEV1 | FEV1% | DLCO | %DLCO | DLCO/VA | %DLCO/VA |
|----------|----|-----|-----|------|------|-------|-------|-------|-------|---------|----------|
| VC | - | ** | ** | ** | ** | ** | 0.10 | ** | ** | 0.07 | 0.10 |
| %VC | | - | ** | ** | ** | ** | 0.09 | ** | ** | NS | NS |
| FVC | | | - | ** | ** | ** | * | * | * | NS | NS |
| %FVC | | | | - | ** | ** | ** | 0.059 | * | NS | NS |
| FEV1 | | | | | - | ** | NS | * | * | NS | NS |
| %FEV1 | | | | | | - | NS | NS | NS | NS | NS |
| FEV1% | | | | | | | - | NS | NS | NS | NS |
| DLCO | | | | | | | | - | ** | ** | ** |
| %DLCO | | | | | | | | | - | ** | ** |
| DLCO/VA | | | | | | | | | | - | ** |
| %DLCO/VA | | | | | | | | | | | - |

表5. 呼吸機能検査値の変化量 (後値 - 前値) 間での相関 Spearman の順位相関係数を示す. *p<0.05, **p<0.01.

| | X5, Fres, ALX | R5 | R20, R5-R20 | ΔR5, ΔR20, Δ (R5-R20) | ΔX5 |
|----------|---------------------|-----------|----------------|-----------------------------|-------|
| VC | NS | NS | NS | NS | NS |
| %VC | NS | NS | NS | NS | NS |
| FVC | NS | *E, A | NS | NS | NS |
| %FVC | NS | *E, A | NS | NS | NS |
| FEV1 | NS | NS | NS | NS | 0.056 |
| %FEV1 | NS | 0.09 I, A | NS | NS | NS |
| FEV1% | NS | 0.07 E, A | NS | NS | NS |
| DLCO | NS | NS | NS | NS | NS |
| %DLCO | NS | NS | NS | NS | NS |
| DLCO/VA | NS | NS | NS | NS | NS |
| %DLCO/VA | NS | NS | NS | NS | NS |

表6. 呼吸機能検査値の変化量と FOT 指標の変化量との相関 Spearman の順位相関係数を示す. *p<0.05. I: 吸気相, E: 呼気相, A: 平均値.

DLCO 間で有意な相関を認め, %VC, %FVC, %DLCO 間でも有意な相関を認めた (表 5).

今回の主な検討目的である, 呼吸機能検査値と FOT 指標の変化量の相関を検討した. FVC および %FVC の変化量と呼気相および平均 R5 の変化量の間にも有意な相関を認めた (表 6). すなわち % FVC の減少量が大きいと R5 の増加量が大きかった (図 1). 肺拡散能指標の変化量と FOT 指標の変化量間の相関は認めなかった.

また, 各指標の前値から呼吸機能検査値の変化量を予測できるかどうかを検討する目的でこれらの相関を検討した. FOT 指標では, ΔX5 および Δ (R5-R20) の前値が DLCO/VA および %DLCO/VA の変化量と相関した (表 7). ΔX5 は呼気相 - 吸気相の値を示してあり, ΔX5 が正の場合, すなわち吸気相の負値の絶対値が大きの場合に DLCO/VA の低下量が少なかった (図 2). 呼吸機能検査値では, VC, FVC の前値が %FVC の変化量と相関し, %FEV1, FEV1% の前値が

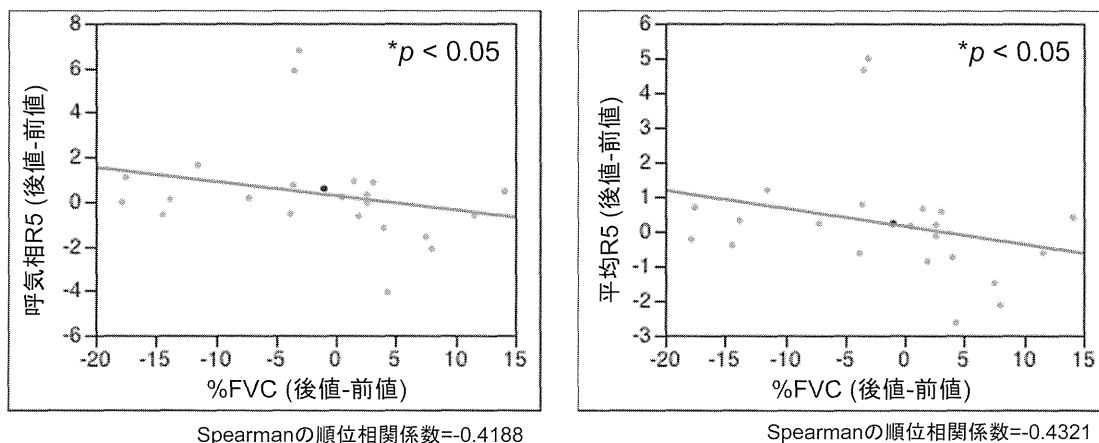


図1. %FVCの変化量とR5の変化量との相関

| | X5 Fres ALX | R5 R20 R5-R20 | $\Delta R5$ $\Delta R20$ | $\Delta X5$ | $\Delta (R5-R20)$ | VC | FVC | %FEV1 | FEV1% | %DLCO | %DLCO/VA |
|----------|-------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|-------------------|----|-----|-------|-------|-------|----------|
| VC | NS | NS | NS | NS | NS | * | NS | NS | ** | NS | NS |
| %VC | NS | NS | NS | NS | NS | * | NS | NS | * | NS | NS |
| FVC | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | ** | NS | NS |
| %FVC | NS | NS | NS | NS | NS | * | * | NS | ** | NS | NS |
| FEV1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | * | NS | NS |
| %FEV1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | * | NS | NS |
| FEV1% | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | * | NS | NS |
| DLCO | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | * | * | * | NS |
| %DLCO | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | * | * | NS | NS |
| DLCO/VA | NS | NS | NS | * | NS | NS | NS | NS | NS | NS | * |
| %DLCO/VA | NS | NS | NS | * | * | NS | NS | NS | NS | NS | * |

表7. 呼吸機能検査値の変化量と各指標の前値との相関

最上行に各指標の前値，最左列に呼吸機能検査の変化量(後値-前値)を示す。

Spearmanの順位相関係数を示す。* $p < 0.05$ 。

%VC, %FVC, FEV1, DLCO, DLCO/VAの前値と呼吸機能検査値の変化量との間に有意相関は認めなかった。

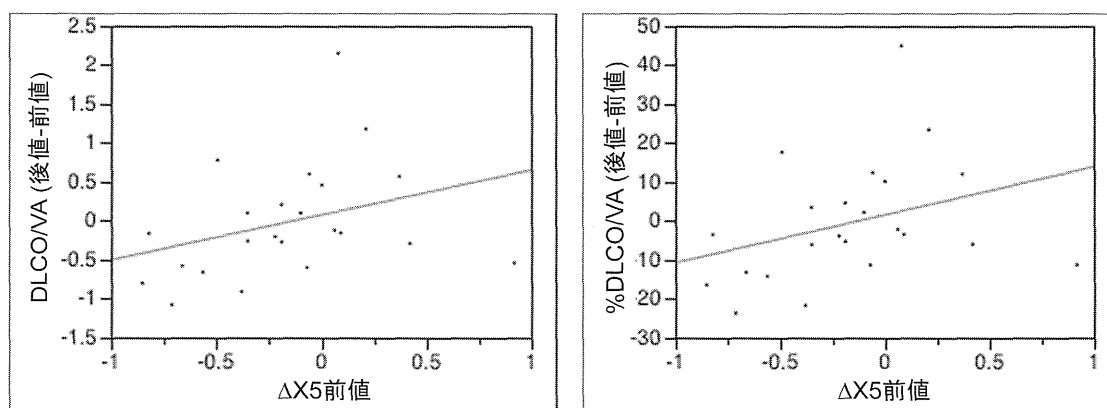


図2. $\Delta X5$ (X5呼気相-X5吸気相)前値とDLCO/VAの変化量との相関

DLCOおよび%DLCOの変化量と，また%DLCO/VAの前値がDLCO/VAおよび%DLCO/VAの変化量と相関した(表7)。

D. 考 察

今回の検討から以下のことが明らかになった。まず，呼吸機能検査値の変化量と相関して変化する

FOT指標を求めたところ、R5の変化量が、FVCおよび%FVCの変化量と相関することが示された(表6, 図1)。すなわち、呼吸抵抗増加が大きいと、FVC低下が大きいことが示された。さらにFOT前値で、呼吸機能検査値の変化量と相関する指標を検討したところ、 $\Delta X5$ および $\Delta(R5-R20)$ の前値が、DLCO/VAおよび%DLCO/VAの変化量と相関することが明らかとなった(表7, 図2)。すなわち、前値の吸気相X5の負の絶対値が大きい場合に、肺拡散能の低下が遅いことが示された。

間質性肺炎を含む拘束性肺疾患におけるFOTの臨床的意義は十分確立しておらず、報告も限られている。1989年に間質性肺疾患における呼吸抵抗とリアクタンスがFOTを用いて測定され、Rrsが増加し、Xrsが低下していることがはじめて報告された⁴。最近になり、多周波数を発生し吸気相と呼気相をリアルタイムで測定できるIOS(Jaeger)とMostGraph-01が開発され、呼吸相別の評価が可能となった。COPDにおいては呼気相と吸気相のX5の差である $\Delta X5$ が呼気気流制限を反映することが報告され、機序として呼気時には閉塞部位を音波が通過できなくなることでリアクタンスが負方向に増大することが想定されている。一方、喘息では $\Delta X5$ は増大せず、COPDとの鑑別に有用な可能性が示唆されている⁵⁻⁷。

間質性肺炎において、呼吸相別のFOT解析を行った報告は2報ある。間質性肺炎ではCOPDと逆に、X5は吸気時に負方向に増大することが報告されている^{8,9}。このことから、 $\Delta X5$ の正負でCOPDと間質性肺炎を鑑別できる可能性があり⁹、さらに気腫合併肺線維症では、 $\Delta X5$ がCOPDと間質性肺炎の中間に位置することも報告されている⁸。なぜ間質性肺炎において吸気時にリアクタンスが増大するかは不明であるが、本検討でも、X5後値では、呼気時より吸気時に負の絶対値が大きかった(表2)。間質性肺炎では線維化による肺の伸展障害のために弾性収縮力が増加しているが、吸気時でそれが強調されてX5の増大として検出されている可能性があるが、今後の検証が必要である。

また興味深い結果として、今回の検討では $\Delta X5$ の前値はDLCO/VAおよび%DLCO/VAの変化量と相関していた(表7)。 $\Delta X5$ は、VCやDLCOと相関することが示されており⁹、 $\Delta X5$ (呼気相X5 - 吸気相

X5)が正方向、すなわち吸気時X5の負値の絶対値が増加していると、DLCOが低値であることが報告されている⁹。複雑であるが、今回の検討では、 $\Delta X5$ が正方向に大きい方が%DLCO/VAの減少量が少なかった(図2)。すなわち、 $\Delta X5$ が正方向に大きい症例はDLCO値が低い、その後の低下量は少ないことが示唆された。実際今回の検討で、%DLCO/VA前値が高い方が、有意に%DLCO/VAの低下が大きかった(表7, グラフ示さず)。このことは、今回の検討症例では、拡散能が低下していない軽症例ほど、その後の拡散能の低下が早いことを示しているが、同時に $\Delta X5$ がDLCOの代替マーカーとして悪化予測因子候補たりうることも示唆された。

また、R5値の変化量が、FVCおよび%FVCの変化量と相関することも示された(図1)。気道抵抗は、間質性肺疾患では健常人に比較して高値をとることが報告されている^{4,9}。FOTにおける呼吸抵抗指標は、間質性肺疾患における末梢気道病変を検知している可能性もあるが、詳細な機序は不明であり、今後の検討が必要である。

E. 結 論

間質性肺疾患症例に対する呼吸機能検査は、病状が進行したり、患者協力が得られない場合には施行が困難な場面がある。今回、安静呼吸で検査可能なFOT指標のうち、R5の変化量がFVCの変化量と相関し、 $\Delta X5$ 前値とその後の拡散能低下量が相関した。この結果から、FOTが従来の呼吸機能検査の代替マーカーたりうる可能性と、さらに従来の呼吸機能検査では測定されない生理学的特徴をとらえている可能性が示唆された。症例数を増やした前向き検討によって、FOT指標の間質性肺炎診療における位置づけがさらに明らかになると考えられる。

文 献

- 1) 黒澤一 モストグラフの開発と応用呼吸 29, 40-47, 2010.
- 2) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003;

168:543-8.

- 3) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:531-7.
- 4) van Noord JA, Clément J, Cauberghs M, et al. Total respiratory resistance and reactance in patients with diffuse interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 1989;2:846-52.
- 5) Paredi P, Goldman M, Alamen A, et al. Comparison of inspiratory and expiratory resistance and reactance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65:263-7.
- 6) Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, et al. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med*. 2010;49:23-30.
- 7) Mori K, Shirai T, Mikamo M, et al. Colored 3-dimensional analyses of respiratory resistance and reactance in COPD and asthma. *COPD*. 2011;8:456-63.
- 8) Mori K, Shirai T, Mikamo M, et al. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in

combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185:235-40.

- 9) Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, et al. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir Med*. 2013;107:875-82.

G. 研究発表

2. 学会発表

1. Nakase Y, Nagase H, Sugimoto N, et al. “Relationship Between Respiratory Reactance and CT Honeycombing Score In Interstitial Lung Diseases, Evaluated By Colored 3-Dimensional Analyses.” American Thoracic Society 2013 International Conference. May 2013.
2. 中瀬裕子, 長瀬洋之, 杉本直也ら「間質性肺疾患におけるインパルスオシレーション所見と画像所見の対比」第53回日本呼吸器学会学術講演会 平成25年4月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性肺線維症患者における血清バイオマーカーの経時的変化の検討

花田 豪郎¹ 宮本 篤¹ 高橋 由以¹ 小川 和雅¹ 竹安真季子¹
宇留賀公紀¹ 高谷 久史¹ 諸川 納早¹ 金田 昭治² 大沢 哲²
黒崎 敦子³ 藤井 丈士⁴ 岸 一馬^{*}

【目的】特発性肺線維症 (IPF) 患者における血清バイオマーカーの経時的変化を解析し、病状評価に関する有用性を検討する。【方法】2004年1月～2013年9月に当院で診断されたIPF 92例を対象として、呼吸機能検査の1年間の低下率がFVC<10% (あるいは<200ml) またはDLco<15%である症例をslowly progressive群 (S群)、4週間以上1年未満の経過で呼吸機能検査の1年間の低下率がFVC≥10% (あるいは≥200ml) またはDLco≥15%である症例をrapidly progressive群 (R群) と定義し、診断時の患者背景、臨床症状、呼吸機能、治療、血清バイオマーカー値の経時的変化、急性増悪の有無、予後を検討した。【結果】S群 59例とR群 33例の患者背景のうち、初回SP-AはR群で高値だった。観察期間中に急性増悪を生じた症例はS群で13例 (22%) であったのに対してR群で16例 (48%) と高率だった ($p=0.014$)。S群、R群、急性増悪を認めた症例について、1年間のバイオマーカーの推移を検討した結果、S群では年間を通じて変化を認めなかった。一方、R群では、病状の進行を確認した時点 (基準日) から遡って6～12カ月前と1～6カ月前の平均値に有意差はなかったが、基準日とその1～6カ月前の平均値との比較ではS群に比して有意に上昇していた (1.15～1.22倍, $p=0.014$)。また、急性増悪を生じた症例では、増悪時に、その1～6カ月前の平均値より有意な上昇 (1.22～1.48倍) を認め、その程度はS群と比較して大きかったが ($p=0.001$)、R群とは有意差を認めなかった ($p=0.63$)。急性増悪時の各バイオマーカーの変化率で判定したROC曲線について、AUCはKL-6が0.73 (95%CI: 0.61-0.85), SP-Dが0.73 (95%CI: 0.60-0.86), SP-Aが0.72 (95%CI: 0.59-0.84) であった。観察開始日からの5年生存率は、R群 (34.4%) がS群 (59.2%) より不良であった ($p=0.039$)。【結語】IPF患者の血清バイオマーカーは、S群とR群で推移が異なり、それぞれの病勢を反映し、R群では病状悪化を確認する1～6カ月前から上昇傾向を示した。また、両群ともに急性増悪時により大きな上昇を認めた。血清バイオマーカーの経時的変化はIPFの病状評価に有用である可能性が示唆された。

¹ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院
呼吸器センター内科

² 富士フイルム(株)
メディカルシステム開発センター

³ 公益財団法人 結核予防会 複十字病院
放射線診断科

⁴ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 病理部

^{*} びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

A. 研究目的

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は進行性の予後不良な疾患であるが、その自然経過は多様であり予後が困難である¹⁾³⁾。IPF患者は慢性の経過で症状の悪化や呼吸機能の低下がみられるが、安定維持あるいは急速な悪化 (IPF急性増悪) がみられる症例も存在する。IPF急性増悪⁴⁾は不可逆的な場合も多く、極めて予後不良であり、IPFの予後を規定する重要な病態である。IPF患者の病状の悪化を早期に診断し治療介入を行うことは、予後の改善に寄与する可能性があるが、病態の重症度により侵襲的または努力依存性の大きい検査が行えないこともあるため、非侵襲的な診断方法が望まれるが、疾患特異的な検査は確立されていない。

本研究ではIPF患者における血清バイオマーカーの経時的変化を解析し、病状評価に関する有用性を検討する。

B. 研究方法

2004年1月～2013年9月に当院で診断されたIPF 92例を対象として、診断時の患者背景、呼吸機能、治療、臨床症状、血清バイオマーカー値の経時的変化、急性増悪の有無、予後を検討した。また、血清バイオマーカーの経時的変化と臨床経過の相関について解析した。

症例の選択基準は、「An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management」¹⁾に基づきIPFと診断された患者で、血清バイオマーカーの測定が経過中に3回以上行われている症例とした。除外基準は、膠原病関連間質性肺炎、塵肺、薬剤性肺障害、サルコイドーシス、放射線肺臓炎などの既知の原因を有する間質性肺炎患者、肺癌、乳癌、膵癌などの悪性疾患や肺炎、肺結核、ニューモシスチス肺炎などの感染症、急性肺血栓塞栓症、気胸、うっ血性心不全、肺胞蛋白症、慢性過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎を合併している患者とした (各疾患の治療後で臨床経過や血清バイオマーカーに影響を及ぼさない場合は除外されない)。

各症例は臨床経過から、slowly progressive群 (S群)、rapidly progressive群 (R群) に分類し、経過中に合併

した急性増悪 (acute exacerbation)⁴⁾の有無を含めて血清バイオマーカーの推移を検討した。なお、S群は症状、画像所見の悪化がなく、呼吸機能検査の1年間の低下率がFVC<10% (あるいは<200ml) またはDL_{CO}<15%である症例とし、R群は4週間以上1年未満の経過で症状、画像の悪化があり、呼吸機能検査の1年間の低下率がFVC≥10% (あるいは≥200ml) またはDL_{CO}≥15%である症例と定義した¹⁾³⁾。また、IPF急性増悪は、観察期間中に30日以内の経過で呼吸困難の増強、胸部HRCT所見で新たに生じたすりガラス影・浸潤影、PaO₂の低下 (同一条件下で10 Torr以上) のすべてがみられ、肺炎、急性肺血栓塞栓症、気胸、うっ血性心不全などの原因が明らかでない病態を除外するものとした²⁾⁴⁾。

バイオマーカーは、血清中のKrebs von den Lungen (KL-6) (ピコルミKL-6キット, エーザイ, 東京), サーフアクトタンパク (SP)-A (SP-Aテスト, コクサイ・F, 東京), SP-D (SP-Dキット, ヤマサ EIA II, 東京) を測定した。バイオマーカーの推移の確認は、臨床支援ビューイングシステム「CA-V」 (富士フイルムメディカル㈱ 東京 西麻布) を用いて行った。定量的なデータの変動は標準偏差を用いて表記し、群間比較は、フィッシャーの正確検定、カイ2乗検定、もしくはマン・ホイットニーのU検定を用いて行った。血清バイオマーカーの推移は、後述する基準日から1～6カ月前、6～12カ月前の平均値に対する基準日の検査値の変化率で比較し、ウィルコクソン符号付き順位検定を用いて評価した。基準日はrapidly progressive、急性増悪を確認した時点から最も近い検査日とし、S群では、6カ月間に複数検査を実施している期間が少なくとも1年続く期間の最近検査日とした。各バイオマーカーの推移についてS群、R群、急性増悪を鑑別するカットオフ値を算出し、それらの識別能力に関してはROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を用いてROC曲線下面積 (AUC: area under the curve) と95% Confidence Interval (CI) を用いて評価した。バイオマーカーの初回測定日より初回急性増悪までの期間と観察開始日からの生存期間を Kaplan-Meier法で算出し、ログランク検定で有意差を検討した。検定は両側で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析は、PASW Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) を用いて行った。

Table 1 患者背景

| | Slowly progressive 群 (n = 59) | Rapidly progressive 群 (n = 33) | p-value |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| 年齢、平均 | 68.7 | 67.1 | 0.38 |
| 性別 男性 n (%) | 51 (86) | 32 (97) | 0.07 |
| 喫煙歴あり n (%) | 50 (85) | 32 (97) | 0.07 |
| Brinkmann index、平均値 | 821 | 903 | 0.61 |
| 合併症 n (%) | | | |
| 心血管疾患 | 29 | 17 | 0.83 |
| 肺気腫 | 18 | 7 | 0.34 |
| 糖尿病 | 10 | 14 | 0.007 |
| 肺癌 | 10 | 5 | 0.82 |
| 胃食道逆流症 | 1 | 3 | 0.02 |
| mMRC、平均値 | 1.66 ± 0.13 | 1.85 ± 0.16 | 0.35 |
| PaO ₂ (Torr)、平均値 | 81.8 ± 1.5 | 82.5 ± 3.2 | 0.85 |
| 呼吸機能検査 | | | |
| FVC (L) | 2.63 ± 0.13 | 2.63 ± 0.14 | 0.98 |
| % FVC (%) | 80 ± 2.9 | 79 ± 3.6 | 0.86 |
| % DL _{CO} (%) | 60.3 ± 3.5 | 55.1 ± 3.7 | 0.32 |
| バイオマーカー、平均値 | | | |
| KL-6 (U/ml) | 1084 ± 105 | 1092 ± 122 | 0.96 |
| SP-D (ng/ml) | 218 ± 22 | 264 ± 32 | 0.24 |
| SP-A (ng/ml) | 59.6 ± 5.7 | 93.2 ± 13 | 0.03 |

Table 2 治療と予後

| | Slowly progressive 群 (n = 59) | Rapidly progressive 群 (n = 33) | p-value |
|---------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| 治療 n (%) | | | |
| ステロイド | 22 (37) | 24 (73) | 0.002 |
| 免疫抑制剤 | 14 (24) | 21 (64) | < 0.001 |
| ピルフェニドン | 18 (31) | 19 (37) | 0.01 |
| BIBF 1120 | 3 (5) | 0 (0) | 0 |
| N-アセチルシステイン吸入 | 7 (12) | 10 (58) | 0.06 |
| 在宅酸素療法 | 29 (49) | 25 (76) | 0.02 |
| 観察期間 中央値 (月) | 59 ± 4.5 | 33 ± 4.7 | 0.72 |
| 急性増悪の有無 n (%) | 13 (22) | 16 (48) | 0.014 |
| 予後 死亡 n (%) | 17 (29) | 20 (61) | 0.02 |
| 死因 急性増悪 | 8 (47) | 11 (55) | 0.047 |
| 呼吸不全 | 3 (18) | 3 (15) | 0.12 |
| 肺炎 | 4 (24) | 1 (5) | 0.05 |
| その他、不詳 | 2 (12) | 5 (25) | 0.05 |

C. 研究結果

観察開始時の合併症として、糖尿病と胃食道逆流症はR群で多く、初回の血清SP-AはR群が高かった (Table 1). 治療としてステロイド、免疫抑制剤、

ピルフェニドン、在宅酸素療法はR群で多く使用されていた。観察期間中に急性増悪を認めた症例はS群で13例 (22%) であったのに対してR群で16例 (48%) と高率だった ($p = 0.014$) (Table 2).

S群, R群, 急性増悪を認めた症例について, 基

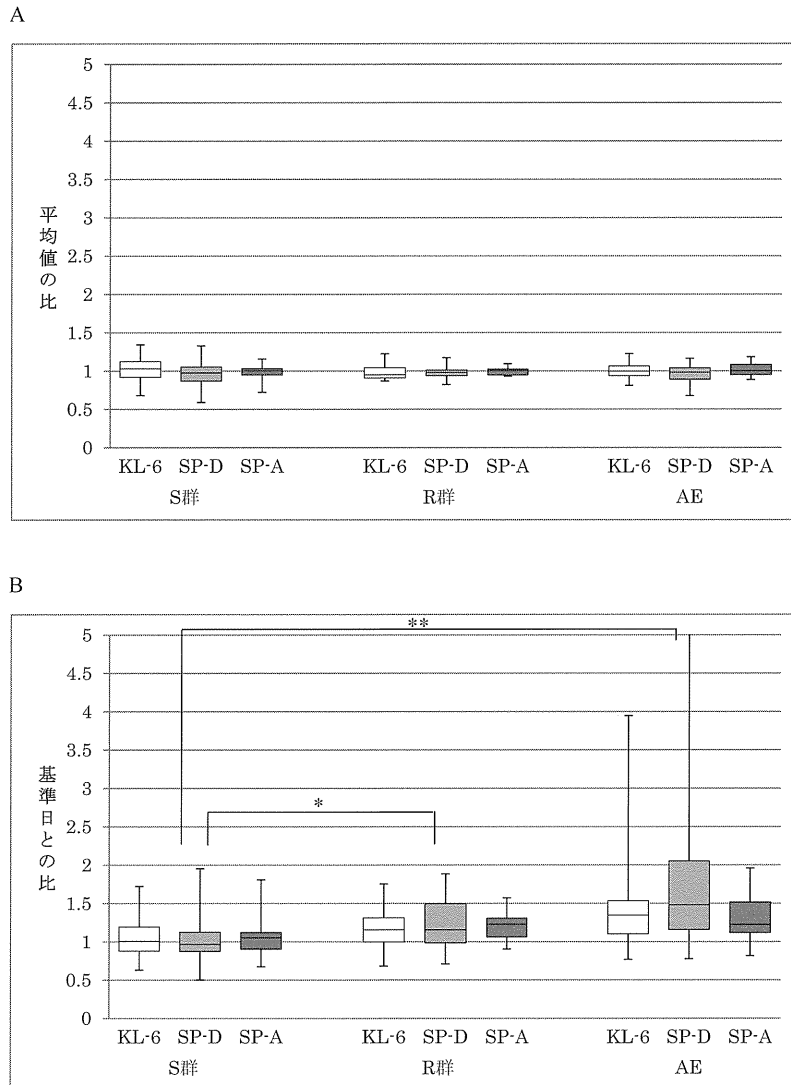


Figure 1
 A: 基準日から1～6カ月前の平均値と6～12カ月前の平均値の比
 B: 基準日の値と基準日から1～6カ月前の平均値の比

S群 = slowly progressive 群
 R群 = rapidly progressive 群
 AE = 急性増悪 (acute exacerbation)
 * $p = 0.014$
 ** $p = 0.001$

準日から遡って1年間のバイオマーカーの推移を検討した結果、いずれの群も6～12カ月前の平均値と1～6カ月前の平均値の比較では変動が小さかった (0.95～1.02倍) (Figure 1 A). これに対して、基準日と1～6カ月前の期間の平均値の比較では、R群がS群より有意に上昇していた (1.15～1.22倍, $p = 0.014$) (Figure 1B). また、急性増悪を生じた症例では、急性増悪確認日とその1～6カ月前の平均値の比較でバイオマーカーの上昇 (1.22～1.48倍) を認め、その程度はS群より大きかったが ($p = 0.001$),

R群とは有意差を認めなかった ($p = 0.63$) (Figure 1B).

急性増悪時の各バイオマーカーの変化率で判定したROC曲線をFigure 2に示す. AUCはKL-6が0.73 (95%CI: 0.61-0.85), SP-Dが0.73 (95%CI: 0.60-0.86), SP-Aが0.72 (95%CI: 0.59 - 0.84)であった (Figure 2). また、各バイオマーカーの変化率の合計値 ($\alpha = (\Delta[\text{KL-6}] - 1) + (\Delta[\text{SP-D}] - 1) + (\Delta[\text{SP-A}] - 1)$) でS群またはR群に対する急性増悪の識別能を評価すると $\alpha = +0.8$ で感度 0.73, 特異度 0.91, AUC 0.86

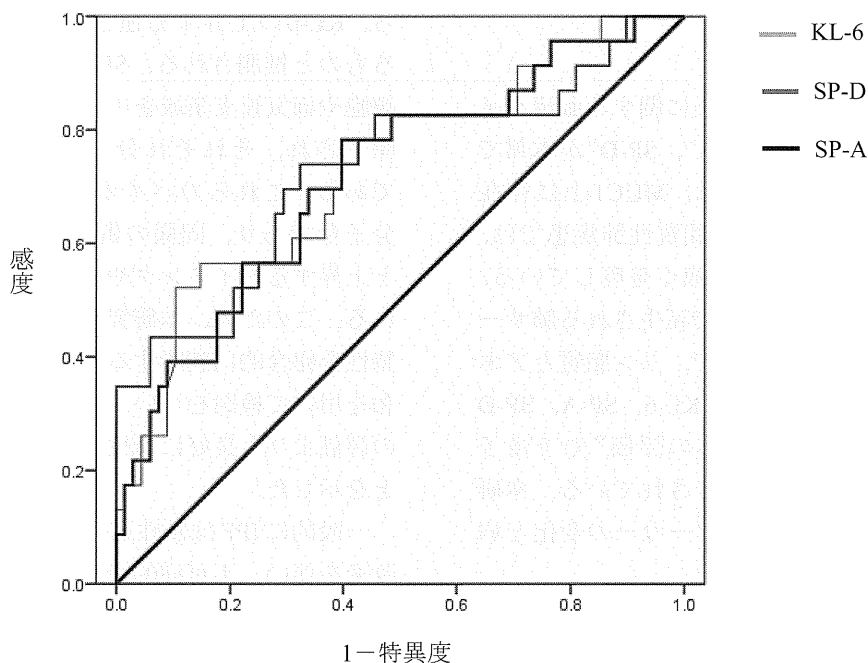


Figure 2 IPF急性増悪診断における血清バイオマーカーのROC曲線
ROC = Receiver Operating Characteristic

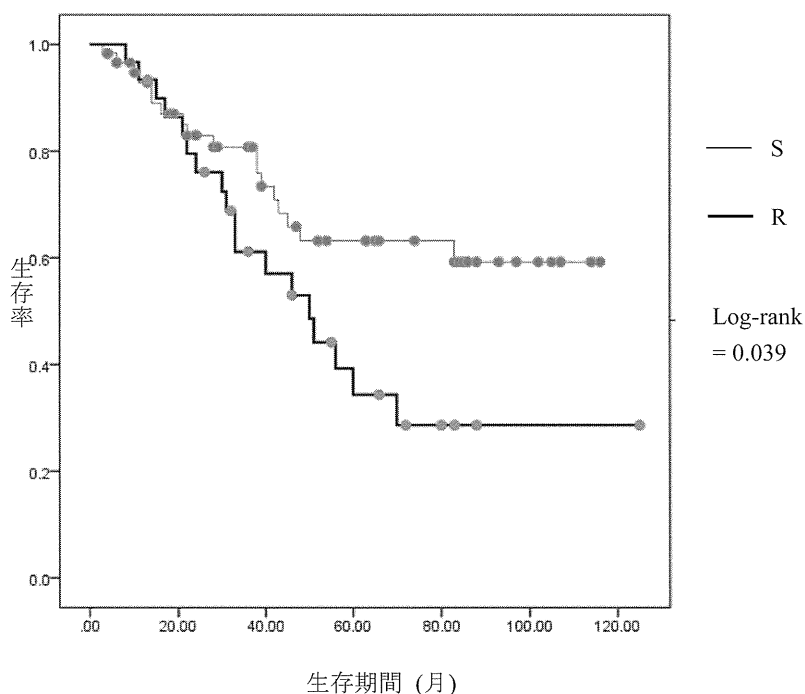


Figure 3 S群とR群の観察開始日からの生存期間
S = slowly progressive群
R = rapidly progressive群

(95%CI: 0.81 - 0.91) と各バイオマーカー単独での評価と比較して良好に急性増悪を識別可能であった。

S群とR群の初回バイオマーカー測定日から初回急性増悪までの期間について検討した結果、S群

(29.8カ月), R群(33.3カ月)で有意差は認めなかった ($p = 0.799$)。一方、両群の5年生存率は、R群が34.4%, S群が59.2%とR群が有意に不良であった。 ($p = 0.039$) (Figure 3)。

D. 考 察

臨床応用されている間質性肺炎に関する血清バイオマーカーとして、KL-6⁵⁾、SP-A⁶⁾、SP-D⁷⁾が本邦では広く用いられている。KL-6は、MUC1上に存在するシアル化糖鎖抗原であり、間質性肺疾患では、再生II型肺胞上皮細胞の表面に強く発現している。SP-A、SP-Dは肺胞II型上皮細胞で産生される肺サーファクタントの構成成分の一種で、リン脂質とアポ蛋白で構成されている。IPFでのKL-6、SP-A、SP-Dの異常高値率は高く、治療反応の評価⁸⁾や予後予測⁹⁻¹¹⁾にも有用であることが報告されている。本研究では、IPF患者の血清バイオマーカーの変化と病状との相関性を検討した。

本研究で調べた血清バイオマーカーは、S群とR群で推移が異なり、それぞれの病勢を反映し、S群では経過中に一貫して値の変化がみられなかったのに対して、R群では病状悪化を確認する1～6カ月前から上昇傾向を認めた。また、両群の経過中に生じた急性増悪時はより大きく変化し、急性増悪の補助診断となる可能性が示唆された。

近年、IPFの病状の変化を観察するためには3～6カ月おきの評価が推奨¹²⁾されているが、本研究の結果もこれを支持するものと考えられる。しかし、呼吸機能検査は病状が進行したIPF患者では施行困難な場合もあり、努力依存性の検査の性質上、結果の解釈が難しい症例も存在する。これに対して血清バイオマーカーの測定は、患者への負担が小さく、短時間で反復して検査が可能であるという利点がある¹³⁾¹⁴⁾。

一方、本研究では個々のバイオマーカーの変動にばらつきがみられ、特にrapidly progressiveや急性増悪を確認した時点での各マーカー間の上昇度に大きな差があった。この原因として、各症例のIPFの病状や治療内容の違いと各バイオマーカーの特性、特に分子量の大きさの相違が関連していると考えられる。IPF患者の血清KL-6の上昇は、傷害を受けた肺胞領域で再生II型肺胞上皮細胞からKL-6の産生が増加し、同時に生じている肺胞血管透過性の亢進により、肺胞被覆液中のKL-6が血管内に流入するという機序によって起こると考えられている。肺胞上皮の傷害や血管透過性の亢進の程度は、傷害が生じたからの時間経過や重症度によって異なることか

ら、KL-6の上昇する速さや大きさは症例毎に異なるものと推測される。SP-AやSP-DもII型肺胞上皮細胞や細気管支領域を中心に存在するクララ細胞で産生され、それぞれ分子量は28～36kDa、43kDaである。これらのバイオマーカーは、KL-6より低分子量であり、同様の傷害が生じた場合でもKL-6と上昇するタイミングや程度は異なることが予想される。このため、本研究では、各バイオマーカーの特性を総合的に判断する目的でそれぞれの変化率の和を用いて検討を行い、単一のバイオマーカーのみの評価よりも良好に急性増悪の識別が可能であることを示した。

一般的にIPFは慢性進行性に線維化と肺胞構築の改変を伴い、不可逆的な蜂巣肺を形成する予後不良の疾患であり、年余の経過で呼吸困難などの症状の悪化や胸部HRCTでの線維化の進行、緩徐な呼吸機能の低下がみられる¹²⁾。一部の患者では、安定維持あるいは急速な悪化⁴⁾が認められるため、個々の症例の自然経過は予想が困難であるが、これまでの報告では、6～12カ月の経過でFVCが5～10%以上低下する場合やDL_{CO}が7.5～15%以上低下する場合、予後不良であると報告されている⁹⁾¹²⁾。本研究ではS群とR群で初回急性増悪までの期間に有意差はなかったが、その頻度はR群でより高く、またR群はS群より予後不良であった。

本研究の問題点として、研究デザイン上、単施設でのレトロスペクティブの検討であり、対象症例が92例と比較的少数であることが挙げられる。今後は症例の集積とプロスペクティブな臨床試験を行い、他疾患との鑑別、疾患活動性や治療反応性の評価、そして予後予測にバイオマーカーを活用できるよう更なる研究が望まれる。

E. 結 論

IPF患者の血清バイオマーカーの経時的変化は、slowly progressive, rapidly progressive, 急性増悪の病勢に相関した。

F. 健康危険情報

該当せず

引用文献

- 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824
- 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(編). 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第2版 東京: 南光堂, 2011
- 3) Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40
- 4) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43
- 5) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68-73
- 6) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 147: 723-9
- 7) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-6
- 8) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-4
- 9) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830-5
- 10) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164-8
- 11) Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1557-63
- 12) du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459-66
- 13) Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2013; 50: 3-13
- 14) Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2012; 159: 218-27

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
第54回日本呼吸器学会学術講演会 2014年4月(大阪) 発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれも該当せず

特発性肺線維症患者の呼吸リハビリテーションの効果 —COPD患者との比較—

谷口 博之^{1*} 有菌 信一² 近藤 康博¹ 木村 智樹¹ 片岡 健介¹
松田 俊明¹ 横山 俊樹¹ 小川 智也³ 渡邊 文子³

本研究は、特発性肺線維症(IPF)患者に対する10週間の外来呼吸リハビリテーションの効果を、COPD患者と比較した。

IPF群は22例がCOPD群は34例が10週間の呼吸リハビリテーションプログラムを完遂した。開始前に評価を行い、10週間プログラム終了後に評価を行った。評価項目は心肺運動負荷試験(peak $\dot{V}O_2$, peakWR)と定常負荷試験の運動持続時間, 6分間歩行試験の歩行距離(6MWD), 漸増シャトルウォーキングテストの歩行距離(ISWD), 筋力評価, 息切れ評価はBaseline Dyspnea Index(BDI), ADL評価はNagasaki university Respiratory ADL (NRADL), 健康関連 quality of life(QOL)はSt. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ)を実施した。

IPF群とCOPD群ともに, peakWR, 運動持続時間, 6MWD, ISWDは有意に改善を認めた($p<0.05$). 改善量の両群の比較では, peak $\dot{V}O_2$, peakWR, 運動持続時間, 6MWD, ISWDに差を認めなかった。BDIとSGRQ, NRADLはIPF群とCOPD群ともに有意に改善を認めた($p<0.05$). 改善量の両群の比較では, BDIとSGRQ, NRADLに差を認めなかった。

今回IPF患者に対する呼吸リハビリテーションは, COPDと同様な効果が得られた。IPF患者に対する呼吸リハビリテーションはCOPD患者と同様に重要な治療の選択の1つになると考える。

¹ 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

² 聖隷クリストファー大学 リハビリテーション学部

³ 公立陶生病院 中央リハビリテーション部

* 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

特発性肺線維症 (IPF) を含めた間質性肺炎 (IP) に対する呼吸リハビリテーションは息切れや運動耐容能、健康関連 quality of life (QOL) を改善させる^{1,2)}。IPF 患者やびまん性肺疾患 (ILD) における呼吸リハビリテーションの報告では2つの無作為化比較対照試験 (RCT) で検討されている^{3,4)}。メタ分析なども行われ、IPF 患者における呼吸リハビリテーションは有効な治療法であるとされている⁵⁾。2011年にKozuらの報告より、IPF 患者の呼吸リハビリテーションは、同様なプログラムを行った COPD 患者と比較し、運動耐容能に対する効果は COPD 患者より小さいとしている⁶⁾。彼らの報告⁶⁾の IPF の6分間歩行距離 (6MWD) が 308m と重症な患者を対象にしている。IPF は肺機能や症状の悪化が早いため、呼吸リハビリテーションの効果より病態の悪化の方が強く表れる可能性は高い。おそらく、IPF が軽症な場合は呼吸リハビリテーションの効果は、大きく表れやすく、COPD 患者と同様な効果が得られるかもしれない。

本研究の目的は、IPF 患者に対する10週間の外来呼吸リハビリテーションプログラムの効果を、COPD 患者と比較することである。

方 法

本研究は前向き、ケースコントロールスタディである。対象を2006年4月から2011年3月まで公立陶生病院にて、IPF 群と COPD 群と別々に募集した。IPF は ATS/ERS の診断基準に基づいて診断を行い、COPD は呼吸器学会の診断基準に基づいて診断を行った。IPF 群と COPD 群ともに、急性増悪後3か月以内、安静時に酸素療法が適応な者は除外した。

IPF 群と COPD 群ともに、10週間の外来呼吸リハビリテーションプログラム (PRP) に参加した。開始前に評価を行い、10週間プログラム終了後に評価を行った。

評価項目は4種類の運動負荷試験、筋力評価、息切れ評価、Activities of Daily Living (ADL) 評価、健康関連 QOL 評価を行った。運動負荷試験は、心肺運動負荷試験と定常負荷試験、6分間歩行試験 (6MWT)、漸増シャトルウォーキングテスト (ISWT) を行った。心肺運動負荷試験は呼気ガス分析装置

(chest社製 CENTAURA- II) を使用し、10Watt ランプ負荷で症候限界性を実施し、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) と最高仕事量 (peakWR) を測定した。定常負荷試験は peakWR の80%の負荷強度で症候限界性を行い、運動持続時間を測定した。6MWT と ISWT は、呼吸リハビリテーションマニュアルに基づいて実施し、各テストの歩行距離 (6MWD, ISWD) を測定した。筋力の評価は、握力と大腿四頭筋筋力、最大呼気筋力、最大吸気筋力を測定した。息切れ評価は、Baseline Dyspnea Index (BDI)、ADL 評価は Nagasaki university Respiratory ADL (NRADL)、健康関連 quality of life (QOL) として、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) を実施した。

外来 PRP は、10週間、週2回の計20回のプログラムである。実施内容は、持久力トレーニングと筋力トレーニングを中心に呼吸練習や患者教育も実施した。持久力トレーニングはエルゴメータを用い、peakWR の80%の負荷強度で20分間を目標に実施した。筋力トレーニングでは四肢の筋力トレーニングを重錘、ゴムチューブ、マシンなどを用い30分間を実施し、吸気筋のトレーニングは Threshold IMT[®] を用い、15分間を実施した。また他に呼吸練習やリラクゼーションなどを行った。トレーニング実施中は SpO₂ が80%未満、または90%未満で息切れが強く運動を持続することが出来ない者に酸素療法を併用して実施した。

全対象に口頭、書面にて研究の同意を得た。本研究は公立陶生病院の倫理委員会の承認を得ている (承認番号213)。

PRP 前後の評価項目の比較を対応の有る t-検定により比較した。呼吸リハビリテーションプログラム前後の IPF 群と COPD 群の間の比較を ANOVA で比較した。評価項目の前後の変化量を算出し、IPF 群と COPD 群の間を対応の無い t-検定により比較した。呼吸リハビリテーションプログラム後の effect size も算出した。統計ソフトは IBM 社 SPSS statistics version19 を使用し、危険率は5%未満とした。

結 果

IPF 群は24例エントリーし、2例がドロップアウトし、22例が10週間の PRP を完遂した。COPD 群は35例エントリーし、1例がドロップアウトし、34