

図7: AE発症後1日目と治療8日目のLDH値変動

価する重要性は高い。

本研究結果で最も重要なのは図2に示すAE発症後28日以内の予後である。28日以内の死亡は12症例(死亡率31.6%)だったが、14日以内の死亡は7例、そのうち4例は8日以内に死亡している。28日時点で呼吸不全が遷延している症例は17例あり、そのうち4例は人工呼吸器管理下でPaO₂/FiO₂が200未満であった。実際に、これらの症例は30日以降に死亡している。今回の結果でAE発症後の重症呼吸不全は、28日以内に急速進行性にみられることが明らかとなった。この早期予後不良の危険因子として、従来から報告されている高齢者、低肺機能を示唆する在宅酸素療法例やIPF長期罹病期間例などを単変量解析やKaplan-Myer分析したが、有意差をもった因子は抽出できなかった。しかしステロイドパルス終了の4日目から行った後療法においては死亡率に有意な差がみられた。全身状態不良の高齢者やコントロール不良の糖尿病を有する症例などで後療法未施行の8例は明らかに生存率が低下していた。また図1に示すようにAE発症時の臨床項目として血清LDH値が死亡例で高値をみとめていたが、多変量解析では有意なリスクとして抽出できなかった。

本研究はいくつかの問題点が存在する。まず一つ目として本研究はAE発症後の早期予後を評価するため、IPF全体の予後を十分に評価できていない。図1に示した38例全例におけるIPF発症からの生存

曲線は、AE発症後28日目以降の死亡データが含まれていない。IPFの5年生存率が58%とやや高い結果になったのは、その制限されたデータのためと考えられる。二つ目として38例という検出力不足の対象例数であるため、多変量解析での評価が困難であった。AE発症時のLDH値や8日目のLDH値変動は死亡例で有意差をみとめる可能性があると思われる。また本来AE発症後の予後評価には治療内容の検討も重要である。本研究では免疫抑制薬を18例、PMX療法を2例で施行していた。しかし8日までの死亡例もあり、後療法としてステロイドと免疫抑制薬の併用が16例のみと十分に治療効果を評価するデータ数ではなかった。治療法が確立されてなく予後不良な疾患であるため、ステロイドパルス療法開始をより早期に行うことが重要である。そのためには早期というデータの定義を明確にする必要性が高い。

E. 結 論

AE発症後はステロイドパルス療法後の早期においても予後不良である。治療開始後14日、28日目でも重症呼吸不全が遷延しており、早期治療効果のみとめられない症例が大半を占めている。症例集積により早期治療効果のリスクファクターを解析していくことが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sada M, Saraya T, Tanaka Y, Sato S, Wakayama M, Shibuya K, Uchiyama T, Ogata H, Takizawa H, Goto H. Invasive tracheobronchial aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus-dermatomyositis overlap syndrome. Intern Med. 2013;52(18):2149-53.
- 2) Nakajima A, Saraya T, Mori T, Ikeda R, Sugita T, Watanabe T, Fujiwara M, Takizawa H, Goto H. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan: two case reports and review of the literature. BMC Res Notes. 2013 Sep 13;6:371. doi: 10.1186/1756-0500-6-371.
- 3) Saraya T, Fujino T, Suzuki A, Shimura C, Kawachi R, Takei H, Ishii H, Fujiwara M, Oka T, Fujioka Y, Takizawa H, Goto H. Hodgkin lymphoma with rapidly destructive, cavity-forming lung disease. J Clin Oncol. Apr 20, 2013:e211-e214. DOI:10.1200/JCO.2012.45.5089
- 4) Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behcet's disease. Respir Invest 2013, doi: 10.1016/j.resinv.2013.05.005

5) 横山恵美, 石井晴之. インジウム肺の臨床的特徴. 呼吸器内科 23 (5): 511-515, 2013

6) Noguchi S, Yamaguchi Y, Takizawa H. Novel therapeutic strategies for fibrotic lung disease: A review with a focus on epithelial-mesenchymal transition. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2013. Dec. 29. Epub ahead of print

2. 学会発表

- 1) Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y. Characteristics of negative GM-CSF autoantibody pulmonary alveolar proteinosis (NA-PAP) in Japan. American Thoracic Society 2013 International Conference; Poster session: Philadelphia, May 20, 2013.
- 2) Ishii H, Tazawa R, Inoue Y, Nakata K. Clinical characteristics of secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome in Japan. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology: oral session: Yokohama, 2013/11/13

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

間質性肺炎における血清KL-6値の季節変動に関する研究

大西 広志 宮本真太郎 河瀬 成穂 窪田 哲也 横山 彰仁*

【背景】間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6値の測定は、間質性肺疾患の存在診断、治療効果判定、および一部は予後判定に有用である。しかしながら、KL-6には各種間質性肺疾患における疾患特異性は乏しく、鑑別診断における有用性は限られる。一方、過敏性肺炎の様に、原因抗原暴露により肺病変が悪化し、血清KL-6値が季節性に変動する疾患も経験されるが、各種間質性肺炎における血清KL-6値の季節性変動に関しては不明である。【目的】各種間質性肺炎における血清KL-6値の季節性変動の有無を明らかにする。【方法】2009年4月から2013年11月までに、当院に通院歴又は入院歴のある間質性肺炎(特発性肺線維症 (IPF)、非特異性間質性肺炎 (NSIP)、膠原病関連間質性肺炎 (CVD-IP)、過敏性肺炎 (HP)、気腫合併肺線維症 (CPFE))患者の中で、血清KL-6値が半年以上の間に4回以上測定され、少なくとも各季節1回以上測定されている患者を対象に、疾患情報、夏季(6月～9月)と冬季(11月～2月)の血清KL-6値を電子カルテより抽出し、血清KL-6値の季節性変動を後ろ向きに検討した。【結果】血清KL-6値は、IPFよりCVD-IP、CPFEで有意に低かった。全経過中の血清KL-6値の変動は、CVD-IP、CPFEに比較して、NSIP、住居関連HP、鳥関連HPで有意に大きかった。住居関連HPと鳥関連HPでは、夏季と冬季の間で血清KL-6値の有意な季節性変動が見られた。他の間質性肺炎と比較して、鳥関連HPでは血清KL-6値が冬季に有意に増加し、住居関連HPでは、血清KL-6値は夏季に有意に増加していた。【結論】間質性肺炎の治療中もしくは経過観察中に、血清KL-6値の季節性変動が大きい症例では、過敏性肺炎の可能性を考慮する必要がある。

A. 研究目的

KL-6は、間質性肺炎で血液中に上昇するため、様々な間質性肺炎の存在診断、治療効果判定、及び一部の疾患では予後判定のマーカーとして有用である[1-4]。しかしながら、KL-6には各種間質性肺疾患における疾患特異性は乏しく、好酸球性肺炎や器質化肺炎以外の各種間質性肺炎の鑑別診断には無効であり、各種自己抗体、真菌特異的抗体、ハト特異的抗体、環境曝露試験、HRCT画像診断および病理診断が鑑別には必要である。一方、過敏性肺炎の様に、原因抗原曝露により肺病変が悪化し、血清KL-6値が季節性に変動する疾患も経験されるが[5]、各種間質性肺炎における血清KL-6値の季節性変動に関しては不明である。本研究の目的は、各種間質性肺炎における血清KL-6値の季節性変動の有無を明らかにし、過敏性肺炎では季節性変動が他の間質性肺炎に比べて有意に多いのか否かを明らかにする。

B. 研究方法

2009年4月から2013年11月までに高知大学医学部附属病院に通院歴あるいは入院歴のある患者で、電子カルテ上、間質性肺炎の病名登録があり、血清KL-6値を半年以上の間に4回以上測定され、少なくとも各季節1回以上測定されている患者を抽出した。なお、血清KL-6値の変動に影響を与える可能性がある肺腺癌の合併例、薬剤性肺炎、放射線肺炎、*Pneumocystis jirovecii*肺炎(PCP)、*Cytomegalovirus*肺炎の合併例や診断未確定例は解析から除外した。呼吸器専門医2名が、電子カルテの診療情報を詳細に調査して、間質性肺炎(合計92例)を、特発性肺線維症(IPF, 16例)、非特異性間質性肺炎(NSIP, 16例)、膠原病関連間質性肺炎(CVD-IP, 33例)、過敏性肺炎(HP, 14例)、気腫合併肺線維症(CPFE, 13例)に分類した。IPF、NSIPの診断は、問診と各種自己抗体の有無による膠原病や過敏性肺炎の除外を基に、特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改定第2版[6]に準じて行った(外科的肺生検8例、Clinical IPF 13例、Clinical NSIP 11例)。HPは、詳細な問診と、気管支鏡検査所見を基に、トリコスポロンアサヒ抗体またはハトもしくはインコ特異的抗体

の証明、あるいは環境隔離による改善と環境曝露による増悪の有無により診断した。HPは住居関連HP(House-related HP, 9例)と鳥関連HP(Bird-related HP, 5例)の2群に分けて解析した。胸部HRCTで間質性肺炎の存在が明らかな膠原病をCVD-IPと診断した。膠原病や過敏性肺炎などの明らかな原因を特定できず、胸部HRCTで上葉に気腫性変化を伴い下葉に間質性陰影を伴うものを、CPFEと臨床診断した。

全経過中の血清KL-6値の最大値と最小値をKmax, Kminとし、夏季(6月～9月)の血清KL-6値の最大値と最小値をそれぞれSmax, Sminとし、冬季(11月～2月)の血清KL-6値をWmax, Wminとし、全経過中の血清KL-6値の変動(Kmax-KminあるいはKmax/Kmin)、夏季の血清KL-6値の変動(Smax-Smin, Smax/Smin)、冬季の血清KL-6値の変動(Wmax-Wmin, Wmax/Wmin)、血清KL-6値の夏と冬の間での季節性変動(Smax-Wmax, Smax/Wmax, Smin-Wmin, Smin/Wmin)について、各疾患群における差異を後ろ向きに検討した。

統計解析は、SPSS Statistics version 19(IBM社)を用い、多群間比較には、Kruskal-Wallis検定、2群間比較には、Mann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差とした。性別、治療の有無の差は χ^2 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、既に保険適応で一般臨床で検査されている血清KL-6値の季節変動を、過去のカルテデータを元に解析したため、患者への侵襲性は特になく、患者データの取り扱いに関しては、個人が特定できない様に厳重に管理および解析を行った。

C. 研究結果

各間質性肺炎における、検査期間、検査回数、年齢、性別、治療の有無、夏季と冬季における最大・最小のKL-6値(平均値±標準偏差)およびKL-6値の変動幅(平均値±標準偏差)とp値を表1に示す。KL-6測定期間と測定回数には各疾患群で有意差は認めなかった。年齢は、IPF、NSIP、CPFEに比較してCVD-IPで有意に若年であった。性別は、CVD-IPで23例/33例、NSIPで9例/16例、Bird-HPで3例/5例と女性が多く、CPFEは全例男性であった。間

表 1. 各種間質性肺炎における血清 KL-6 値の季節性変動.

	total	IPF	NSIP	CVD-IP	House-HP	Bird-HP	CPFE	p値
症例数	92	16	16	33	9	5	13	
検査期間	920±436	926±458	793±297	1071±455 #	671±430 †	856±541	884±406	NS
検査回数	19±12	18±12	17±7	24±15	18±10	15±9	12±8 †	NS
年齢	67±11	72±9	72±9	61±12 *#	64±14	68±7	70±6 †	0.009
性別(女性)	41	3	9	23	3	3	0	0.000
治療(無し)	29	2	5	5	2	3	12	0.000
Kmax	1943±3129	1642±645	2350±1766	1286±1024 *#	4939±9193 †	2715±1615 †	1111±763 *#§	0.006
Kmin	655±572	741±267	675±395	519±358 *	1101±1487	813±527	499±202 *	NS
Kmax-Kmin	1288±2655	901±630	1674±1561	766±701 #	3838±7836 †	1902±1333 †	612±625 #§	0.004
Kmax/Kmin	2.93±1.85	2.39±1.21	4.00±2.91	2.40±0.87 #	4.50±2.53 *†	3.72±1.64 *	2.22±1.07 #§	0.010
Srmax	1578±3119	1298±541	1811±1684	1025±760 *	4657±9294	1356±851	897±606 *	NS
Srmin	715±606	778±267	793±445	552±379 *#	1147±1561	895±518	563±210 *	0.029
Srmax-Srmin	892±2667	594±614	1018±1443	489±470	3510±7852 *†	461±392	334±468 †	NS
Srmax/Srmin	2.05±1.14	1.96±1.08	2.19±1.41	1.86±0.63	3.46±1.88 *#†	1.56±0.26	1.58±0.59 †	NS
Wmax	1378±1193	1433±672	1539±1025	1055±923 *#	1893±2489	2495±1580 †	1046±518 §	0.034
Wmin	809±735	961±447	748±411	621±486 *	1388±1828	1002±628	642±321 *	0.050
Wmax-Wmin	627±718	540±678	791±682	449±491 #	758±956	1493±1485 †	494±491	NS
Wmax/Wmin	1.92±1.11	1.79±1.25	2.29±1.70	1.66±0.50	1.71±0.82	2.76±1.39	2.01±0.98	NS
Srmax-Wmax	218±2413	-135±631	271±882	-24±392	2764±7021 *†	-1139±1496 †‡	-156±489 †	0.015
Srmax/Wmax	1.13±0.82	1.02±0.57	1.12±0.46	1.02±0.28	2.33±1.97 *†	0.62±0.36 †‡	0.86±0.30 †	0.005
Srmin-Wmin	-97±241	-183±238	45±220 *	-81±216 #	-240±353 #	-107±207	-102±161	NS
Srmin/Wmin	0.92±0.23	0.86±0.18	1.09±0.29 *	0.89±0.21 #	0.86±0.25 #	0.89±0.16	0.89±0.18 #	NS

全経過中の血清 KL-6 の最大値 Kmax, 最小値 Kmin. 夏季(6月～9月)の血清 KL-6 の最大値 Smax, 最小値 Smin. 冬季(11月～2月)の血清 KL-6 の最大値 Wmax, 最小値 Wmin. * p<0.05 vs IPF, # p<0.05 vs NSIP, † p<0.05 vs CVD-IP, ‡ p<0.05 vs House-HP, § p<0.05 vs Bird-HP

質性肺炎に対する治療がなされていなかったのは、IPF 2例、NSIP 5例、CVD-IP 5例、House-HP 2例、Bird-HP 3例、CPFE 12例であり、CPFEでは経過観察例が多かった。検査期間中央値842日(238～1604日)の間で、IPF 4例/16例とNSIP 1例/16例で急性増悪があり、IPF 2例とNSIP 1例が急性増悪で死亡した。

全経過中の最大 KL-6 値 Kmax は、CVD-IP、CPFE より IPF、NSIP、House-HP、Bird-HP で有意に高く(表1, 図1)。全経過中の最小 KL-6 値 Kmin は、CVD-IP、CPFE より IPF で有意に高かった。CVD-IP、CPFE では KL-6 値は IPF より有意に低かった。全経過中の KL-6 値の変動(Kmax-KminあるいはKmax/Kmin)は、CVD-IP、CPFE に比較して、NSIP、House-HP、Bird-HP で有意に大きかった(表1, 図2)。また、Kmax/Kmin は、IPF より House-HP と Bird-HP で有意に大きかった(表1, 図2)。夏季の最大 KL-6 値 Smax と最小 KL-6 値 Smin は、CVD-IP、CPFE に比較して IPF で有意に高かった。夏季の血清 KL-6 値の変動(Smax-Smin または Smax/Smin)は、IPF、CVD-IP、

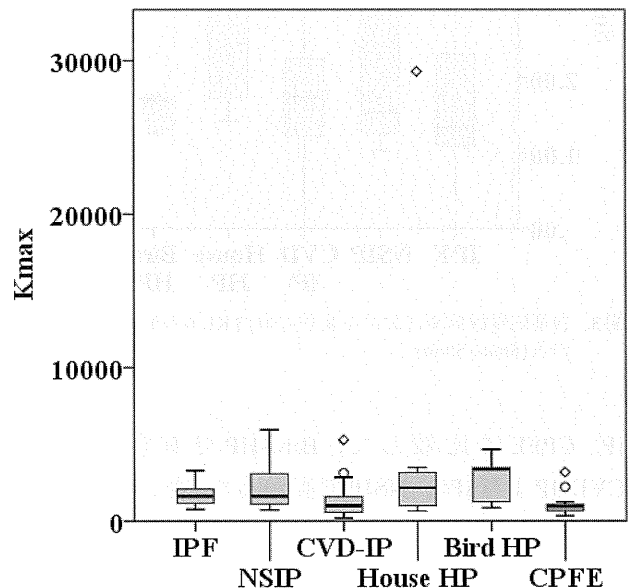


図1. 各種間質性肺炎における全経過中の血清 KL-6 の最大値 (Kmax)

CPFE に比較し、House-HP で最大で、更に Smax/Smin は、NSIP よりも House-HP で大きかった(表1, 図3)。冬季の血清 KL-6 値の最大値 Wmax は、CVD-

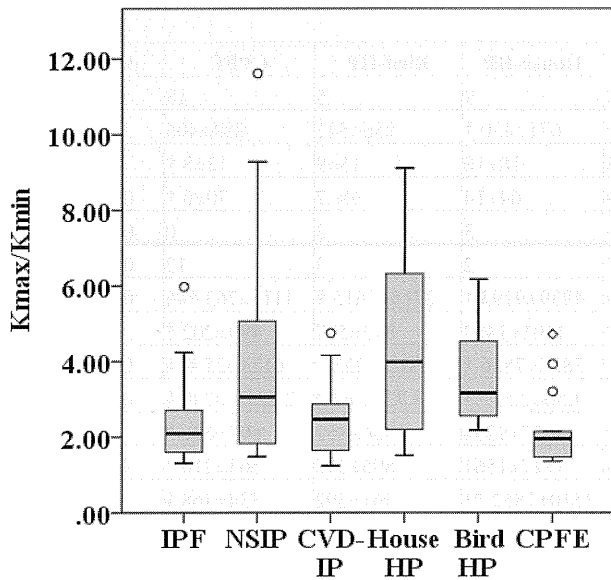


図2. 各種間質性肺炎における全経過中の血清KL-6の最大値と最小値の比(Kmax/Kmin)

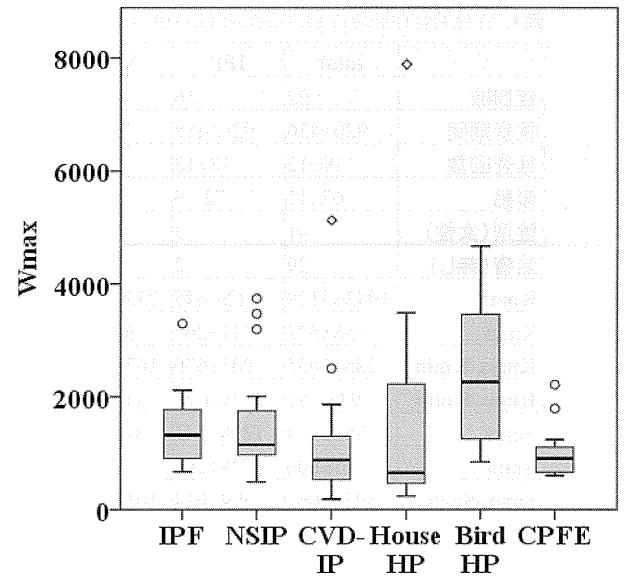


図4. 各種間質性肺炎における冬季の血清KL-6の最大値(Wmax)

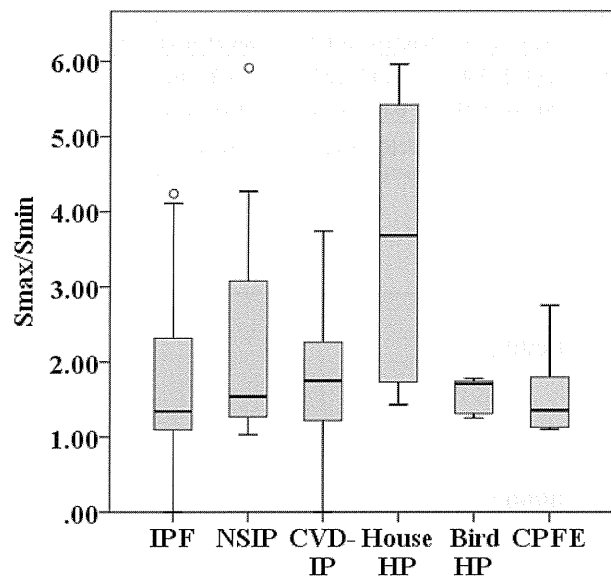


図3. 各種間質性肺炎における夏季の血清KL-6の最大値と最小値の差(Smax/Smin)

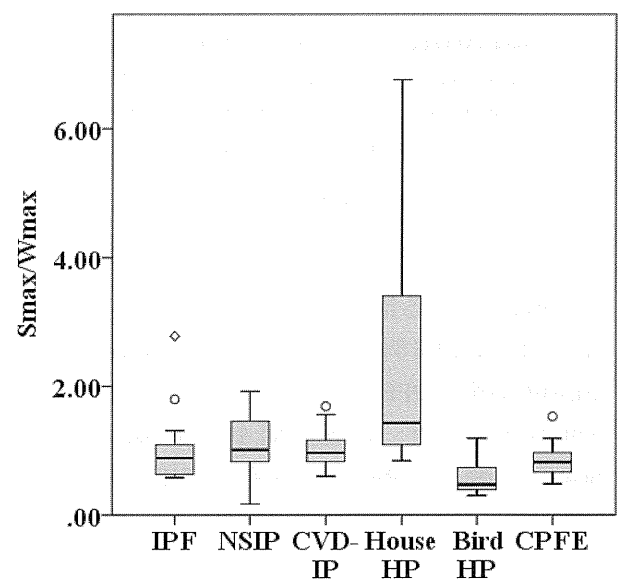


図5. 各種間質性肺炎における血清KL-6の夏季最大値と冬季最大値の比(Smax/Wmax)

IP, CPFEに比較して, Bird-HPで有意に高く, CVD-IPよりIPF, NSIPで高かった(表1, 図4). 冬季の血清KL-6値の最小値Wminは, CVD-IP, CPFEに比較して, IPFで有意に高かった(表1).

特に注目すべき結果は, 夏季と冬季の血清KL-6最大値の変動(Smax-Wmax, Smax/Wmax)であった. House-HPでは, IPF, CVD-IP, Bird-HP, CPFEと比較してSmax-Wmax, Smax/Wmaxが有意に大きく, 冬季に比べ夏季に血清KL-6値が増加していた(表1, 図5). 一方, Bird-HPではCVD-IP, House-HPと比

較して, Smax-Wmaxの変動実数値が一番低値かつ陰性値となり, 4例/5例で夏季に比べ冬季に血清KL-6値が有意に増加していた(表1). なお, Bird-HPでは, NSIPと比較してSmax-Wmaxが低値かつ陰性値である傾向にあり, 冬季に血清KL-6値が上昇する傾向があった. Smax/Wmaxの平均値1.13+1SDに相当する1.95よりも高いのは, IPF急性増悪1例とHouse-HP 3例/9例で, HP 3例ではSmax/Wmaxが3以上と非常に高値であった. Smax/Wmaxが0.5以下(WmaxがSmaxの2倍以上)であったのは, 自然

に KL-6 値が夏に減少していた CPFE 1 例と Bird-HP 5 例中 3 例であった。

D. 考 察

間質性肺炎において、血清 KL-6 値が急に上昇する要因として、特発性肺線維症の急性増悪に代表される間質性肺炎の増悪、日和見感染症である PCP や *Cytomegalovirus* 肺炎の合併、薬剤性肺炎の合併、肺癌や乳癌などの腺癌の合併、そして抗原曝露による過敏性肺炎の増悪が上げられる。本研究では、間質性肺炎における血清 KL-6 値の季節性変動に着目して、他の間質性肺炎と比較して過敏性肺炎で季節性変動を有意に認めることを明らかにした。特に、Bird-HP では冬季に、House-HP では夏季に血清 KL-6 値の増加が見られた。しかしながら、House-HP 症例でも暖房や加湿器の使用により夏のみならず冬季にもカビが家屋内で繁殖し、冬季に増悪を認める症例もあり、また Bird-HP では、鳥関連製品の使用中止や鳥の飼育中止により、冬季に改善する症例もあることには注意すべきである。実臨床では、詳細な問診にもかかわらず、診断の初期段階では過敏性肺炎の診断が困難で、特発性間質性肺炎と診断されていたが、羽毛製品(羽毛布団のみならず、羽毛枕、ダウンジャケット、鳥の剥製など)やカビへの曝露を契機に間質性肺炎が増悪し、過敏性肺炎であったことが判明する症例も時に経験される。慢性過敏性肺炎、IPF、NSIP の鑑別は、HRCT 画像のみでは非常に困難な症例もあり [7]、間質性肺炎の経過中に季節性変動を認めた場合には、薬剤性肺炎、PCP、*Cytomegalovirus* 肺炎、腺癌の合併などの除外をした上で、過敏性肺炎の可能性を考慮する必要があると考えられる。

E. 結 論

間質性肺炎の治療中もしくは経過観察中に、血清 KL-6 値の季節性変動が大きい症例では、過敏性肺炎の可能性を考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究であり、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

- 1) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 378-81.
- 2) 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.
- 3) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax.* 2003; 58: 872-5.
- 4) Janssen R, Grutters JC, Sato H, et al. Analysis of KL-6 and SP-D as disease markers in bird fancier's lung. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005; 22: 51-7.
- 5) 原悠, 小林英夫, 恐田尚幸, 他. 生活環境変化に応じ病勢が変動した鳥関連慢性過敏性肺炎の 1 例 日呼吸会誌 2008; 46: 1045-1049.
- 6) 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 改定第 2 版. 東京: 南江堂, 2010.
- 7) Silva CI, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008; 246: 288-97.

特発性肺線維症 (IPF) における肺病変先行型膠原病関連 間質性肺炎 (CVD-IP)

須田 隆文* 河野 雅人 大山 吉幸 榎本 紀之
藤澤 朋幸 中村祐太郎 乾 直輝

間質性肺炎は膠原病の合併症としてよく知られ、膠原病診断に先立って認められることもある。このような肺病変先行型の膠原病関連間質性肺炎 (interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; CVD-IP) は特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の 10-20% に潜在していると報告されているが、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) 診断後に膠原病が顕在化した報告例は少ない。本研究では、IPF 111 例を対象に、IPF 診断が膠原病発症より 6 ヶ月以上先立った症例を肺病変先行型 CVD-IP と定義し、その頻度や臨床像をレトロスペクティブに検討した。結果は、肺病変先行例は 10 例 (9%) であり、発症した膠原病の内訳は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 4 例、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) 4 例、強皮症 (systemic sclerosis; SSc) 1 例、オーバーラップ (overlap) 症候群 [SSc/シェーグレン症候群 (SjS)] 1 例であった。平均先行期間は 3.9 年であり、累積発症率は 1 年 0.91%、5 年 9.85%、10 年 15.5% であった。肺病変先行型 CVD-IP は IPF と比較して若年女性が多く、予後良好であった。Cox 比例ハザードモデルにより、IPF における膠原病発症の有意な危険因子は、女性、病理組織所見の胚中心を伴うリンパ濾胞の存在であることが明らかとなった。IPF には少なからず肺病変先行型 CVD-IP が潜在しており、その予後は良好な可能性がある。

研究目的

間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)は膠原病(collagen vascular disease: CVD)の合併症として良く知られ¹⁾⁻⁵⁾, CVDの診断に先立ってIPが診断されることも少なくない⁶⁾⁻¹¹⁾. このような肺病変先行型の膠原病関連間質性肺炎(interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; CVD-IP)は, IP診断時には既存のCVD診断基準を満たしておらず, 多くは特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)と診断されている^{12) 13)}. IIPsにおいて, 非特異的間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia; NSIP)は以前より自己免疫性疾患との関連が報告されており¹⁴⁾⁻¹⁶⁾, 特発性NSIPの診断後にCVDが発症する報告が多い¹⁶⁾⁻¹⁹⁾. しかしながら, 特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)の診断後にCVDが発症した報告は非常に少ない^{4) 20)}.

今回, 我々は, IPF診断後にCVDを発症した症例をレトロスペクティブに集積し, 肺病変先行型CVD-IPの発症頻度を明らかにするとともに, IPFと肺病変先行型CVD-IPの臨床像を比較検討した. さらに, IPF診断時におけるCVD発症の予測因子についても解析した.

研究方法

1990年から2007年までの期間に当院において診断されたIPF 155例の連続症例のうち, 臨床情報不足のため除外した44例を除き, 111例を対象症例とした. IPFの診断基準は2011年の国際ガイドラインに準拠し, 全例をレトロスペクティブに再評価した²¹⁾. “肺病変先行例”は, “IPF診断6ヶ月以後に下記のCVDの診断基準を満たした症例”と定義した; 関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA), 多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis: PM/DM), 強皮症(systemic sclerosis: SSc), 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE), シェーグレン症候群(Sjogren's syndrome: SjS), 顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA). 診療録をもとに, IPF診断時またはCVD診断時の臨床所見, 検査所見, 肺機能検査, 治療, 予後などを評価した. HRCT所見は陰影の分布と下記所見の有無を評価した; 浸潤影(consolidation), スリガラス影(ground-glass

opacity: GGO), 網状影(reticulation), 小葉中心性結節(centrilobular nodules), 蜂巢肺(honeycombing), 牽引性気管支拡張(traction bronchiectasis), リンパ節腫大(lymph node enlargement), 嚢胞(cysts). 病理組織所見は国際分類に準拠して評価し^{12) 13) 21)}, 下記所見について, なし(absent)0点, 軽度(mild)1点, 中等度(moderate)2点, 重度(marked)3点と半定量的にスコア化して評価した; 胞隔炎(alveolar inflammation), 線維化(fibrosis), 気腔内マクロファージ(intra-alveolar macrophages), 器質化肺炎(organizing pneumonia), 線維芽細胞巣(fibroblastic foci), 胚中心を伴うリンパ濾胞(lymphoid aggregates with germinal centers). また, 下記所見の有無も評価した; 蜂巢肺(honeycombing), 著明な胸膜炎(extensive pleuritis), 著明な形質細胞浸潤(prominent plasmacytic infiltration), 血管周囲の密な膠原線維(dense perivascular collagen).

研究結果

IPFと診断した111例は国際ガイドライン上²¹⁾, definite 104例, probable 2例, possible 5例であった(Fig. 1). 患者背景をTable 1に示す. 経過観察期間中(6.4 ± 4.9年)に10例(9%)がCVDを発症し, 肺病変先行型CVD-IPと考えられた. IPF 101例と肺病変先行型CVD-IP 10例を比較すると, 後者は有意に若年女性が多く, BAL中リンパ球分画が低値であったが, その他の患者背景や検査所見などは両群で有意差を認めなかった.

肺病変先行型CVD-IPのCVD診断時の患者背景をTable 2に示す. 発症したCVDの内訳はRA 4例, MPA 4例, SSc 1例, Overlap症候群(SSc/SjS)1例であった. CVD診断時年齢は63.2 ± 7.4歳であり, 半数が女性(50%), IPF診断からCVD発症までの期間は3.9 ± 2.4年であった. 全例, ステロイド剤や免疫抑制剤の使用がない時にCVDを発症しており, 診断契機はいずれもCVD関連症状・所見の出現によるものであった. RA症例は全例でリウマチ因子(rheumatoid factor: RF)陽性を伴う関節炎が出現し, MPA症例は2例が肺胞出血(case 7, 8), 3例が血尿を伴う急性腎障害(case 6, 7, 8), 2例が皮膚生検で血管炎所見を認める紫斑(case 5, 8)を認め, MPO-ANCAは全例陽性となった. また, SSc症例はレイノー症状と強指症, SjS症例は唾液腺炎症所見を伴う乾燥症状が診断契

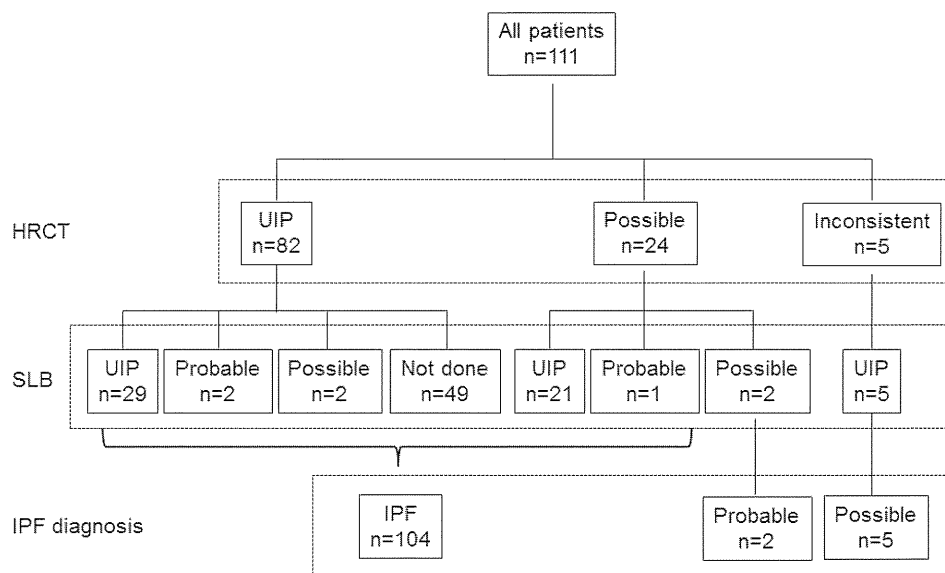


Figure 1. The algorithm of IPF diagnosis in the enrolled patients.

All 111 patients were diagnosed with IPF (definite, n=104; probable, n=2; possible, n=5) according to the algorithm of IPF diagnosis.

Table 1. Characteristics of all the patients

Characteristics	All patients	CVD-IP	IPF	P value
No. of cases	111	10	101	
Age, yr	64.7 ± 9.4	59.6 ± 8.0	65.2 ± 9.3	0.03
Gender, male/female	99 / 12	5 / 5	94 / 7	<0.001
Smoking habit, n	41 / 56 / 14	2 / 5 / 3	39 / 51 / 11	n. s.
Current/former/never				
Observation period, yr	6.4 ± 4.4	8.7 ± 5.9	6.1 ± 4.2	n. s.
Surgical lung biopsy, n (%)	63 (56.8)	7 (70.0)	56 (55.4)	n. s.
Initial IPF diagnosis, n	104 / 2 / 5	10 / 0 / 0	94 / 2 / 5	n. s.
definite/probable/possible				
Laboratory data				
LDH, IU/L	253 ± 85	280 ± 89	251 ± 84	n. s.
CPK, IU/L	90 ± 48	101 ± 62	89 ± 46	n. s.
CRP, mg/dL	0.94 ± 2.97	0.42 ± 0.40	0.98 ± 3.08	n. s.
KL-6, U/mL	1129 ± 739	1707 ± 1408	1096 ± 694	n. s.
SP-D, ng/mL	273 ± 195	357 ± 179	269 ± 196	n. s.
PaO ₂ on room air, Torr	79.5 ± 14.9	79.3 ± 11.0	79.4 ± 15.2	n. s.
Pulmonary function tests				
FVC, % predicted	84.2 ± 20.9	83.7 ± 21.7	84.2 ± 20.9	n. s.
FEV _{1.0} , % predicted	81.9 ± 9.2	84.0 ± 4.3	81.7 ± 9.6	n. s.
DLco, % predicted	84.5 ± 25.1	86.4 ± 30.6	84.2 ± 24.7	n. s.
Bronchoalveolar lavage (BAL)				
Macrophages, %	90.6 ± 11.3	94.5 ± 3.7	90.1 ± 11.8	n. s.
Lymphocytes, %	6.2 ± 8.0	3.0 ± 3.5	6.6 ± 8.3	0.04
Neutrophils, %	1.6 ± 6.0	1.4 ± 1.5	1.7 ± 6.3	n. s.
Eosinophils, %	1.4 ± 4.7	0.6 ± 0.9	1.5 ± 5.0	n. s.
CD4/CD8 ratio	2.8 ± 2.4	3.4 ± 2.6	2.7 ± 2.5	n. s.

CVD, connective vascular disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; CVD-IP, interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C-reactive protein; SP-D, surfactant protein-D; FVC, forced vital capacity; FEV_{1.0}, forced vital capacity in 1 second; DLco; diffusion capacity for carbon monoxide; n. s., not significant

Table 2. Characteristics of the patients who developed CVD at the time of CVD diagnosis

Case	Age, yr	Sex, F/M	CVD	SLB	Duration until CVD diagnosis	Findings associated with CVD diagnosis	Treatment before CVD diagnosis	Outcome
1	63	F	RA	UIP	4yr4mo	Arthralgia	None	Alive
2	60	F	RA	UIP	2yr10mo	Arthralgia, Muscular pain	None	Alive
3	62	M	RA	UIP	1yr1mo	Arthralgia	None	Alive
4	66	F	RA	UIP*	4yr4mo	Arthralgia	None	Alive
5	64	M	MPA	UIP	3yr7mo	Rash (vasculitis)	Macrolide	Alive
6	76	M	MPA	None	6mo	Renal dysfunction	None	Dead
7	65	M	MPA	None	8yr	Alveolar hemorrhage, Renal dysfunction	None	Alive
8	66	F	MPA	None	4yr5mo	Alveolar hemorrhage, Rash (vasculitis)	None	Alive
9	64	M	SSc	UIP	7yr5mo	Raynaud, scleroderma	None	Alive
10	46	F	SSc/SjS	UIP	3yr	Raynaud, scleroderma, Dry mouth	None	Dead

CVD, connective vascular disease; yr, year; F, female; M, male; SLB, surgical lung biopsy; RA, rheumatoid arthritis; MPA, microscopic polyangiitis; SSc, systematic sclerosis; SjS, Sjogren's syndrome; UIP, usual interstitial pneumonia; mo, month
*: SLB was performed at the time of RA diagnosis

Table 3. Systemic findings and autoantibodies in the patients who developed CVD and in those with IPF at the time of initial diagnosis

Characteristics	CVD-IP	IPF	P value
Systemic findings			
Raynaud's phenomenon	1 (10.0)	3 (2.9)	n. s.
Arthralgias/joint swelling	0	3 (2.9)	n. s.
Photosensitivity	0	0	n. s.
Unintentional weight loss	1 (10.0)	2 (1.9)	n. s.
Morning stiffness	0	3 (2.9)	n. s.
Dry eye or dry mouth	0	3 (2.9)	n. s.
Dysphagia	0	0	n. s.
Recurrent unexpected fever	0	0	n. s.
Gastroesophageal reflux	0	1 (1.0)	n. s.
Skin change (rash)	0	3 (2.9)	n. s.
Oral ulceration	0	0	n. s.
Nonandrogenic alopecia	0	0	n. s.
Autoantibodies, n (%)			
Anti-nuclear antibody	4 / 10 (40.0)	46 / 91 (50.5)	n. s.
Rheumatoid factor	3 / 9 (33.3)	19 / 85 (22.3)	n. s.
Anti-SCL 70 antibody	0 / 5 (0)	0 / 55 (0)	n. s.
Anti-SSA antibody	0 / 5 (0)	1 / 57 (1.7)	n. s.
Anti-SSB antibody	0 / 5 (0)	0 / 56 (0)	n. s.
Anti-Jo1 antibody	0 / 4 (0)	0 / 45 (0)	n. s.
Anti-centromere antibody	0 / 4 (0)	1 / 36 (2.7)	n. s.
Anti-RNP antibody	0 / 5 (0)	0 / 40 (0)	n. s.
Anti-DNA antibody	0 / 8 (0)	1 / 74 (1.3)	n. s.
MPO-ANCA	0 / 3 (0)	4 / 54 (7.4)	n. s.
PR3-ANCA	0 / 3 (0)	1 / 49 (1.9)	n. s.

CVD, connective vascular disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; CVD-IP, interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; MPO-ANCA, myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3-ANCA, proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody; n. s., not significant

機となっていた。経過中2例死亡し、1例(case 6)はIP急性増悪、1例(case 10)は原因不明であり、IPF診断から死亡までの期間は各5.8年、3.8年であった。

IP診断時のCVD関連症状・所見と自己抗体検査を

Table 3に示す。抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)は1+または40倍以上を陽性とし、RFは15 IU/mL以上を陽性とした。IP診断時においてはCVD関連症状・所見や自己抗体陽性率ともに、IPFと肺病変先行型

Table 4. HRCT and pathological findings in the patients who developed CVD and in those with IPF at the time of initial diagnosis

Characteristics	CVD-IP	IPF	P value
HRCT findings			
Subpleural, basal predominance, %	100	97.3	n.s.
Consolidation, %	20.0	11.7	n.s.
GGO, %	40.0	28.7	n.s.
Reticulation, %	100	98.9	n.s.
Centrilobular nodules, %	20.0	6.4	n.s.
Honeycombing, %	90.0	72.3	n.s.
Traction bronchiectasis, %	80.0	66.0	n.s.
Lymph node enlargement, %	10.0	5.3	n.s.
Cysts, %	40.0	26.6	n.s.
Pathological findings			
Alveolar inflammation*	1.41 ± 0.58	1.30 ± 0.51	n.s.
Fibrosis*	2.00 ± 1.10	2.11 ± 0.80	n.s.
Intra-alveolar macrophages*	0.83 ± 0.75	1.21 ± 0.73	n.s.
Organizing pneumonia*	0.33 ± 0.81	0.13 ± 0.33	n.s.
Fibroblastic foci*	0.75 ± 0.52	1.08 ± 0.60	n.s.
Honeycombing, %	83.3	62.5	n.s.
Lymphoid aggregates with germinal centers*	1.17 ± 1.17	0.18 ± 0.47	<0.01
Extensive pleuritis, %	16.7	10.7	n.s.
Prominent plasmacytic infiltration, %	16.7	12.5	n.s.
Dense perivascular collagen, %	0	1.8	n.s.

HRCT, high-resolution computed tomography; CVD, connective vascular disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; CVD-IP, interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; GGO, ground-glass opacity; n. s., not significant

*: scoring of the severity: absent 0, mild 1, moderate 2 and marked 3

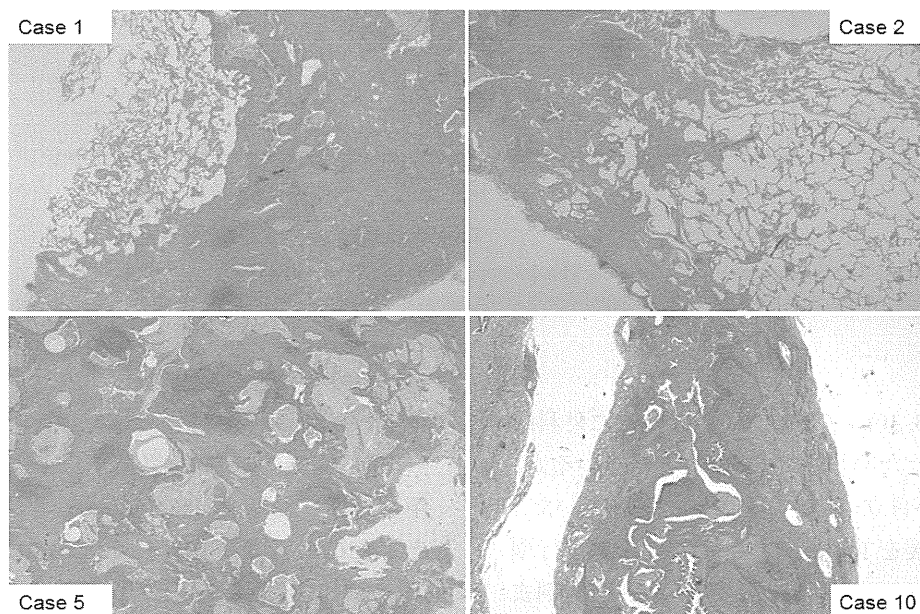


Figure 2. Pathological findings in the patients who developed CVD (Cases 1, 2, 5, 10).

All patients showed a pathological UIP pattern at the time of initial diagnosis. Lymphoid aggregates with germinal centers were prominent in the patients who developed CVD.

CVD-IP間で統計学的な有意差は認められなかった。

HRCT 所見と病理組織所見を Table 4 に示す。IP 診断時の HRCT 所見は、病変の分布や各所見の頻度において両群間で統計学的有意差は認めなかった。病

理組織所見では、外科的肺生検が行われた IPF 56 例と肺病変先行型 CVD-IP 6 例を比較し、後者において胚中心を伴うリンパ濾胞形成が有意に多かった ($P < 0.01$)。肺病変先行型 CVD-IP の病理組織像を Fig. 2

Table 5. Treatment and outcome in the patients who developed CVD and in those with IPF

	CVD-IP	IPF	P value
Treatment for IP, n (%)	10 (100)	61 (60.4)	0.01
Corticosteroids alone, n (%)	8 (80.0)	12 (11.8)	<0.01
Corticosteroids + ISA, n (%)	2 (20.0)	34 (33.6)	n. s.
Others, n (%)	0 (0)	23* (22.7)	0.09
Acute exacerbation, n (%)	1 (10.0)	30 (29.7)	n. s.
Death due to respiratory failure, n (%)	1 (10.0)	43 (42.5)	0.02
Overall death, n (%)	2 (20.0)	53 (52.4)	0.04

CVD, connective vascular disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; CVD-IP, interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; ISA, immune suppressive agents; n. s., not significant

*: Pirfenidone (n=14), N-acetylcysteine (NAC) (n=5), intravenous immunoglobulin (IVIG) (n=2), Pirfenidone + NAC (n=1), Pirfenidone + IVIG (n=1)

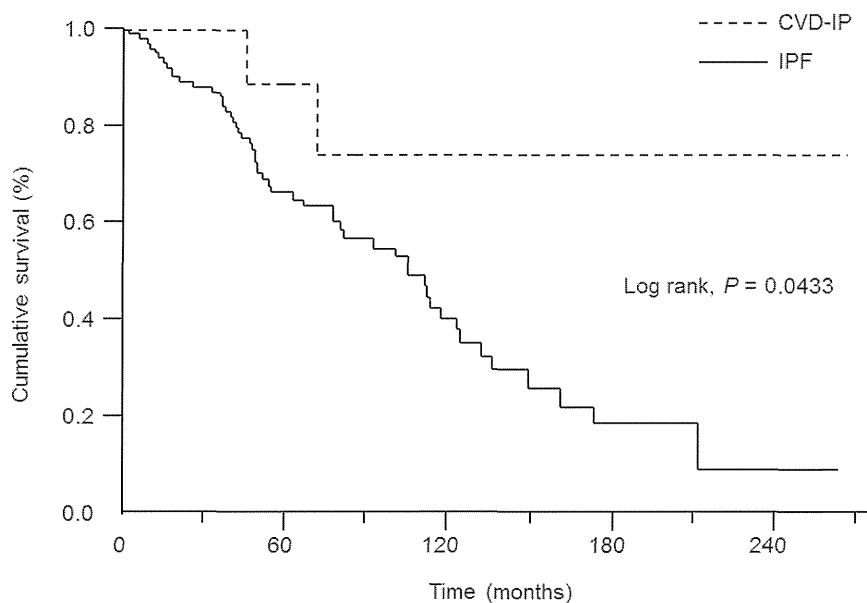


Figure 3. Survival curves of the patients who developed CVD and those with IPF. Patients who developed CVD had a significantly better survival rate than those with IPF (log-rank, p=0.0433).

に示す (case 1, 2, 5, 10). Case 4はRA診断時に外科的肺生検が行われたため検討からは除外しているが、リンパ濾胞形成が目立つUIPパターンを示していた。

治療内容と予後を Table 5に示す。肺病変先行型 CVD-IPは全例、CVD診断後にステロイド剤単剤または免疫抑制剤併用療法が行われ、IPFと比較して有意に治療例が多く、特にステロイド単剤治療例が有意に多かった。また、IPFではピルフェニドンやN-アセチルシステインなどの治療が多い傾向にあった。急性増悪は、統計学的有意差はないもののIPFにおいて多い傾向があった。呼吸器関連死亡や全死亡はIPFにおいて有意に多く、生存期間ではIPFの方が有意に予後不良であった(ログランク検

定：P=0.0433)(Fig 3)。

IPF診断後のCVDの累積発症率は、1年 0.91%、5年 9.85%、10年 15.5%であった (Fig. 4)。全例を対象としたCox比例ハザードモデルにおいて、女性(ハザード比 3.333, 95%信頼区画 0.732-6.441, P<0.01)、病理組織所見における胚中心を伴うリンパ濾胞(ハザード比 3.367, 95%信頼区画 1.503-7.434, P<0.01)が有意にCVD発症の予測因子であった (Table 6)。

考 察

CVDはしばしば呼吸器合併症を有し、死亡率上昇に影響する^{9) 11)}。CVD診断に先立ってIPのみが診

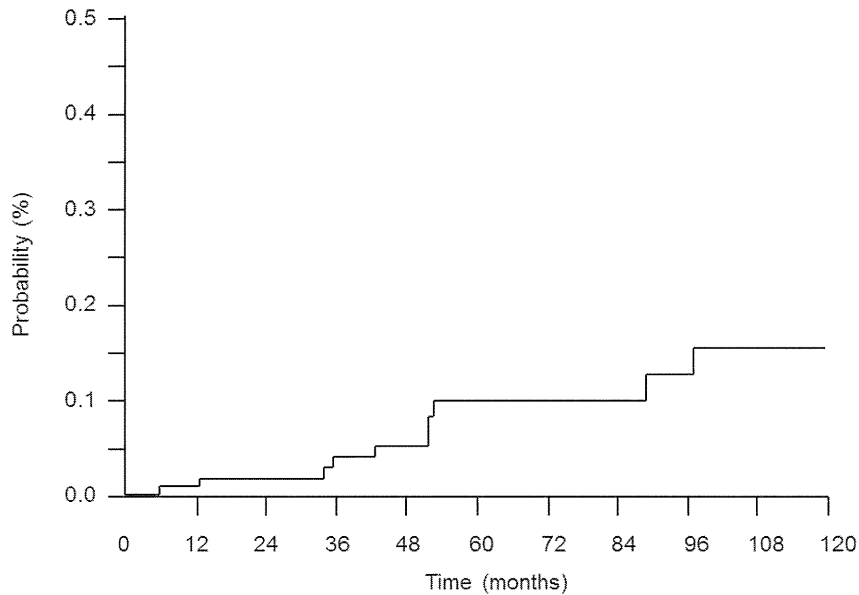


Figure 4. Cumulative incidence of CVD in the patients with IPF. Cumulative incidences of CVD at 1, 5 and 10 years were 0.91%, 9.85% and 15.5%, respectively.

Table 6. Predictive factors for the development of CVD in patients with IPF by univariate Cox proportional hazards model

Variables	Hazard ratio	95% CI		P value
		Lower	Upper	
Age, year	0.955	0.891	1.023	0.189
Sex, female	3.333	1.732	6.441	<0.01
Symptoms associated with CVD*, positive	1.325	0.514	2.656	0.502
Autoantibodies**, positive	1.216	0.597	3.152	0.614
KL-6, U/mL	1.001	0.999	1.002	0.297
SP-D, ng/mL	1.001	0.996	1.004	0.566
FVC, % predicted	0.987	0.959	1.018	0.412
BAL lymphocytes, %	0.891	0.649	1.028	0.168
HRCT findings				
Consolidation, positive	1.196	0.278	2.801	0.747
GGO, positive	1.239	0.568	2.416	0.556
Centrilobular nodules, positive	1.360	0.315	3.196	0.593
Lymph node enlargement, positive	1.341	0.311	3.136	0.607
Pathological findings				
Alveolar wall inflammation, score	1.572	0.296	7.199	0.576
Fibroblastic foci, score	0.458	0.092	1.931	0.296
Honeycombing, positive	0.574	0.131	1.433	0.258
Lymphoid aggregates with germinal centers, score	3.367	1.503	7.434	<0.01

CVD, connective vascular disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; CI, confidence interval; SP-D, surfactant protein-D; FVC, forced vital capacity; BAL, bronchoalveolar lavage; HRCT, high-resolution computed tomography; GGO, ground-glass opacity

*: one or more positive systemic symptoms in Table 2.

** : one or more positive autoantibodies in Table 3.

断されることもあり、IIPsの15-20%と報告されている⁶⁾¹¹⁾。このような肺病変先行型CVD-IPは特にSScやPM/DMにおいて検討されている。IIPsには皮膚硬化のない強皮症(SSc sine scleroderma; ssSSc)が潜在し²²⁾、典型的なSScを発症することが報告され

ており²³⁾、また、PM/DMでは肺病変先行例は40%にもものぼるとされている²⁴⁾。一方、IIPsにおいてNSIPは以前より自己免疫性疾患との関連が報告されており¹⁴⁾¹⁶⁾、特発性NSIPの診断後にCVDが発症する報告が多い¹⁶⁾¹⁹⁾。Satoらは7例の肺病変先行型

NSIPを検討しており、外科的肺生検によるNSIP診断の6ヶ月以後にPM/DM 4例、SSc 1例、RA 1例、MPA 1例を発症したと報告している¹⁷⁾。また、最近の報告では、特発性NSIPの3-10%にCVDを発症しており^{18) 19)}、肺病変先行期間は9ヶ月～8年と様々であった¹⁹⁾。しかしながら、IPF診断後にCVDが発症した報告は非常に少ない。Leeらは、RA-IP 18例の検討において3例が肺病変先行型であり、外科的肺生検において2例が通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)、1例がNSIPであったと報告している⁴⁾。また、van der KampらはSSc-IPにおける肺病変先行例を報告しており、3例中1例が外科的肺生検でUIPと診断されている²⁰⁾。本研究では、IPF診断後に発症したCVDはRAとMPAの頻度が多かったが、いずれの疾患も合併するIPの主要な病理組織パターンはUIPであることが知られている^{4) 5) 25)}。IIPs診断後に発症するCVDはIIPsの組織型によって異なる傾向があるかもしれない。

IPFにおいて若年、女性である点は潜在するCVDを示唆すると記載されているものの²¹⁾、このような肺病変先行型CVD-IPは、CVDによる全身徴候が出現するまではIIPsと区別することは困難と報告されている^{6) 17) 19)}。本研究においてもIPF診断時にCVD関連症状・所見や自己抗体検査のみから肺病変先行型CVD-IPを同定することは困難であったが、女性であることに加えて、病理組織所見における胚中心を伴うリンパ濾胞の存在がCVD発症の有意な予測因子であることが示された。Songらは、IPF/UIPとCVD-UIPの病理組織所見を比較し、多変量解析により、胚中心を伴うリンパ濾胞が最もCVD-UIPを示唆する所見であると報告しており²⁶⁾、また、CiprianiらもIPF/UIPと比較してCVD-UIPの病理組織所見を比較し、RA-UIPはリンパ濾胞が目立つ傾向にあったと報告している²⁷⁾。IPFの病理組織所見において胚中心を伴うリンパ濾胞が目立つ症例は肺病変先行型CVD-IPの可能性がある。

CVD関連症状や所見を有しているがCVD診断に至らない症例は現時点ではIIPsとして診断される¹³⁾。近年、IIPsにおけるこのような症例は、UCTD²⁸⁾、LD-CTD²⁹⁾、AIF-ILD³⁰⁾として診断基準が提唱されている。免疫学的背景を有し、経過観察期間に明らかなCVDを発症しないことから一つの疾患概念として報告されているが、診断基準の妥当性

や臨床的意義は明らかでない³¹⁾⁻³³⁾。本研究では、IPF診断時のIPFと肺病変先行型CVD-IPを比較して、各診断基準を満たす頻度に統計学的有意差は認めなかった。

一般的に、CVD-IPはIIPsと比較して予後良好と報告されている^{26) 34) 35)}。予後の違いはIPF/UIPと比較してCVD-UIPが予後良好であることと関連しており、ステロイドや免疫抑制剤への治療反応性が良好である可能性が考えられている^{34) 35)}。最近の報告では、RA-UIPは他の組織型と比較して予後が悪いことが示されているものの^{13) 36)-38)}、IPFと同等に予後不良であるかどうかは不明である。実際に、本研究における肺病変先行型のRA-UIPは予後良好であり、RA診断後に全例ステロイド治療が行われ、観察期間中の死亡例、急性増悪例は認めていない。

本研究はいくつかの問題点を有する。単施設のレトロスペクティブ研究であり症例数が少ないこと、全例に外科的肺生検が行われている訳でないこと、すべての自己抗体検査が施行されている訳ではなく、抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体や抗シトルリン化ペプチド(CCP)抗体などは測定されていないこと、などが挙げられる。また、ステロイドや免疫抑制剤治療がCVD発症をマスクしている可能性があり、IPF経過中に発症したCVDは潜在疾患の顕在化ではなく、合併疾患である可能性も否定できない。

IPFには少なからず肺病変先行型CVD-IPが潜在しており、その予後は良好な可能性が示された。IPFを診療する際には、特にRA、MPAなどのCVD発症に注意しながら経過観察する必要がある。

参考文献

- 1) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
- 2) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- 3) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh

- T, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-638.
- 4) Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-2027.
 - 5) Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397-1405.
 - 6) Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration* 1995; 62: 248-51.
 - 7) Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006; 28: 893-6.
 - 8) Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 31: 11-20.
 - 9) Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-896.
 - 10) Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-1158.
 - 11) Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380: 689-698.
 - 12) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
 - 13) 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
 - 14) Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respir Med* 2005; 99: 234-40.
 - 15) Kim DS, Nagai S. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an unrecognized autoimmune disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 632-3.
 - 16) Romagnoli M, Nannini C, Piciocchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J* 2011; 38: 384-91.
 - 17) Sato T, Fujita J, Yamadori I, et al. Non-specific interstitial pneumonia; as the first clinical presentation of various collagen vascular disorders. *Rheumatol Int* 2006; 26: 551-5.
 - 18) Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
 - 19) Park IN, Jegal Y, Kim DS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.
 - 20) van der Kamp R, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis. *Neth J Med* 2007; 65: 390-394.
 - 21) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
 - 22) Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 976-81.
 - 23) Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, et al. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med*. 1989; 87: 525-7.

- 24) Yang Y, Fujita J, Tokuda M, et al. Chronological evaluation of the onset of histologically confirmed interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Intern Med* 2002; 41: 1135-1141.
- 25) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190-196.
- 26) Song JW, Do KH, Kim MY, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23-30.
- 27) Cipriani NA, Streck M, Noth I, et al. Pathologic quantification of connective tissue disease-associated versus idiopathic usual interstitial pneumonia. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1253-1258.
- 28) Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7
- 29) Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138: 251-6.
- 30) Vij R, Noth I, Streck ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011; 140: 1292-9.
- 31) 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* 2010; 104: 1527-1534.
- 32) Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med* 2012; 106: 1575-1585
- 33) Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39: 661-668.
- 34) Nakamura Y, Chida K, Suda T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 235-41.
- 35) Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-711.
- 36) Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322-1328.
- 37) Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 1411-1417.
- 38) Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med* 2012; 106: 1164-1169.

UIPの画像病理比較に関する研究

上甲 剛*

92年に西村らの詳細な検討がなされているが、NSIPの概念が確立された以降の研究は無く、またtemporal or special heterogeneityを検討したものも無い。そこで、IPF/UIPのCT像と病理組織像の対比を通し、1. 顕微鏡的蜂巢肺、2. 蜂巢肺、3. 小葉・細葉辺縁性分布、4空間的・時間的不均一さに対応する所見を検討した。顕微鏡的蜂巢肺に対応するCT像は、すりガラス影を背景にする、A.不規則な小葉内網状影、B.微細粒状影であった。蜂巢肺ののう胞に従来から知られていたA.末梢気腔の拡張と周囲肺胞の線維化に伴う畳込みによりできたのう胞(狭義の蜂巢肺)とB.牽引性気管支拡張の正接像に加え、C.内部に血管等既存構造から成る索状物を伴う気腫性のう胞の3種からなっていた。小葉・細葉性辺縁性分布に対応するCT像は、西村らが報告した、A.小葉間隔壁の不整な肥厚、B.気管支血管束の不整な肥厚、C.胸膜の不整(1)に加えて、小葉内の細静脈周囲の線維化を反映する、D.胸膜面から伸びる短い線状影、E.小葉内網状影も小葉・細葉性辺縁性分布に対応した。また小葉中心の細気管支・動脈は細葉辺縁の構造であり、F.小葉中心性粒状影も細葉辺縁の線維化ででき上がった。空間的・時間的不均一さに対応する所見としては、A.胸膜直下の正常部の介在、B.小葉内に正常を含む複数所見混在の2所見が、空間的・時間的不均一さに対応していた。蜂巢肺ののう胞に、気腫性のう胞が混在していることと小葉中心性分岐粒状影をみた場合、細気管支病変を想定するだけでなく、細葉辺縁の線維化を反映しうることは、CT像読影の上で絶対に忘れてはならない事実である。

公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科

* 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

Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF)/Usual Interstitial Pneumonia(UIP) のCT像と病理像との対比は92年に西村らの詳細な検討がなされている(1)。しかしながら、NSIPの概念が確立された時期以降の研究は無い。UIPの病理組織学的hallmarkは1“temporal or spacial heterogeneity”と2.“Perilobular or periacinar predominance”であるが(2-4)、1については従来対応するCT所見に対する検討は全く無い。また2に関しても西村らの優れた業績がありながら(1)、それに注目した検討は無く、追加検討も無い。

そこで、本研究の目的は、病理組織像で見られる蜂巢肺、temporal or special heterogeneity(空間的・時間的不均一さ)、perilobular or periacinar predominance(小葉・細葉辺縁性分布)を中心に対応するIPF/UIPのCT像を検討し、IPF/UIPのCT診断をより正確かつ堅実なものとする所見を確立することである。

B. 研究方法

臨床CT像及び剖検肺CT像と1対1に対比可能な、

multidiciplinary diagnosisにてIPF/UIPと診断された、外科的生検例15例、剖検例2例を検討した。

CT像は0.5ないし0.625mm厚及び間隔でvolumetricに撮影され、FOV20-35cm、高周波数強調関数を用いて描画された。表示条件はwindow width 1500 H.U., window level -750H.U.とした。

進展固定肺は、CT像撮像後、0.05mm厚で断面を作成し、軟X線像を撮像した。その後、同一断面で組織像を作成した。組織標本はHematoxiline-eosin染色で染色した。

組織標本に一致したCT断面を選び、病理組織像で見られた1. 顕微鏡的蜂巢肺、2. 蜂巢肺、3. 小葉・細葉辺縁性分布、4空間的・時間的不均一さに対応する所見を検討した。

C. 研究結果

1. 顕微鏡的蜂巢肺

顕微鏡的蜂巢肺に対応するCT像は、すりガラス影を背景にする、A.不規則な小葉内網状影(図1A)、B.微細粒状影(図1B)であった。

図1 顕微鏡的蜂巢肺に対応するCT像

A. すりガラス影を背景とした不規則な網状影



B. すりガラス影を背景とした粒状影



2. 蜂巢肺

蜂巢肺ののう胞に従来から知られていたA. 末梢気腔の拡張と周囲肺胞の線維化に伴う畳込みによりできたのう胞(狭義の蜂巢肺)とB. 牽引性気管支拡張の正接像に加え(1), C. 内部に血管等既存構造から成る索状物を伴う気腫性のう胞の3種からなっていた(図2)

3. 小葉・細葉辺縁性分布

小葉・細葉性辺縁性分布に対応するCT像は、西村らが報告した、A. 小葉間隔壁の不整な肥厚、B. 気管支血管束の不整な肥厚、C. 胸膜の不整(1)に加えて、小葉内の細静脈周囲の線維化を反映する、D. 胸膜面から伸びる短い線状影、E. 小葉内網状影も小葉・細葉性辺縁性分布に対応した。また小葉中心の細気管支・動脈は細葉辺縁の構造であり、F. 小葉中心性粒状影には細葉辺縁の線維化を反映するものがあることは、注目に値する(図3)。

4. 空間的・時間的不均一さに対応する所見

A. 胸膜直下の正常部の介在、B. 小葉内に正常を含む複数所見混在の2所見が、空間的・時間的不均一さに対応していた(図4)。

D. 考 察

蜂巢肺ののう胞に、気腫性のう胞が混在していることは注目に値する。これは蜂巢肺ののう胞内に他ののう胞と比べて不釣り合いに増大するものがあり、そののう胞がこの気腫性のう胞とすれば、合理的な説明が可能である(図5)。

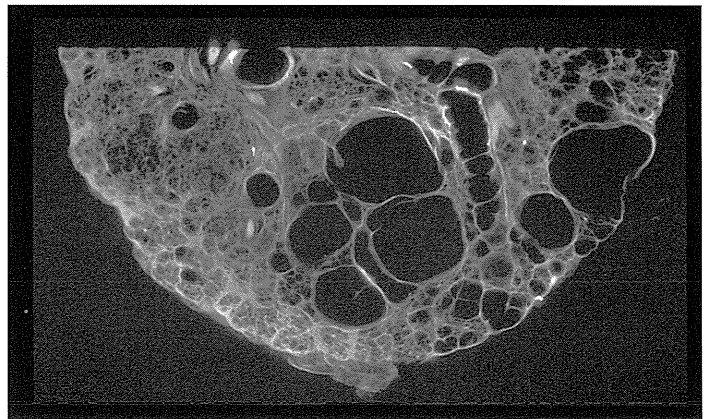
また小葉中心性分岐粒状影をみた場合、細気管支病変を想定するだけでなく、細葉辺縁の線維化を反映しうることは、CT像読影の上で絶対に忘れてはならない事実である。構造中心の気管支肺動脈が一つ下位の次元の構造の辺縁(小葉中心なら細葉辺縁)であることを常に意識すべきである。

図2 蜂巢肺

A. 生前のCT像



B. 進展固定肺の軟X線像：蜂巢肺ののう胞は、狭義の蜂巢肺と牽引性気管支拡張の正接像に加え、内部に索状物を伴う気腫性のう胞からなる。



C. 対応する組織像

