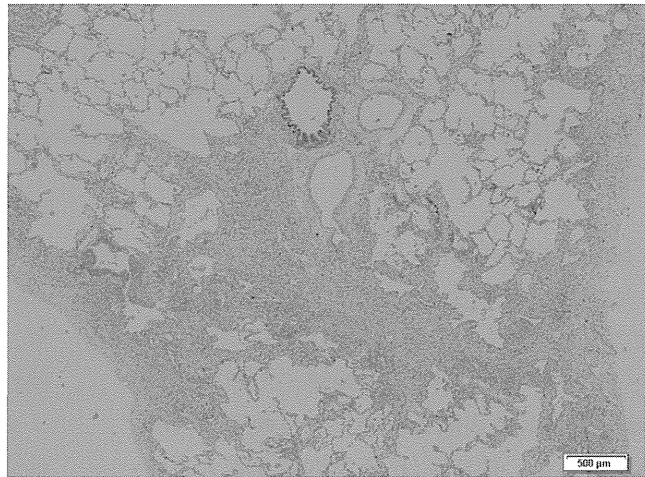


図3 小葉・細葉辺縁性分布の例

A. 小葉間隔壁の不整な肥厚，気管支血管束の不整な肥厚，胸膜の不整が見られる。



D. 図3Cに対応する組織像：細葉辺縁の線維化が見られる。



C. 胸膜面から伸びる短い線状影(矢印)，小葉中心性分岐粒状影(矢頭)



E. 小葉内網状影

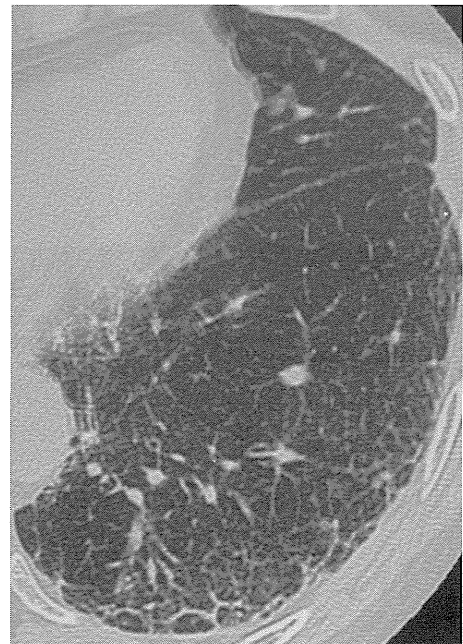
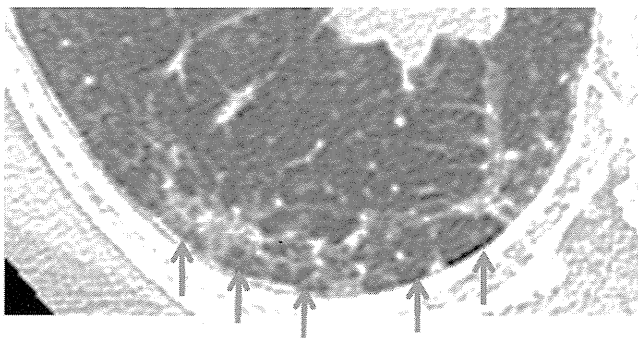


図4 空間的・時間的不均一さに対応する所見

A. 胸膜直下の正常部の介在(矢印)



B. 小葉内に正常を含む複数所見混在(口内)

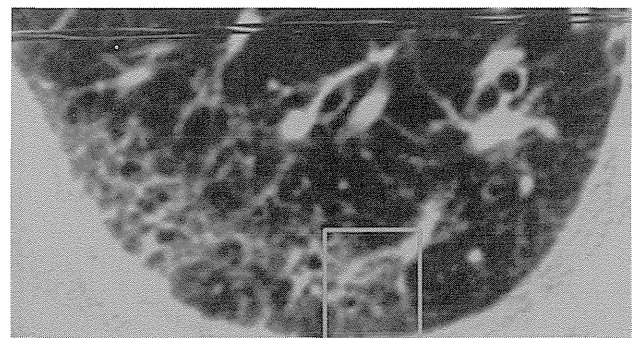
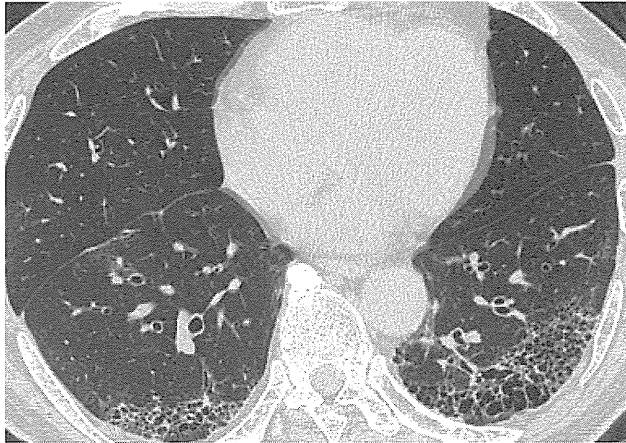


図5 蜂巢肺ののう胞の内、他ののう胞と比べて不釣り合いに増大する気腫性のう胞

A. 初回CT



B. 6年後のCT



E. 結 論

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。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。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特に無し

参考文献

- 1) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology*. 1992;182:337-342
- 2) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277.
- 3) 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: 733–748.
- 4) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence Based Guidelines for Diagnosis and Management A Joint ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 788

間質性肺炎(IP)合併肺癌の2nd line 化学療法における 抗癌剤関連急性呼吸障害の検討

磯部 和順¹ 秦 美暢² 鏑木 教平¹ 小林 紘¹ 木下ありさ¹
鈴木亜衣香¹ 和田 知博¹ 伊藤 貴文¹ 後町 杏子¹ 石田 文昭¹
菊池 直¹ 佐野 剛¹ 佐藤 敬太¹ 杉野 圭史¹ 坂本 晋¹
高井雄二郎¹ 栃木 直文³ 渋谷 和俊³ 伊豫田 明² 本間 栄^{1*}

IP合併肺癌の2nd line 化学療法の有用性および抗癌剤関連急性呼吸障害の実態を明らかにする
目的で検討を行った。対象は過去10年間に当センターで化学療法を施行したIP合併肺癌80例中、
2nd line 化学療法を施行した44例の患者背景、治療 regimen、抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度を
retrospective に検討した。

抗癌剤関連急性呼吸障害は8例(18.1%)に認め、5/8例(62.5%)が死亡した。治療後急性呼吸障
害を発症した regimen は ACNU+PAC と VRB が2例ずつ、AMR、GEM+CPT-11、PEM、DOC がそ
れぞれ1例ずつであった。2nd line 化学療法の奏効率、無増悪生存期間(中央値)は小細胞肺癌で
0%、1.4ヶ月、非小細胞肺癌で3%、1.8ヶ月、であった。

IP合併肺癌における2nd line 化学療法は抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度が高く、臨床効果が乏
しいことから、リスクとベネフィットを考え慎重に施行すべきである。

東邦大学医療センター大森病院

¹ 呼吸器内科

² 呼吸器外科

³ 病理部

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

緒 言

間質性肺炎 (IP) には高頻度に肺癌が合併することが知られている。IP 合併肺癌症例においては、手術、化学療法などの肺癌治療に伴い致死的な IP の急性増悪が生じることがあることから、治療法の選択に難渋する場合が多い¹⁾。我々は、IP 急性増悪と抗癌剤による薬剤性肺炎の両者を抗癌剤関連急性呼吸障害 (anti-cancer therapy related acute respiratory deterioration) と定義し報告した²⁾。IP 合併肺癌症例における 2nd line 化学療法の有用性や抗癌剤関連急性呼吸増悪の頻度についての明らかにする目的で検討をおこなった。

研究対象および方法

2004 年 4 月～2013 年 4 月に当センターで化学療法を施行した IP 合併肺癌 80 例中、プラチナ併用化学療法後に 2nd line 化学療法を施行した 44 例 (55%) の患者背景、治療 regimen、急性呼吸障害の頻度を retrospective に検討した。

UIP の定義は ATS/ERS/JRS/ALAT の 2011 年版ガイドラインで UIP パターンおよび possible UIP パターンを UIP パターンとし、Inconsistent with UIP パターンを nonUIP パターンとした³⁾。

抗癌剤関連急性呼吸障害は日本呼吸器学会のガイドラインの間質性肺炎急性増悪の定義に準じて以下の様に定義した⁴⁾。

1) 肺癌治療後に 1 ヶ月以内の経過で以下の①-③を満たすものとした。

①呼吸困難の増強, ② HRCT 所見で線維化所見+新たに生じたスリガラス陰影+浸潤影, ③動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO₂ 10 torr 以上)。

2) 明らかな肺感染症, 気胸, 肺塞栓や心不全を除外する。CRP, LDH の上昇, KL-6, SP-A, SP-D などの上昇を参考所見とした。

統計学的手法では、2 群間の比較検討には unpaired-t 検定, 危険因子の同定にはロジスティック解析, 生存期間の同定には Kaplan-Meier 法を用いた。危険率 5% 未満を統計上有意差ありとした。

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢が 70.5 歳 (56-83 歳), 男性 38 例, 女性 6 例, PS は 0 が 8 例, 1 が 33 例, 2 以上が 3 例であった。組織型は腺癌が 19 例,

Table 1. 患者背景 (n = 44)

• 年齢 (平均年齢)	56~83 (70.5) 歳
• 性別 男/女	38/6
• PS 0/1/2	8/33/3
• 組織型	
Sm/Ad/Sq/NSCLC	13/19/8/4
• 臨床病期	
II/III/IV/術後再発	3/29/10/2
• IP 亜分類	
IIPs/RA-IP/SSs-IP/MPA-IP	40/2/1/1
UIP-P/non-UIP-P	23/21
• 喫煙歴	
Current/Former/Never	15/27/2
Smoking Index (S. I.)	1130 ± 647

Sm: small cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, IIPs: idiopathic interstitial pneumonias, RA: rheumatoid arthritis, SSs: systemic sclerosis, MPA: microscopic polyangiitis, UIP-P: usual interstitial pneumonia-pattern, nonUIP-P: non-usual interstitial pneumonia-pattern

Table 2. 2nd line 化学療法の regimen

NSCLC (n = 31)	
DOC	12 (38.7%)
VRB	9 (29.0%)
CDDP+VRB	4
PEM	4
CBDCA+DOC	1
GEM+CPT-11	1
SCLC (n = 13)	
NGT	6 (46.2%)
ACNU+PAC	4
AMR	2
CPT-11	1

NSCLC: non-small cell lung cancer, DOC: docetaxel, VRB: vinorelbine, CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed, CBDCA: carboplatin, GEM: gemcitabine, CPT-11: irinotecan, SCLC: small cell lung cancer, NGT: nogitecan, ACNU: nimustin, PAC: paclitaxel, AMR amrubicin

扁平上皮癌が 8 例, 小細胞肺癌が 13 例, 分類不能非小細胞肺癌が 4 例であった。臨床病期は II 期が 3 例, III 期が 28 例, IV 期が 11 例, 術後再発が 2 例であった。IP の亜分類は IIPs が 41 例, 膠原病肺 (CVD-IP) が 3 例で, UIP パターンが 23 例, non-UIP パターンが 21 例であった。喫煙指数は 1130 ± 647 であった。

2nd line 化学療法の regimen では小細胞肺癌 (n = 13) ではノギテカン (NGT) が 6 例, ニドラン (ACNU)+パクリタキセル (PAC) が 4 例, 塩酸イリノテカン (CPT-11) が 1 例, アムルビシン (AMR) が 2 例であった。非小細胞肺癌 (n=31) ではドセタキセル (DOC) が 12 例, ビノレルビン (VRB) が 9 例, シスプラチン (CDDP)+VRB が 4 例, ペメトレキセド (PEM) が 4 例, カルボプラチン (CBDCA)+DOC が 1 例, ゲムシタビン (GEM)+CPT-11 が 1 例であった (Table 2)。2nd line のコース数は平均 2.2 (1-7) コースであった。

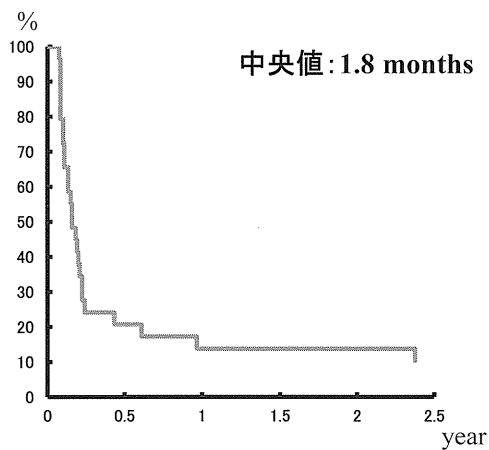
Table 3. 抗癌剤関連急性呼吸障害 (n = 44)

regimen	頻度% (n)
NSCLC	16.1% (5/31)
GEM+CPT-11	100% (1/1)
PEM	25% (1/4)
VRB	22.2% (2/9)
DOC	8.3% (1/12)
SCLC	23.0%(3/13)
ACNU+PAC	50% (2/4)
AMR	50% (1/2)
NGT	0% (0/9)
合計	18.1% (8/44)

Table 4. 抗癌剤関連急性呼吸障害危険因子
(ロジスティック単変量解析)

Predictor	Odds Ratio	(95%CI)	p-value
Age	0.96	(0.86-1.07)	0.51
PS	0.87	(0.21-3.51)	0.85
UIP-P	1.49	(0.31-7.19)	0.61
LDH	0.99	(0.99-1.01)	0.56
KL-6	1.001	(1.000-1.001)	0.19
SP-D	0.99	(0.99-1.01)	0.73
PaO ₂	1.02	(0.98-1.07)	0.37
%VC	0.97	(0.93-1.01)	0.13
%DL _{co}	1.001	(0.96-1.04)	0.95
%FEV _{1.0}	1.006	(0.97-1.05)	0.76
S. I.	1.001	(1.000-1.003)	0.026

NSCLC (n = 31)



SCLC (n = 13)

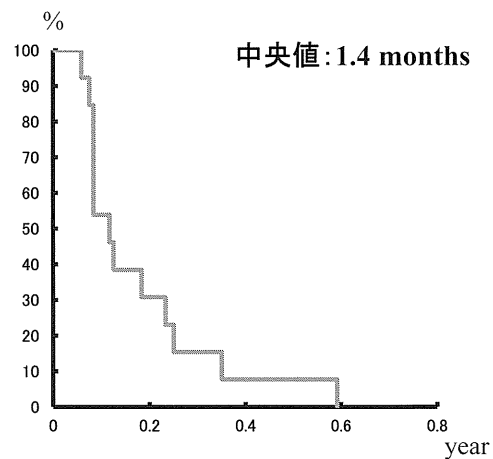


Figure 1. 2nd line 化学療法の無増悪生存期間 (PFS).

非小細胞肺癌 (n = 31) では PFS 中央値 1.8 ヶ月, 小細胞肺癌 (n = 13) では PFS 中央値 1.4 ヶ月であった。

成績

抗癌剤関連急性呼吸障害は 8 例 (18.1%) に認め、UIP パターンが 5 例で non-UIP パターンが 3 例で、うち 5/8 例 (62.5%) が死亡した。抗癌剤関連急性呼吸障害を発症した regimen は ACNU+PAC と VRB が 2 例、AMR, GEM+CPT-11, PEM, DOC がそれぞれ 1 ずつであった。

各 regimen 別の抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度は、小細胞肺癌で ACNU+PAC が 50% (2/4 例), AMR が 50% (1/2 例) であった。非小細胞肺癌では GEM+CPT-11 が 100% (1/1 例), PEM が 25% (1/4 例), VRB が 22.2% (2/9 例) であった (Table 3)。

抗癌剤関連急性呼吸障害の危険因子を同定するためロジスティック解析を行ったところ、単変量解析

において喫煙指数のみで有意な関連性を認めた (オッズ比: 1.001, 95% 信頼区間: 1.000-1.003, p = 0.026)。しかし、多変量解析では有意な関連性を示す因子は認められなかった (Table 4)。

2nd line 化学療法の最良治療効果は小細胞癌では奏効率 (RR) が 0%, 病勢制御率 (DCR) が 46% であり、無増悪生存期間 (PFS) は中央値 1.4 ヶ月、全生存期間 (OS) は中央値 14.2 ヶ月であった。非小細胞癌では RR が 3%, DCR が 55% であり PFS は中央値 1.8 ヶ月、OS は中央値 14.5 ヶ月であった (Figure 1, 2)。

考察

原発性肺癌において、プラチナ製剤投与後増悪時の 2nd line 化学療法は有用性が示されている⁵⁾。小

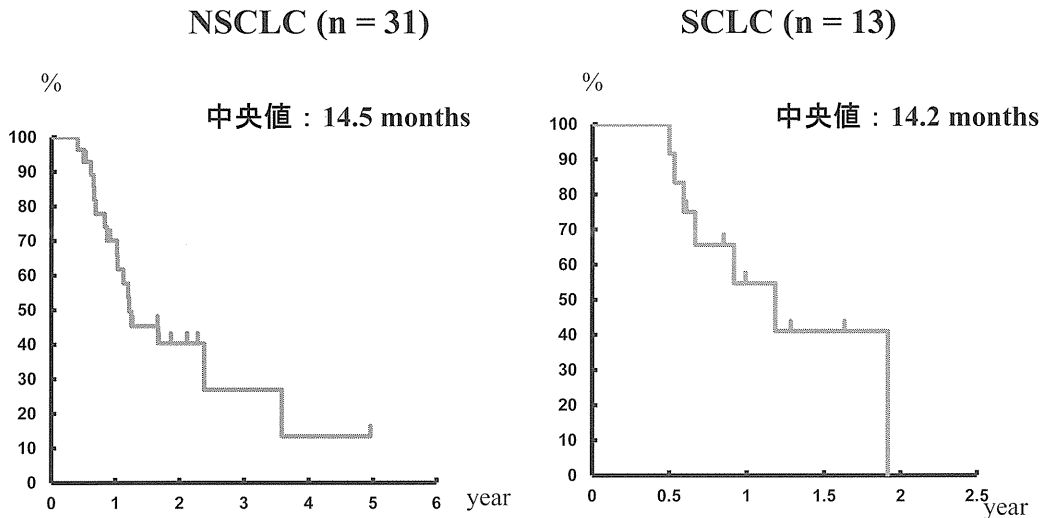


Figure 2. 2nd line 化学療法を施行した IP 合併肺癌の全生存期間 (OS). 非小細胞肺癌 (n = 31) では OS 中央値 14.5 ヶ月, 小細胞肺癌 (n = 13) では PFS 中央値 14.2 ヶ月であった.

細胞癌では主に AMR⁶⁾や NGT⁷⁾, 非小細胞肺癌では PEM⁸⁾や DOC⁹⁾が頻用され, ガイドラインでも推奨されている. しかし, 通常の臨床試験において IP 合併肺癌は対象から除外されており, IP 合併肺癌に限定した 2nd line 化学療法の臨床試験はなく, エビデンスに乏しいのが現状である.

IP 合併肺癌において 1st line 化学療法は, 小細胞肺癌に CBDCA+VP-16¹⁰⁾, 非小細胞肺癌に CBDCA+PAC¹¹⁾の有用性が確立されつつあるが, 2nd line 以降の有用性を示す報告はない. これは, IP 合併肺癌における 2nd line 化学療法は 1st line 化学療法に比較して有用性が期待できない上に, 1st line 化学療法終了後や再発時に PS が低下してしまうことが多いためであると考えられる. さらに, 実地臨床では抗癌剤を繰り返し投与することで抗癌剤関連急性呼吸障害発症のリスクを増加させてしまうことから best supportive care と悩む症例が多い.

2nd line 化学療法に限定した本検討での抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度は 18.2% (8/44) であった. IP 合併肺癌全体の抗癌剤関連急性呼吸障害は 13.1-22.7%¹²⁾¹³⁾と報告されており, 2nd line 化学療法でも 1st line 化学療法と同様に抗癌剤関連急性呼吸障害の発症に注意すべきである. さらに, 特筆すべきことは 9% (4/44 例) に IP に禁忌である抗癌剤 (GEM+CPT-11: 1 例, AMR: 2 例, CPT-11: 1 例) が使用されていたことである. うち 2/4 例 (50%) は抗癌剤関連急性呼吸障害を発症していた. 2nd line 化学療法投与前に

今一度, 既存肺における間質性肺炎の有無を再確認する必要がある.

本検討では抗癌剤関連急性呼吸障害が少ない regimen として, 小細胞肺癌 (n = 13) は NGT が 6 例中 0 例 (0%), 非小細胞肺癌 (n = 31) では DOC が 12 例中 1 例 (8.3%) であった. 両者は, 抗癌剤関連急性呼吸障害の発症頻度が低く比較的安全性が高い薬剤であると考えられた.

IP 合併肺癌における 2nd line 化学療法の RR, PFS (中央値) は小細胞肺癌 (n = 13) で 0%, 1.4 ヶ月, 非小細胞肺癌 (n = 31) でも 3%, 1.8 ヶ月であった. IP 非合併肺癌の 2nd line 化学療法では小細胞癌の NGT は RR: 13%, PFS: 2.3 ヶ月⁹⁾, 非小細胞癌における DOC は RR: 8.8%, PFS: 2.9 ヶ月¹⁴⁾と比較しても臨床効果の乏しい傾向が認められた.

以上, IP 合併肺癌における 2nd line 化学療法について抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度が高く, 臨床効果は乏しいことから, リスクとベネフィットを考え慎重に施行すべきであると考えられた.

文 献

- 1) 磯部和順, 秦 美暢, 杉野圭史, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. 肺癌 47: 849-54, 2007
- 2) Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, et al. Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in

- pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology*. 15:88-92, 2011
- 3) 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*. 183:788-824, 2011
 - 4) 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き (改訂第2版) 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集
 - 5) Fossella F, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 18:2354-62, 2000
 - 6) Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0-402. *J Clin Oncol*. 26:5401-6, 2008
 - 7) O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 24:5441-7, 2006
 - 8) Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies *The Oncologist*.14:253-63, 2009
 - 9) Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, et al. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60mg/m²) docetaxelin patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 48: 356-60, 2000
 - 10) Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol*. 6:801-7, 2011
 - 11) Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 71:70-4, 2011
 - 12) Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med*. 48:665-72, 2009
 - 13) 弦間昭彦, 他. びまん性肺疾患に関する調査研究班, 2010
 - 14) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxelin Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy *J Clin Oncol*. 22:1589-97, 2004.

インパルスオシレーション法(IOS)を用いた 特発性肺線維症(IPF)の臨床的評価に関する研究

杉山 文 服部 登 春田 吉則 中川 三沙 中島 拓
岩本 博志 石川 暢久 藤高 一慶 村井 博 河野 修興*

【目的】非侵襲的で短時間に行える Impulse oscillation system(IOS)によって示される特発性肺線維症(IPF)の特徴を明らかにし、IOSがIPFの臨床的評価に応用可能かどうかを検討した。

【方法】2010年5月から2012年9月までに当科を受診し呼吸機能検査とIOSを実施したIPF患者35例、COPD患者40例、健常者27例を研究対象とした。IOS各指標(R5, R20, X5)について3群間で比較検討した。また、 $\Delta X5$ (呼気時X5と吸気時X5の差)に関して、肺活量(VC)、肺拡散能(DLco)およびComposite physiological index (CPI)との相関解析を行った。さらにVCおよびDLcoの年間変化量とX5の年間変化量の相関解析を行った。

【結果】IPFではR5, R20の増加は認めなかったがX5の低下を認めた。IPFでは吸気時X5<呼気時X5でありCOPDとは対称的な結果であった。 $\Delta X5$ はIPFで有意に高値となっており、VC, DLco, CPIと有意な相関を認めた。X5の年間変化量は、DLcoの年間変化量と有意な相関を認めた。

【結論】X5をIPFの臨床的評価に応用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

一般的に特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) では、肺の間質組織に炎症、線維化をきたすため肺の弾性収縮力が増加しコンプライアンスが低下する。そのため肺活量 (Vital capacity: VC) の減少をきたし拘束性換気障害を認める。また、IPF では間質組織の肥厚によりガス交換能が低下し肺拡散能 (Diffusion capacity for carbon monoxide: DLco) も初期から低下することが知られている [1]。IPF において VC や DLco は疾患の重症度や予後を反映することから、呼吸機能検査は必須の検査である [2, 3]。しかし、スパイロメトリーや肺拡散能検査は患者に最大限の努力呼吸を強いる検査であるため、咳嗽や呼吸困難のある患者にとっては大変苦痛となる。また検査に対する患者の理解と協力が得られなければ正しく測定できないという問題や、呼吸不全患者には実施できないという限界もある。

近年、短時間の安静呼吸を行う間に呼吸抵抗を評価できる装置として Impulse oscillation system (IOS) が気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の診療に応用されるようになってきた [4-8]。IOS ではレジスタンスとリアクタンスが測定できる。5Hz におけるレジスタンス (Resistance at 5Hz: R5) は全気道抵抗、20Hz におけるレジスタンス (Resistance at 20Hz: R20) は中枢気道抵抗を表わすと考えられている。5Hz におけるリアクタンス (Reactance at 5Hz: X5) は肺のコンプライアンスの逆数を反映し、通常負の値を示し、その絶対値が大きいほど弾性が増大していることを示唆する。一方で、X5 の値は呼気時の気流制限の検出に有用であるとも報告されている [4, 5]。

気管支喘息や COPD などの閉塞性肺疾患に対する IOS の有用性については報告があるが、IOS を用いて IPF の特徴を検討した研究は過去にない [9]。

本研究の目的は非侵襲的で短時間に行える IOS によって示される IPF の特徴を明らかにすることである。さらに、IOS が IPF の臨床的評価に応用可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

本研究は 2010 年 5 月から 2012 年 10 月までの期間に広島大学病院において IOS およびスパイロメト

リーを実施した IPF 35 例、COPD 40 例、健常者 27 例を対象とした後ろ向き観察研究である。3 群間で IOS の各指標 (R5, R20, X5) について Whole-breath (呼気時、吸気時の平均) および呼気時・吸気時それぞれに分けた測定値を比較検討した。さらに IPF 患者を対象とし従来の呼吸機能検査 (肺活量 (Vital capacity: VC) と肺拡散能検査 (Diffusion capacity for carbon monoxide: DLco)) および Composite physiological index (CPI) [10] と X5 の関連性についての検証も行った。さらに初回検査後に追跡調査を行った IPF 患者 22 例を対象とし、VC および DLco の年間変化量と X5 の年間変化量の相関解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学の倫理委員会の承認を得て実施した後ろ向き観察研究であり、個人情報取り扱いには十分に留意し検討を行った。

C. 研究結果

IPF 群では健常者群よりも男性が有意に多く、IPF 群、COPD 群ともに健常者群よりも有意に年齢が高かった。VC は IPF 群でもっとも低く、FEV₁ および FEV₁/FVC は COPD 群でもっとも低下していた (Table 1)。

Whole-breath の解析結果を Table 2 に示した。IPF 群ではレジスタンス (R5, R20) は健常者群と比較し有意差を認めなかった。一方で COPD 群では R5 が有意に増大していた。リアクタンス (X5) は COPD 群、IPF 群いずれにおいても健常者群と比較し有意に低下していた。

次に、呼気時・吸気時に分けて解析を行った結果を Table 3 に示した。R5, R20 では健常者群、COPD 群、IPF 群いずれにおいても同様に呼気時レジスタンスは吸気時レジスタンスよりも増大していた。しかし、X5 では COPD 群では呼気時 X5 は吸気時 X5 よりも有意に低下しているのに対し、健常者群および IPF 群では吸気時 X5 は呼気時 X5 よりも有意に低下していた (Figure 1)。さらに、呼気時 X5 と吸気時 X5 の差である $\Delta X5$ を 3 群間で比較したところ、IPF 群では $\Delta X5$ が他 2 群と比較し有意に増大していた (Figure 2)。

IPF 群 35 例を対象として $\Delta X5$ と VC, DLco および Composite physiological index (CPI) の相関解析を行っ

Table1 Subjects' characteristics.

	Healthy (n=27)	COPD (n=40)	IPF (n=35)
Male/Female	18/9	33/7	33/2**
Age (years)	48.5 ± 2.9	71.5 ± 1.3**	69.7 ± 1.2**
Body height (m)	1.65 ± 0.02	1.61 ± 0.01	1.62 ± 0.01
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 0.5	21.8 ± 0.5	23.5 ± 0.6#
Smoking history			
Current/Ex/Never smokers	1/7/19	8/32/0	6/27/2
Pack years	1.7 ± 0.7	56.9 ± 4.2**	38.3 ± 6.8**#
Pulmonary functions			
VC (% predicted)	103.9 ± 1.8	87.2 ± 3.2**	73.7 ± 3.2**##
FEV ₁ (% predicted)	101.8 ± 2.2	58.7 ± 2.8**	77.9 ± 3.1**##
FEV ₁ /FVC (%)	81.3 ± 1.1	51.7 ± 1.8**	84.3 ± 1.3##

Abbreviations: BMI: body mass index; VC: vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis.

Results are means ± SEMs. p values not significant unless indicated.

** p<0.01: vs. control group, # p<0.05 and ## p<0.01: vs. COPD group by Kruskal-Wallis test.

Table2 Whole breath IOS results.

	Control (n=27)	COPD (n=40)	IPF (n=35)
R5 (kPa/l/s)	0.26 ± 0.02	0.42 ± 0.03**	0.27 ± 0.01##
R20 (kPa/l/s)	0.25 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.21 ± 0.01##
X5 (kPa/l/s)	-0.10 ± 0.01	-0.20 ± 0.02**	-0.16 ± 0.01**

Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis.

R5: resistance at 5 Hz; R20: resistance at 20 Hz; X5: reactance at 5 Hz.

Results are means ± SEMs. p values not significant unless indicated.

** p<0.01: vs. control group, ## p<0.01: vs. COPD group by Kruskal-Wallis test.

Table3 Inspiratory-expiratory IOS results.

	Control (n=27)	COPD (n=40)	IPF (n=35)
R5 (kPa/l/s)			
Expiratory	0.29 ± 0.02 [§]	0.46 ± 0.03** [§]	0.28 ± 0.01## [§]
Inspiratory	0.24 ± 0.01	0.37 ± 0.03**	0.25 ± 0.01##
R20 (kPa/l/s)			
Expiratory	0.27 ± 0.02 [§]	0.30 ± 0.01 [§]	0.22 ± 0.01## [§]
Inspiratory	0.22 ± 0.01	0.27 ± 0.01**	0.19 ± 0.01##
X5 (kPa/l/s)			
Expiratory	-0.09 ± 0.01 [§]	-0.24 ± 0.03** [§]	-0.14 ± 0.01*** [§]
Inspiratory	-0.11 ± 0.01	-0.16 ± 0.01**	-0.19 ± 0.01**
ΔX5	0.02 ± 0.01	-0.08 ± 0.02**	0.05 ± 0.01***#

Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis.

R5: resistance at 5 Hz; R20: resistance at 20 Hz; X5: reactance at 5 Hz.

Results are means ± SEMs. p values not significant unless indicated.

** p<0.01: vs. control group, # p<0.05 and ## p<0.01: vs. COPD group by Kruskal-Wallis test.

[§] p<0.05: vs. inspiratory phase by Wilcoxon signed-rank test.

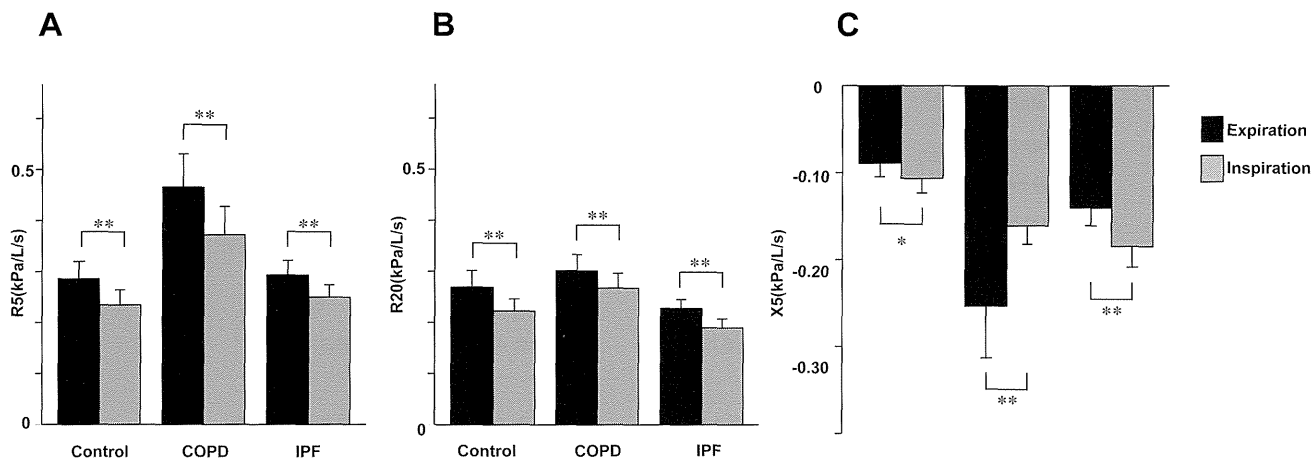


Figure1. Comparisons of the mean values for (A) resistance at 5 Hz (R5), (B) resistance at 20 Hz (R20) and (C) reactance at 5 Hz (X5) during expiration and inspiration in the control (n=27), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (n=40), and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (n=35) groups. Error bars indicate standard errors of the mean. *: p < 0.01; **: p < 0.0001.

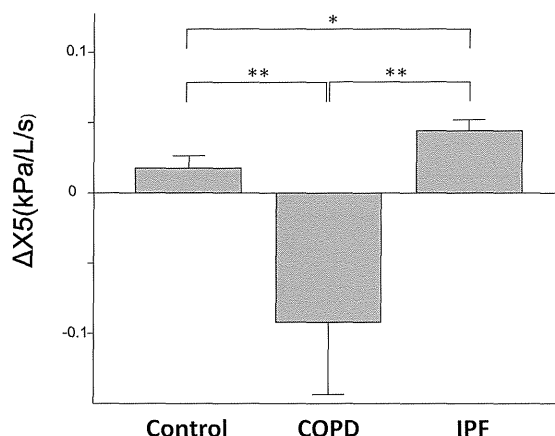


Figure2. Comparison of the mean values for ΔX5 (expiratory-inspiratory values of the reactance at 5 Hz) in the control group (n=27), patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (n=40), and patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (n=35). Error bars indicate standard errors of the mean. *: p < 0.05, **: p < 0.01.

た結果、いずれも有意な相関を認めた (Figure3)。 Δ X5 と VC の相関係数は -0.51 (p=0.002), Δ X5 と DLco の相関係数は -0.60 (p<0.0001), Δ X5 と CPI の相関係数は 0.57 (p=0.001) であった。

初回調査後に追跡調査を行った IPF 患者 22 例を対象とし、X5 の年間変化量と VC および DLco の年間変化量について相関解析を行った。その結果、X5 の年間変化量と VC の年間変化量とは有意な相関を認めなかった (p=0.32)。しかし X5 の年間変化量と DLco の年間変化量は有意な相関を認めた (r=0.80, p<0.0001) (Figure4)。

D. 考 察

本研究は IPF 患者における IOS 測定値の特徴を初めて明らかにした。すなわち、IPF 患者では X5 (5Hz におけるリアクタンス) が呼気時・吸気時ともに低下するが、吸気時の低下がより顕著であるため、呼気時 X5 と吸気時 X5 の差 (Δ X5) が増大していた。Δ X5 は VC, DLco, CPI と有意な相関を認めた。また X5 の年間変化量は DLco の年間変化量と有意な相関を認めた。X5 および Δ X5 は IPF の臨床的評価の指標として有用である可能性が示唆された。

Whole-breath 解析では IPF 群、COPD 群いずれも同様に X5 が低下しており、IPF 群に特徴的な所見を

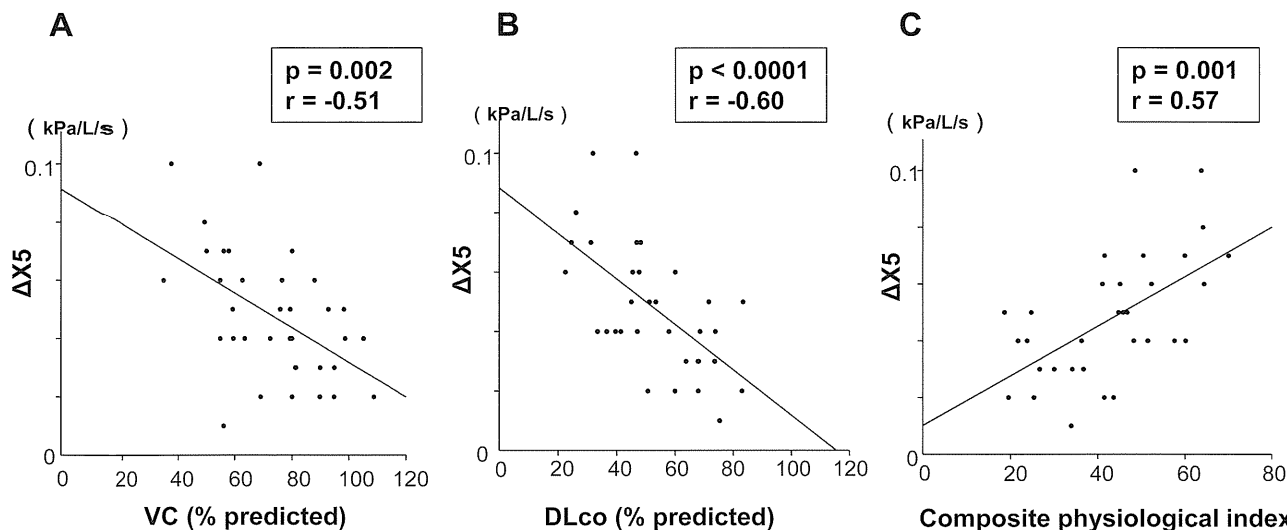


Figure 3. Relationship between $\Delta X5$ and VC% predicted (A), DLco% predicted (B) or composite physiological index (CPI) (C) in the patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ($n = 35$). $\Delta X5$: within-breath change in reactance at 5 Hz (expiratory X5 minus inspiratory X5). VC: vital capacity. DLco: diffusing capacity of carbon monoxide. Composite physiological index (CPI): Extent of disease on CT = $91.0 - (0.65 * \%DLco) - (0.53 * \%FVC) + (0.34 * \%FEV_1)$

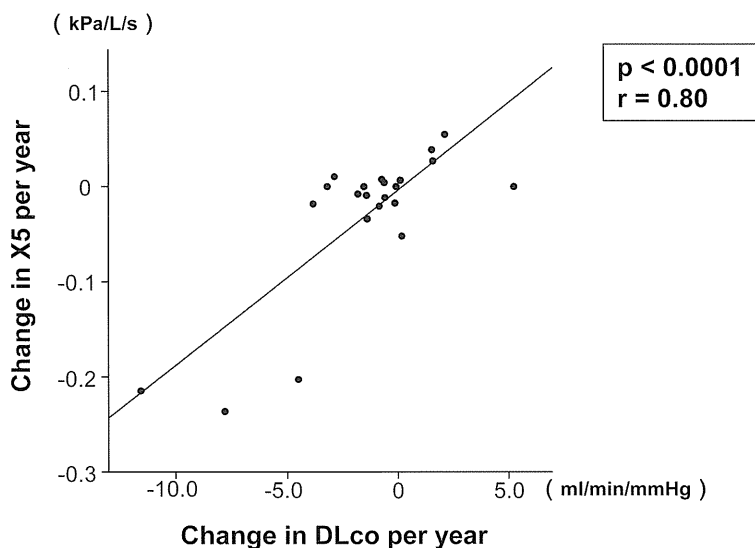


Figure 4. Relationship between change in X5 per year and change in DLco per year in the patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ($n = 22$). X5: reactance at 5 Hz. DLco: diffusing capacity of carbon monoxide.

認めなかった。しかし、呼気時・吸気時に分けた解析では両群は対称的な結果を示した。すなわち COPD 群では呼気時 X5 が吸気時 X5 よりも有意に低下していたのに対し、IPF 群では逆に吸気時 X5 が呼気時 X5 よりも有意に低下していた。COPD において呼気時 X5 が著しく低下することは過去にも報告されており、末梢気道閉塞による呼気時気流制限がその原因と考えられている [4, 5]。一方、IPF において吸気時 X5 が著しく低下することは本研究がはじめて明らかにした結果であるが、この結果は IPF に

おける弾性収縮力増大を示すものであると考える。X5 はコンプライアンスの逆数、すなわち肺の弾性を反映する。X5 は正常でも負の値であり、弾性が增大すると負の方向に増大するという性質を持つ。肺の弾性収縮力は健常者でも呼気時よりも吸気時により増大するため、健常者群においてもわずかに吸気時 X5 が呼気時 X5 よりも低下している。IPF においては間質の炎症や線維化により肺の弾性収縮力が増大しているためにこの変化はより顕著に表れ、呼気時 X5 と吸気時 X5 の差 ($\Delta X5$) が増大しているも

のと考えられる。ΔX5が、VC、DLco、CPIと有意な相関を認めたことはこれらの考察を支持する結果である。VC、DLcoはIPFの重症度や予後と関連することが報告されており[2, 3]、CPIはCTでの線維化の程度を反映し、またVCやDLcoよりもさらに鋭敏に重症度や予後と関連すると報告されている[10, 11]。このことからΔX5はIPFの重症度や予後とも関連している可能性が示唆された。

IPFは進行するとやがて呼吸困難をきたし、最終的に呼吸不全に至る予後不良の疾患である。IPFの経過観察において重要な肺拡散能検査には限界があり、呼吸機能が著しく悪化した患者では測定できない。一方で短時間の安静呼吸で測定可能なIOSは呼吸不全の患者に対して簡単に測定することができる。本研究においてX5の年間変化量がDLcoの年間変化量と有意な相関を認めたことから、IPFの臨床経過モニタリングにおいてIOSを利用できる可能性が示された。

E. 結 論

5Hzにおけるリアクタンス(X5)および呼気時X5と吸気時X5の差(ΔX5)はIPFの臨床的評価に応用できる可能性がある。

F. 参考文献

- 1) 診断・治療ガイドライン作成委員会, 日本呼吸器学会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 2009, 南江堂: 東京.
- 2) Egan, J.J., et al., *Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification*. Thorax, 2005. **60**(4): p. 270-3.
- 3) Martinez, F.J. and K. Flaherty, *Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2006. **3**(4): p. 315-21.
- 4) Paredi, P., et al., *Comparison of inspiratory and expiratory resistance and reactance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 2010. **65**(3): p. 263-7.
- 5) Kanda, S., et al., *Evaluation of Respiratory Impedance in Asthma and COPD by an Impulse*

Oscillation System. Internal Medicine, 2010. **49**(1): p. 23-30.

- 6) Kolsum, U., et al., *Impulse oscillometry in COPD: identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes*. Respiratory medicine, 2009. **103**(1): p. 136-43.
- 7) Al-Mutairi, S.S., et al., *Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders*. Clinical and experimental medicine, 2007. **7**(2): p. 56-64.
- 8) Kubota, M., et al., *Low frequency oscillometry parameters in COPD patients are less variable during inspiration than during expiration*. Respir Physiol Neurobiol, 2009. **166**(2): p. 73-9.
- 9) Oostveen, E., et al., *The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments*. European Respiratory Journal, 2003. **22**(6): p. 1026-1041.
- 10) Wells, A.U., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **167**(7): p. 962-969.
- 11) Latsi, P.I., et al., *Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **168**(5): p. 531-537.

G. 健康危惧情報

なし。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masuda T, Hattori N, Senoo T, Akita S, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, **Kohno N**. SK-216, an Inhibitor of Plasminogen Activator Inhibitor-1, Limits Tumor Progression and Angiogenesis. Mol Cancer Ther. 2013;12(11):2378-88.
- 2) Maeda S, Nakanishi S, **Kohno N**. Relationship between Bathing Habits and the Serum Lipid Profile Among Japanese-Americans. J Atheroscler Thromb. 2013 Nov 25;20(11):830-2.
- 3) Shiraki N, Nakashima A, Doi S, Carrero JJ, Sugiya

- N, Ueno T, Stenvinkel P, **Kohno N**, Masaki T. Low serum testosterone is associated with atherosclerosis in postmenopausal women undergoing hemodialysis. Clin Exp Nephrol. 2013 Jul 26
- 4) Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakamura I, Nakagawa M, Miyamoto S, Onari Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Murai H, **Kohno N**. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. Respir Med. 2013 Jun;107(6):875-82
- 5) Ueno T, Nakashima A, Doi S, Kawamoto T, Honda K, Yokoyama Y, Doi T, Higashi Y, Yorioka N, Kato Y, **Kohno N**, Masaki T. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental peritoneal fibrosis by suppressing inflammation and inhibiting TGF- β 1 signaling. Kidney Int. 2013 Aug;84(2):297-307.
- 6) Shiwa T, Oki K, Yamane K, Yoneda M, Awaya T, Nakanishi S, **Kohno N**. Significantly high level of late-night free cortisol to creatinine ratio in urine specimen in patients with subclinical Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Nov;79(5):617-22.
- 7) Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Miyamoto S, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, **Kohno N**. Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. BMJ Open. 2013 Feb 20;3(2).

2. 学会発表

- 1) Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakagawa M, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Murai H, Kohno N. Characteristics Of Inspiratory And Expiratory Reactance In Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 18th Congress of the Asian pacific society of respirology. (2013.11.11-14, Yokohama)
- 2) 中川三沙, 春田吉則, 杉山文, 尾崎紀仁, 中村泉, 出口奈穂子, 岩本博志, 石川暢久, 藤高一慶, 村井博, 服部登, 濱田泰伸, **河野修興**. 強制オキシレーション法を用いた気道過敏性評価. 第53回日本呼吸器学会学術集会.(2013.4.19-21, 東京)
- 3) 杉山文, 春田吉則, 尾崎紀仁, 中川三沙, 出口奈穂子, 大下慎一郎, 岩本博志, 石川暢久, 藤高一慶, 村井博, 服部登, 濱田泰伸, **河野修興**. 高齢者喘息呼吸抵抗の特徴についての検討. 第53回日本呼吸器学会学術集会.(2013.4.19-21, 東京)

I. 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.

CPFE/UIPならびにCPFE/non-UIPにおける予後因子解析

杉野 圭史 仲村 泰彦 伊藤 貴文
一色 琢磨 坂本 晋 本間 栄*

【目的】 両側上葉を中心に気腫 (low attenuation area% > 25%), 下葉に慢性線維化型間質性肺炎を合併した症例を combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) とし, 臨床的特徴および予後因子を明らかにする.

【対象および方法】 2003年4月から2012年3月までの間で当科に受診したCPFE患者57例, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)患者64例を対象とした. さらに胸部HRCT上, definite usual interstitial pneumonia (UIP)およびpossible UIPをUIP群 (n = 46), inconsistent with UIPをnon-UIP群 (n = 11)に分類した. 臨床的特徴を3群間で比較検討し, CPFEの予後因子に関してCox比例ハザードを用いて検討した.

【結果】 CPFE/UIP, CPFE/non-UIP, IPFにおける当科診断時からの肺癌合併および急性増悪の頻度はそれぞれ10.4%/10.9%, 0%/27.3%, 6.3%/35.9%であった. CPFE/UIPにおける診断後の予後は, CPFE/non-UIPおよびIPFに比べて有意に不良であった ($P = 0.0224$). 次にCPFEの予後不良因子を検討する目的でCox比例ハザード多変量解析を行ったところ, UIP patternを有すること, composite physiological index (CPI)高値が有意な予後不良因子であった. さらにC-statisticでは, CPIの閾値45が最も予後を反映した (AUC 0.792, 95% CI; 0.664-0.879). CPFE/UIP + CPI \geq 45の症例がCPFE/UIP + CPI < 45, CPFE/non-UIP + CPI \geq 45, CPFE/non-UIP + CPI < 45に比べて有意に予後不良であった.

【結論】 CPI高値のCPFE/UIPは, 極めて予後不良である.

索引用語:

気腫合併肺線維症, 特発性肺線維症, 肺気腫, 急性増悪, UIP, CPI

Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Idiopathic pulmonary fibrosis, Pulmonary emphysema, Acute exacerbation, Usual interstitial pneumonia, Composite physiological index

緒 言

2005年にCottinら¹⁾が画像診断的にcombined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)という概念を提唱したのを契機にその存在が注目されるようになった。しかしながら、胸部high-resolution computed tomography (HRCT)におけるこの定義に曖昧さがあり、客観性に欠ける点が最大の問題点となっている。実際に個々の症例においては、種々な病型の肺気腫および肺線維症が混在し、両者の分布や割合もそれぞれ異なることから、CPFEといっても単純に捉えることはできず、多種多様な特徴を兼ね備えた疾患群として理解でき、その中から共通した特徴を見出すことが今後の重要な課題と考えられる。

そこで今回、CPFE患者をusual interstitial pneumonia (UIP) patternおよびnon-UIP patternに大別し、臨床的特徴および予後不良因子を検討した。

対象および方法

2003年4月から2012年3月までに当科に受診したCPFE患者57例(CPFE/UIP: CPFE/non-UIP = 46例: 11例)と同時期に受診した気腫非合併IPF (IPF alone)患者64例を対象に、臨床的特徴および予後を比較し、さらにCPFE患者全体の予後不良因子を検討した。気腫の診断は、HRCT上、壁のない、あるいは1mm未満の壁厚を有する低吸収領域が、上葉を中心に散在性に25%以上分布するものと定義した。IPFの診断は、IPFの診断は、American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association(ATS/ERS/JRS/ALAT)のinternational consensus statement²⁾に準じた。また、UIP patternはdefinite UIPおよびpossible UIP、non-UIP patternはinconsistent with UIPとそれぞれ定義した。CPFEは両側上葉を中心に25%を越える気腫性変化を認め、一方、両側下葉を中心に肺線維症を伴うものと定義した。急性増悪の診断は、Collardら³⁾の診断基準に準じた。画像所見の評価は、線維化スコア⁴⁾、気腫スコア⁵⁾を数値化し検討した。また判定は放射線科医1人、呼吸器内科医2人の同意によった。呼吸機能検査はCHEST社製のChestac-33を使用し、拡散能は1回呼吸法で測定した。推定収縮期肺動脈圧 (estimated systolic pulmonary

arterial pressure; esPAP)の測定は、安静時の室内気吸入下で経胸壁心臓超音波を用いて行った。また、composite physiologic index (CPI) は、 $\{91 - (0.65 \times \% \text{predicted DLco}) - (0.53 \times \% \text{pred FVC}) + (0.34 \times \% \text{pred FEV}_{1.0})\}$ により算出した⁶⁾。

統計学的解析として、2群間の比較には、Wilcoxon rank sum検定およびカイ2乗検定を用い、予後因子解析には、Cox比例ハザード回帰分析を用いた。また、予後予測因子の解析におけるCPIの最適カットオフ値については、ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を作成することにより求めた。生存率はKaplan-Meier法で算出し、その有意差検定にはlog rank testを用いた。成績は平均値±標準偏差で示し、有意差水準を5%未満とした。なお統計解析ソフトはJMP (version 10.0.0, SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した。

結 果

1. CPFE/UIP vs. CPFE/non-UIP

患者背景では、年齢、性別、喫煙歴、smoking index、呼吸機能検査所見、血清マーカー、安静時esPAP値に差は見られなかった。一方、画像所見では、線維化スコア (12.3 ± 4.6 vs. 8.5 ± 3.8 , $P = 0.013$) がCPFE/non-UIP群に比べてCPFE/UIP群で有意に高かったが、気腫スコアに差は認められなかった (Table 1, 2)。

2. CPFE/UIP, CPFE/non-UIP vs. IPF alone

喫煙歴、smoking index、modified Medical Research Council scoreは、IPF alone群に比べてCPFE/UIP群で有意に高かった。急性増悪の頻度は観察から5年の時点で、CPFE/UIP群に比べてIPF alone群で有意に高かった (10.9% vs. 34.4% , $P = 0.005$)。% FVC値はIPF alone群に比べてCPFE/UIP群、CPFE/non-UIP群で有意に高かったが、% FEV₁/FVC値、% DLco/VA値は有意に低かった。さらにCPI値はCPFE/UIP群はIPF alone群に比べて有意に高かった。線維化スコアはIPF alone群に比べてCPFE/UIP群、CPFE/non-UIP群で有意に低値であった。

3. 予後および予後不良因子

診断後の予後は、他群に比べてCPFE/UIP群で有

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

Variable	CPFE/UIP	CPFE/non-UIP	<i>P</i> value [‡]	IPF alone	<i>P</i> value [‡]	<i>P</i> value [‡]
Patients n	46	11		64		
Age, yrs	72.9 ± 6.7	72.0 ± 7.3	0.671	73.6 ± 6.8	0.631	0.477
Sex, male/female	41/5	10/1	0.885	48/16	0.063	0.244
Smoking history, Current/Ever/Never	14/31/1	1/10/0	0.293	8/41/15	0.002	0.160
Smoking index [#]	1156 ± 688	1229 ± 899	0.766	648 ± 598	< 0.0001	< 0.0001
mMRC score, 0/II/III/IV	9/4/20/9/4	3/3/2/3/0	0.340	8/28/18/8/2	0.003	0.392
Long-term oxygen therapy (%)	8 (17.4)	3 (27.3)	0.477	5 (7.8)	0.114	0.053
Acute exacerbation (%)	5 (10.9)	3 (27.3)	0.159	23 (35.9)	0.003	0.577
Primary lung cancer (%)	5 (10.9)	0 (0)	0.252	4 (6.3)	0.383	0.394

[#]Smoking index; number of cigarettes consumed per day multiplied by years of smoking.

[‡]: CPFE/UIP vs. CPFE/non-UIP, [‡]: CPFE/UIP vs. IPF alone, [‡]: CPFE/non-UIP vs. IPF alone

Data are presented as mean ± SD. CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema, UIP: usual interstitial pneumonia, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, mMRC: modified Medical Research Council

Table 2. Comparison of pulmonary function tests, serum markers, esPAP, and radiologic scores among patients with CPFE/UIP, CPFE/non-UIP, and IPF alone

Variable	CPFE/UIP (n = 46)	CPFE/non-UIP (n = 11)	<i>P</i> value [‡]	IPF alone (n = 64)	<i>P</i> value [‡]	<i>P</i> value [‡]
FVC % predicted	88.6 ± 22.2	89.2 ± 23.9	0.945	74.0 ± 18.6	0.0004	0.019
FEV ₁ /FVC, %	77.3 ± 10.2	79.9 ± 9.1	0.454	88.6 ± 22.2	< 0.0001	0.018
FEV ₁ % predicted	98.2 ± 21.5	103.7 ± 36.5	0.521	91.1 ± 20.9	0.087	0.107
DLco % predicted	52.6 ± 17.5	56.4 ± 16.3	0.507	52.8 ± 18.3	0.947	0.535
DLco/VA, %	54.6 ± 13.9	57.7 ± 19.9	0.558	70.3 ± 18.1	< 0.0001	0.043
CPI	43.1 ± 15.9	42.3 ± 14.0	0.879	50.2 ± 14.9	0.022	0.106
KL-6, U/ml	955 ± 646	1368 ± 636	0.061	1097 ± 613	0.243	0.182
SP-D, ng/ml	192 ± 133	260 ± 158	0.150	248 ± 155	0.051	0.816
esPAP, mmHg	32.1 ± 10.9	33.5 ± 11.6	0.711	31.1 ± 8.9	0.608	0.440
Fibrosis score	12.3 ± 4.6	8.5 ± 3.8	0.013	16.7 ± 2.8	< 0.0001	< 0.0001
Emphysema score	22.1 ± 9.8	23.2 ± 8.4	0.745	5.5 ± 1.6	< 0.0001	< 0.0001

Data are presented as mean ± SD.

[‡]: CPFE/UIP vs. CPFE/non-UIP, [‡]: CPFE/UIP vs. IPF alone, [‡]: CPFE/non-UIP vs. IPF alone

CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema, UIP: usual interstitial pneumonia, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, FVC; forced vital capacity, FEV₁; forced expiratory volume in 1 s, DLco; diffusing capacity for carbon monoxide, DLco/VA; diffusing capacity divided by the alveolar volume, CPI: composite physiologic index, KL-6: Kreb von den Lungen-6, SP-D: surfactant protein D, esPAP: estimated systolic pulmonary arterial pressure

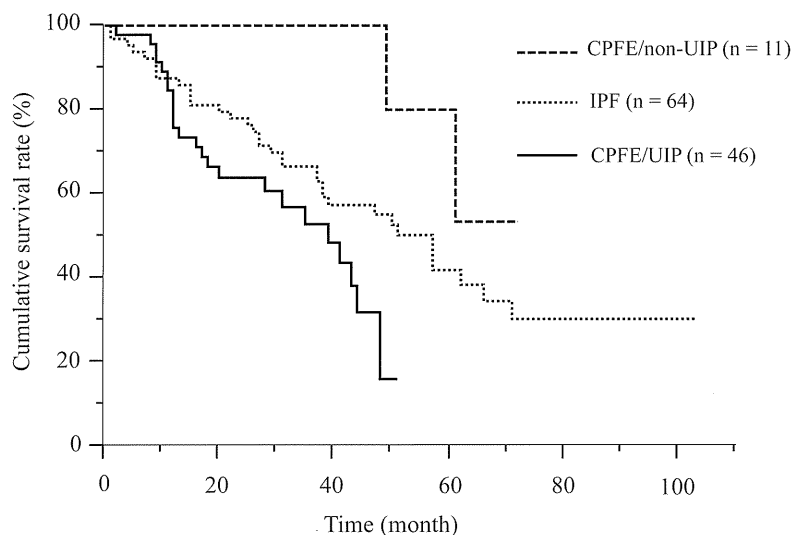


Figure 1: The Kaplan-Meier survival curve in the patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), combined pulmonary fibrosis and emphysema/usual interstitial pneumonia (CPFE/UIP), and CPFE/non-UIP. Survival time was significantly shorter in those with CPFE/UIP than in those with CPFE/non-UIP and IPF ($P = 0.012$).

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for prognostic factors

Variable	AUC	95% CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	<i>P</i> value
CPI < 30	0.646	0.538-0.740	91.7	37.5	51.6	86.1	0.022
CPI < 35	0.729	0.602-0.828	83.3	62.5	61.8	83.7	0.001
CPI < 40	0.776	0.648-0.867	83.3	71.9	68.3	85.6	0.0002
<u>CPI < 45</u>	<u>0.792</u>	<u>0.664-0.879</u>	<u>83.3</u>	<u>75.0</u>	<u>70.8</u>	<u>86.1</u>	<u>≤ 0.0001</u>
CPI < 50	0.750	0.619-0.847	62.5	87.5	78.4	76.2	0.0003
CPI < 55	0.714	0.597-0.807	45.8	96.9	91.5	71.1	0.003
CPI < 60	0.630	0.528-0.722	29.2	96.9	87.3	65.3	0.022
CPI < 65	0.568	0.485-0.647	16.7	96.9	79.7	61.5	0.114
CPI < 70	0.547	0.472-0.619	12.5	96.9	74.6	60.4	0.211

Data of sensitivity, specificity, PPV, and NPV expressed as percentages, AUC: area under curve, CI: confidence interval, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, CPI: composite physiologic index

意に不良であった ($P = 0.012$) (Figure 1). CPFEの予後不良因子を明らかにするためCox比例ハザード回帰分析を行ったところ、単変量解析で蜂巢肺の存在, UIP pattern, esPAP値およびCPI値の上昇, % FVC値および% DLco値の低下が有意な予後不良因子であった。次に多変量解析を行ったところ, UIP pattern (HR 14.648, 95% CI 1.964 - 154.909, $P =$

0.008), CPI値の上昇 (HR 1.495, 95% CI 1.273 - 1.783, $P = 0.024$) が有意な予後不良因子となった。そこで予後に最も影響を与えるCPIの至適カットオフ値 (CPI値範囲 ; 30-70)を求めるためC-staticsを行ったところ, 45 (AUC; 0.792, 95% CI; 0.664-0.879)と算出された (Table 3). CPFE/UIP + CPI ≥ 45の症例は, 他群 (CPFE/UIP + CPI < 45, CPFE/non-UIP + CPI ≥ 45,

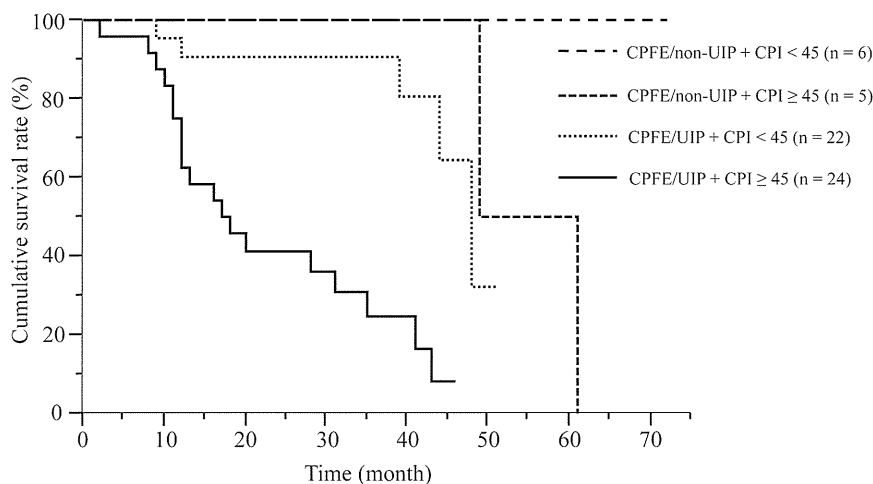


Figure 2: The Kaplan-Meier survival curve in subgroups of combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE); CPFE/usual interstitial pneumonia (UIP) with high-CPI (composite physiologic index) (CPI \geq 45), CPFE/UIP with low-CPI (CPI < 45), CPFE/non-UIP with high-CPI, and CPFE/non-UIP with low-CPI. Survival in CPFE/UIP with high-CPI was significantly worse than that in the other 3 subgroups ($P < 0.0001$).

Table 4. Comparison of baseline patient characteristics between high-CPI group versus low-CPI group

	CPI \geq 45 (n = 29)	CPI < 45 (n = 28)	P value
Age, yrs	73.9 \pm 7.2	71.6 \pm 6.2	0.213
Sex, male/female	24/5	27/1	0.093
Smoking history, Current/Ever/Never	5/23/1	10/18/0	0.196
mMRC score, 0/I/II/III/IV	1/3/15/7/3	9/4/8/5/2	0.057
<u>FVC % predicted</u>	<u>74.3 \pm 17.7</u>	<u>103.7 \pm 15.9</u>	<u>\leq 0.0001</u>
<u>FEV₁/FVC, %</u>	<u>82.8 \pm 9.0</u>	<u>73.1 \pm 8.4</u>	<u>0.0001</u>
<u>FEV₁ % predicted</u>	<u>89.9 \pm 20.2</u>	<u>103.8 \pm 20.0</u>	<u>0.011</u>
<u>DLco % predicted</u>	<u>43.0 \pm 10.9</u>	<u>64.6 \pm 13.8</u>	<u>\leq 0.0001</u>
<u>DLco/VA, %</u>	<u>48.0 \pm 10.4</u>	<u>61.3 \pm 16.0</u>	<u>0.001</u>
<u>KL-6, U/ml</u>	<u>1259 \pm 679</u>	<u>802 \pm 559</u>	<u>0.008</u>
SP-D, ng/ml	238 \pm 158	172 \pm 111	0.072
<u>esPAP, mmHg</u>	<u>36.7 \pm 11.1</u>	<u>27.8 \pm 9.0</u>	<u>0.002</u>
<u>Fibrosis score</u>	<u>13.2 \pm 4.7</u>	<u>9.9 \pm 4.1</u>	<u>0.007</u>
<u>Emphysema score</u>	<u>25.2 \pm 10.6</u>	<u>19.3 \pm 7.2</u>	<u>0.018</u>
Honeycombing (%)	19 (65.5)	15 (53.6)	0.358
UIP pattern (%)	24 (82.8)	22 (78.6)	0.689

Data are presented as mean \pm SD.

CPI: composite physiologic index, mMRC; modified Medical Research Council, FVC; forced vital capacity, FEV₁; forced expiratory volume in 1 s, DLco; diffusing capacity for carbon monoxide, DLco/VA; diffusing capacity divided by the alveolar volume, KL-6: Krebs von den Lungen-6, SP-D: surfactant protein D, esPAP: estimated systolic pulmonary arterial pressure, UIP: usual interstitial pneumonia

CPFE/non-UIP + CPI < 45) に比べて最も予後不良であった (Figure 2).

4. CPFE/high-CPI vs. CPFE/low-CPI

年齢, 性別, 喫煙歴, 蜂巣肺ならびに UIP pattern の存在に両群間で差は認められなかった. % FVC値,

% FEV₁値, % DLco値ならびに % DLco/VA値において, CPFE/high-CPI群はCPFE/low-CPI群に比べて有意に低値であった. 一方, % FEV₁/FVC値, 血清 KL-6値, esPAP値, 線維化スコアならびに気腫スコアはCPFE/high-CPI患者で有意に高値であった (Table 4).

5. 死因

最多の死因は、CPFE/UIP群で肺感染症(23例中7例, 29.2%), CPFE/non-UIP群で右心不全(2例中2例, 100%), IPF群で急性増悪(35例中15例, 42.9%)であった。特に急性増悪による死亡率はCPFE/UIP群に比べてIPF alone群で有意に高かった($P = 0.034$)。

考 察

Cottinら¹⁾が画像学的に提唱したCPFEは、本邦ではすでに特発性間質性肺炎慢性型B群としてその概念が記載されていた⁷⁾。しかしながら、現在もなお一定の診断基準はなく、その病態機序も明らかではない。

最近我々は、IPF alone群と上葉優位に肺全体の約10%以上に気腫を認めるIPF患者をCPFE群とし、両群を比較検討したところ、IPF alone群に比べてCPFE群の方が有意に予後不良であり、特に傍隔壁型肺気腫にesPAP ≥ 30.4 mmHgを合併した群が最も予後不良であったことを報告した⁸⁾。同様の検討がこれまでに多く報告され^{1) 5) 9-11)}、予後の相違点やいくつかの予後不良因子が指摘されているが、CPFE患者を画像上、UIP patternおよびnon-UIP patternに大別し、臨床像ならびに予後について検討した報告はない。さらに本検討ではIPF alone群との比較も行ったところ、CPFE/UIP群はIPF alone群に比べて急性増悪の頻度が有意に低く、死因としての割合も低かった。さらに、CPFE/UIP群はCPFE/non-UIP群およびIPF alone群に比べて有意に予後不良であった。これらのことから、IPF単独の病態とは明らかに異なるものと考えられる。次にCPFE患者の予後不良因子を検討したところ、UIP patternおよびCPI ≥ 45 が挙げられた。CPI ≥ 45 を呈するCPFE患者の臨床的特徴はesPAPの上昇、% DLcoの低下を伴った進行した肺気腫および肺線維症を有するものであった。

Wellsら⁵⁾によって提唱されたCPIは、IPFや気腫を伴うIPF患者以外にnonspecific interstitial pneumonia (NSIP)¹²⁾においても予後を予測する有用な指標であると報告されている。一方で、Schmidtら¹³⁾は、中等度から高度の気腫を伴ったIPF患者において、CPIは長期的変化としての予後予測因子としては有用ではなく、FEV₁の変化量が最も鋭敏な指標であっ

たと報告している。この点に関しては、前向き試験を含め今後ともさらなる検討が必要である。

診断上の問題点として、possible UIPの中には、fibrotic NSIP、慢性過敏性肺炎ならびに喫煙関連間質性肺疾患などの疾患が含まれていると考えられる。また、病理組織学的にUIPと診断された患者の中には、画像上、inconsistent with UIPと判断される症例も存在する。したがって、より正確な診断を行うためには、各専門医師によるmultidisciplinary discussionが必要であるが、必ずしもすべての施設で行えることではない。このように幾つかの問題が存在するものの、本検討ではCPFE/UIP群はCPFE/non-UIP群に比べて明らかに予後不良であったことから、実臨床において簡便かつ有用な分類であると思われる。さらに重要な点は、CPFE/UIP患者のうち、high-CPIを有する症例は極めて予後不良であり、酸素療法やステロイド、免疫抑制剤ならびに抗線維化剤などによる多剤併用薬物療法などの積極的な包括的治療を導入するべきと考える。

謝辞：胸部画像診断に関して貴重な助言を賜りました公益財団法人結核予防会複十字病院放射線科の黒崎敦子博士に深謝致します。

文 献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
- 2) 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.
- 3) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 636-43.
- 4) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 433-9.