

図1 日本人に高頻度で薬剤性肺障害が見られる疾患

薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子は多数あると想定されるが、その中でも特に強く関与する遺伝因子を1つ想定する(下戸におけるALDH2のように)と、民族差を説明しやすい。その遺伝因子が過去の日本で生じたと仮定すると、日本は島国であるため、日本でのみ高率に見られる疾患が生じる。肺の防御力を弱める遺伝因子なら、薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪等の共通の原因にもなりうるだろう。

この考察を支持するものとして、集団の中で良く見られる疾患でも、一人の先祖から生じ集団内に広がった遺伝因子が関与しているという「common disease-common variant-common origin 仮説」がある。呼吸器ではα1アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症がこの仮説に当てはまる。近年、この仮説は広く多因子疾患に当てはまることが分かって来た。現在施行されている疾患遺伝子解析の多くは、この仮説に基づいて開発された全ゲノム関連解析(genome-wide association study:GWAS)を用いて行なわれている。呼吸器でも「ドイツのサルコイドーシスに関与する遺伝子(Hoffman et al. Nat Genet 40:1103, 2008)」「ヨーロッパの肺癌に関与する異常ニコチン受容体遺伝子(Thorgeirsson et al. Nature 452:638, 2008)」が見つかった。

萩原は、肺胞微石症責任遺伝子の同定(Huqun et al. Am J Respir Crit Care Med 175:263, 2007)以来、疾患遺伝子解析を行っている。その過程で、効率的な疾患遺伝子解析手法であるホモ接合ハプロタイプ法を開発(Miyazawa et al. Am J Hum Genet 80:1090, 2007)し、さらに発展型である「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」を開発した(文部科学省特定領域研究「ゲノム」合同班会議発表)。

本研究では、(1)薬剤性肺障害に関与する遺伝因子が「common disease-common variant-common origin 仮説」に従い日本人に広がった、(2)特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子も「common disease-common variant-common origin 仮説」に従い日本人に広がった、という作業仮説のもと、両者が同一である可能性、異なる可能性を共に考慮に入れながら、「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」、さらに最近可能になった「エクソーム解析」などの解析手法により、両者の遺伝因子を特定する。両者の遺伝因子が同一か否か、比較対照しながら平行して研究する。

研究方法

現在行なわれている全ゲノム関連解析を中心とする遺伝因子解明手法は、診断の確実な症例を多数集積することを前提としている。しかしながら、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害を、類似の病態を有する非特異的肺線維症急性増悪、急性心不全、重症肺炎などと明確に分類することは必ずしも容易ではない。症例を集積するとともに、(1)びまん性肺疾患調査研究班で毎年精密化される疾患概念を取り入れ、集積症例の臨床診断を常に見直しながらか解析対象患者集団を絞り込む、(2)類縁病態患者が混入する可能性を考慮に入れた遺伝解析手法を使用する、という2点を満足した研究でなければ遺伝因子の解明は覚束ない。本部会では(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNAを収集する、(2)少数例、高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する、の2つを柱として研究を進めている。

倫理面への配慮

参加各施設で倫理審査を受け、承認された施設でのみ研究を施行している。検体取得時、研究計画書に沿い、患者または患者家族などの代諾者から同意を取得して検体を採取している。

結 果

(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNA収集する
2012年12月現在、特発性肺線維症急性増悪、薬

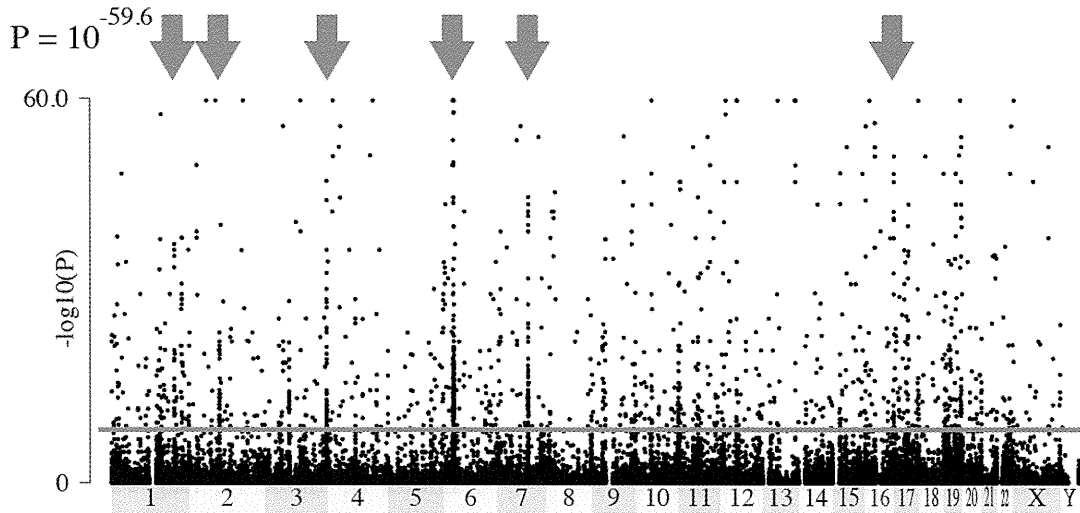


図2 gefitinib, erlotinib肺障害症例38例と一般日本人70例との比較

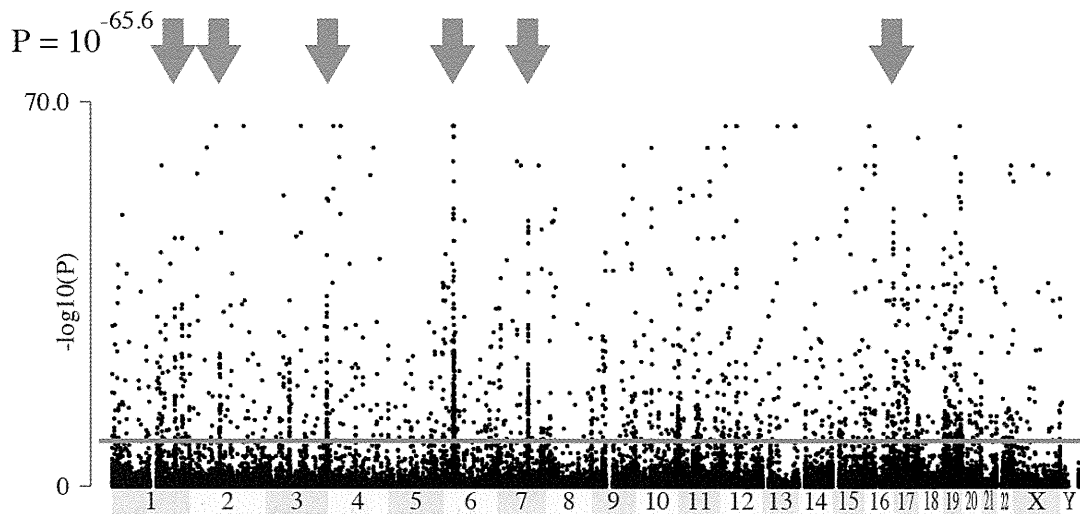


図3 特発性肺線維症症例45例と一般日本人70例との比較

剤性肺障害患者DNAを549例(収集中),うち画像,臨床情報の収集が279例(収集中)収集されている。画像収集症例のうち,特に診断が確実であるケースをコア症例と命名している。現在コア症例は183例,うち,特発性肺線維症急性増悪が65例,薬剤性肺障害が118例(gefitinib/erlotinib 36例, crizotinib 2例, MTX 11例, PTX 7例, Amiodarone 5例, 漢方5例, pemetrexed 5例, CPT-11 4例, gemcitabine 3例である。)

SNP6.0で解析が終了した症例は,特発性肺線維症 62例, gefitinib/erlotinib 薬剤性肺障害 32例, docetaxel肺障害 19例である。エクソーム解析が終了した症例は,特発性肺線維症 45例, gefitinib/

erlotinib/crizotinib 薬剤性肺障害 38例, docetaxel肺障害 15例である。

(2)エクソーム解析

エクソーム解析で得られた変異のうち,アミノ酸に変異を生じる変異に限り,関連解析で解析した。言わば,エクソーム解析によるGWAS(genome-wide association study)である。

gefitinib, erlotinib肺障害症例36例と一般日本人70例との比較を図2に,特発性肺線維症症例45例と一般日本人70例との比較を図3に示す。赤線はBonferroni補正後の有意水準で,通常の単変数比較

の $p=0.001$ に相当する。赤線より上は高度有意である。図中に赤矢印で示した部分に山状の有意点の集積がある。この部位の遺伝子は、疾患と有意な相関があると考えられる。注目すべきは、gefitinib/erlotinibと一般日本人、特発性肺線維症急性増悪と一般日本人の比較で極めて類似した図が得られることであり、両疾患の遺伝的原因が密接に関連していることを示唆している。

考 察

図2, 3で示したように、エクソーム解析により、極めて有望なデータが得られている。今後解析をすすめる、特発性肺線維症急性増悪、および、日本人の薬剤性肺障害の原因になっている遺伝子の解明を進めていきたい。

結 論

エクソーム解析により、特発性肺線維症急性増悪、gefitinib/erlotinib肺障害に関連する遺伝子が共通していることが示唆された。

健康危険情報

特になし。

研究発表

論文発表

- 1) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1394-400.
- 2) Ishihara Y, Hagiwara K, Zen K, Huqun, Hosokawa Y, Natsuhara A. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with an intragenetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. *Thorax*. 2009 Apr;64(4):365-7.
- 3) Kikuchi S, Kikuchi I, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Neutrophilic inflammation and CXC chemokines in patients with refractory asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149 Suppl 1:87-93.
- 4) Mori M, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil superoxide anion generation induced by adhesion molecules and leukotriene D4. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149 Suppl 1:31-8.
- 5) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2009 Jul 1;15(13):4493-8.
- 6) Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):486-90.
- 7) Yokoyama T, Koyama N, Kodama K, Hagiwara K, Kanazawa M. F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for relapsing polychondritis as a diagnostic approach and evaluation of disease activity. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
- 8) Hagiwara K, Johkoh T, Tachibana T. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. In: Panos R, Trapnell B, McCormack F, editors. *Molecular Basis of Lung Disease, Insights from Rare Lung Disorders*: Humana Press; 2010.
- 9) Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, Hagiwara K. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics*. 2010;11 Suppl 7:S5.
- 10) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa

- T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- 11) Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2010 May 13;465(7295):223-6.
- 12) Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohtake A, Hagiwara K, Kanazawa M. Ehlers-Danlos syndrome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the COL3A1 gene. *Intern Med.* 2010;49(16):1797-800.
- 13) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:41-6.
- 14) Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, Okinaga S, Nagashima M, Oizumi S, Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer.* 2010 Feb 1;126(3):651-5.
- 15) Yamaguchi T, Soma T, Takaku Y, Nakagome K, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Salbutamol modulates the balance of Th1 and Th2 cytokines by mononuclear cells from allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:32-40.
- 16) Brehm JM, Hagiwara K, Tesfaigzi Y, Bruse S, Mariani TJ, Bhattacharya S, Boutaoui N, Ziniti JP, Soto-Quiros ME, Avila L, Cho MH, Himes B, Litonjua AA, Jacobson F, Bakke P, Gulsvik A, Anderson WH, Lomas DA, Forno E, Datta S, Silverman EK, Celedon JC. Identification of FGF7 as a novel susceptibility locus for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011 Dec;66(12):1085-90.
- 17) Hagiwara K, Morino H, Shiihara J, Tanaka T, Miyazawa H, Suzuki T, Kohda M, Okazaki Y, Seyama K, Kawakami H. Homozygosity mapping on homozygosity haplotype analysis to detect recessive disease-causing genes from a small number of unrelated, outbred patients. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e25059.
- 18) Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M. Tuberculosis screening programme using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. *J Hosp Infect.* 2011 Mar;77(3):257-62.
- 19) Hirama T, Yamaguchi T, Miyazawa H, Tanaka T, Hashikita G, Kishi E, Tachi Y, Takahashi S, Kodama K, Egashira H, Yokote A, Kobayashi K, Nagata M, Ishii T, Nemoto M, Tanaka M, Fukunaga K, Morita S, Kanazawa M, Hagiwara K. Prediction of the Pathogens That Are the Cause of Pneumonia by the Battlefield Hypothesis. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24474:1-11.
- 20) Nakagome K, Imamura M, Okada H, Kawahata K, Inoue T, Hashimoto K, Harada H, Higashi T, Takagi R, Nakano K, Hagiwara K, Kanazawa M, Dohi M, Nagata M, Matsushita S. Dopamine d1-like receptor antagonist attenuates th17-mediated immune response and ovalbumin antigen-induced neutrophilic airway inflammation. *J Immunol.* 2011 May 15;186(10):5975-82.
- 21) Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-Dose Gefitinib Treatment for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Thorac Oncol.* 2011 Aug;6(8):1413-7.
- 22) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. IFN-gamma-inducible protein of 10 kDa upregulates the effector functions of eosinophils through beta(2) integrin and CXCR3. *Respir Res.* 2011;12:138.
- 23) Goto K, Satouchi M, Ishii G, Nishio K, Hagiwara K, Mitsudomi T, Whiteley J, Donald E, McCormack R, Todo T. An evaluation study of EGFR mutation tests utilized for non-small-cell lung cancer in the diagnostic

- setting. *Ann Oncol.* 2012 Jul 9.
- 24) Huqun, Ishikawa R, Zhang J, Miyazawa H, Goto Y, Shimizu Y, Hagiwara K, Koyama N. Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1599-606.
- 25) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2012 Sep 11.
- 26) Ishii T, Hagiwara K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Association Between Genetic Variations In Surfactant Protein D and Emphysema, Interstitial Pneumonia, and Lung Cancer in a Japanese Population. *COPD.* 2012 Apr 18.
- 27) Ishii T, Hagiwara K, Kamio K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. *Eur J Hum Genet.* 2012 Feb;20(2):230-5.
- 28) Kim ST, Jung HY, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, Hagiwara K, Park KH, Shin SW, Kim JS, Kim YH. Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer? *Am J Clin Oncol.* 2012 Jan 10.
- 29) Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T. Quality of Life with Gefitinib in Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Quality of Life Analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist.* 2012;17(6):863-70.
- 30) Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, Hagiwara K, Mano H. A Prospective PCR-Based Screening for the EML4-ALK Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 Oct 15;18(20):5682-9.
- 31) Yamada N, Oizumi S, Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, Kobayashi K, Hagiwara K, Nishimura M. The Peptide nucleic Acid-locked nucleic Acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations in bronchoscopic cytological specimens of non-small cell lung cancer. *Oncology.* 2012;82(6):341-6.

知的財産権の出願・登録状況

特になし。

【平成24年度】

QOL・患者支援部会(井上義一)

QOL・患者支援部会： 活動報告(アンケート結果含)と今後の方向性

○井上義一(部会長)¹⁾、小倉高志²⁾、杉山幸比古³⁾、びまん性肺疾患に関する調査研究班

¹⁾国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、呼吸不全・難治性肺疾患研究部、

²⁾神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科、³⁾自治医科大学呼吸器内科

難病克服のための研究活動の一環として間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行い患者、家族等のQOLの向上を目指す。平成25年度末までに、(1)勉強会の開催、(2)一般用小冊子作成、(3)患者会設立支援を行う。平成24年の滑動は7月7日、大阪にて第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会を開催した。合計212名参加した。参加者にアンケート調査を実施した。その結果、患者のうち、特発性間質性肺炎患者が53%を占め、膠原病肺、そのほかの肺線維症、間質性肺炎の患者様も参加された。多くの患者が患者会の設立を望んでいた。今後、関西と関東で年1回、交互に勉強会を開催する。また患者会設立の準備をはじめ、患者用小冊子の作成を行う予定である。

A. 研究目的

難病克服のための研究活動の一環として間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行い患者、家族等のQOLの向上を目指す。平成25年度末までに、(1)勉強会開催、(2)一般用小冊子作成(Q&A集含む)、(3)患者会設立支援を行う。

B. 研究方法

(1) 患者、家族が医療関係者とともに参加し一緒に病気の勉強をする、勉強会の開催：関西と関東で年1回、交互に勉強会を開催する。第1回勉強会は平成24年度大阪で開催した(図1)。参加者に勉強会の内容、患者会の希望についてアンケート調査を実施した。

【第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会】

(The 1st IP/PF meeting 2012)

日時；平成24年7月7日 13:00～17:00

場所；テイジンホール(大阪市中央区)、

参加費：無料

対象：患者(間質性肺炎、肺線維症：特に特発性間

質性肺炎)、家族、友人、支援者、医療関係者(医師、コメディカル)

参加人数：合計212名(患者様、ご家族等153名、医療関係者59名、記帳人数)

プログラム：

司会：近畿中央胸部疾患センター 井上義一

1) 13:00-13:10

開会の挨拶、厚生労働省のとりくみ：

自治医科大学呼吸器内科、びまん性肺疾患に関する調査研究班主任研究者 杉山幸比古



図1 第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会(平成24年7月7日)。



図2 第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会会場風景. 息苦しさ対策: 呼吸リハビリテーションと酸素療法の実際.

2) 13:10-13:40

原因不明の間質性肺炎/肺線維症: 特発性間質性肺炎:

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一

3) 13:40-14:10

様々な原因による間質性肺炎/肺線維症(膠原病, 環境, 職業等):

天理よろず相談所病院呼吸器内科 田口善夫

4) 14:10-14:40

間質性肺炎/肺線維症の包括的治療: 日常生活の注意点を含めて:

公立陶生病院呼吸器内科 谷口博之

5) 14:40-15:00休憩

司会: 自治医科大学呼吸器内科 坂東政司

6) 15:00-15:30

息苦しさ対策: 呼吸リハビリテーションと酸素療法の実際:

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
リハビリテーション科 光國若也

7) 15:30-16:00

患者と家族の支援体制: 患者会の役割と必要性:
J-LAMの会(リンパ脈管筋腫症患者会)患者(患者会役員)

8) 16:00-16:50

質問コーナー:

神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科 小倉高志

9) 16:50-17:00

閉会の挨拶:

参加者の住所(都道府県)

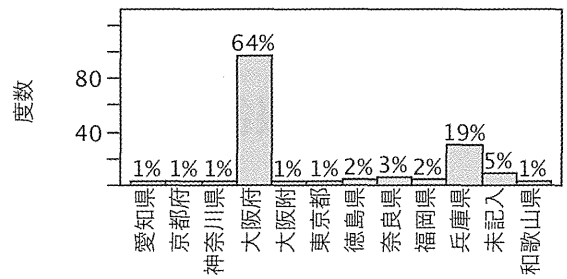


図3 参加者の都道府県別の住所.

参加者(アンケート回収者)の内訳

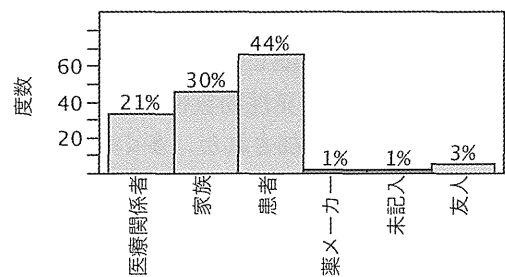


図4 参加者の内訳.

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一

(2)一般用小冊子作成(Q& A集含む): 準備を開始する.

(3)患者会設立支援: 準備を開始する.

(倫理面への配慮)勉強会の開催, 患者のアンケート調査の実施に関して個人情報保護に注意を払った.

C. 研究結果

(1)勉強会失跡者のアンケート調査の結果:

アンケート調査の結果は以下の通り.

1)参加者総数(名簿記載)212名, アンケート回収149名 回収率70.2%であった.

2)参加者の都道府県別の住所. 64%は大阪府の患者であった(図3).

参加者の44%は患者, 30%は家族であった(図4). 参加者された患者の年齢は比較的高齢であり, 男性が多かった(図5, 図6). 患者のうち, 特発性間質

参加者分類別年齢

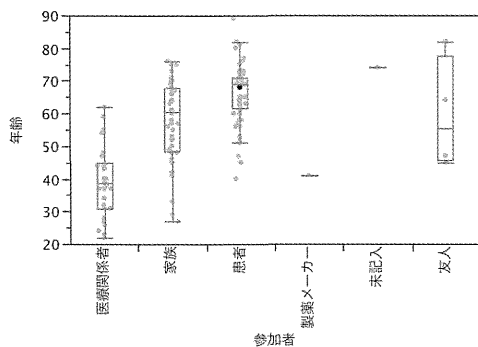


図5 参加者の年齢分布。

特定疾患の申請

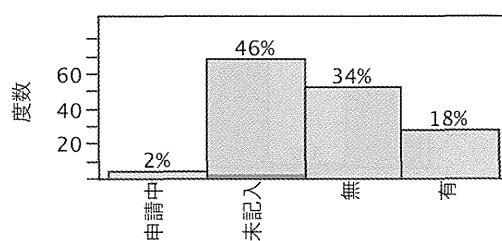


図7 参加者の特定疾患の申請状況。

参加者分類別性別

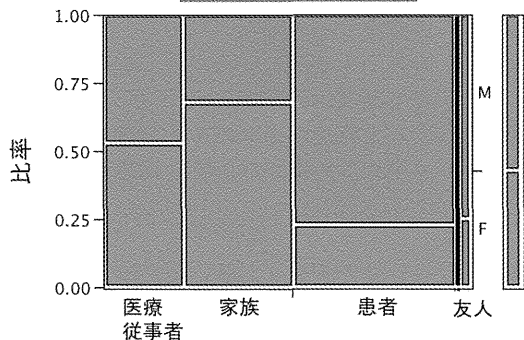


図6 参加者の分類別性別。

身体障害の有無

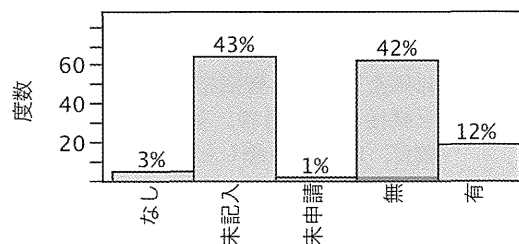


図8 身体障害の有無。

表1 患者、家族、友人の疾患別分類。

患者、家族、友人の疾患別分類

	特異性間質性肺炎	間質性肺炎	肺線維症	気腫合併肺線維症	膠原病	過敏性肺炎	肺胞蛋白症	未記入	合計
患者	35	15	4	1	7	1	1	2	66
家族	16	8	2	0	2	0	0	17	45
友人	0	0	0	0	2	0	0	2	4
合計	51	23	6	1	11	1	1	21	115

性肺炎患者が53%を占め、膠原病肺、そのほかの肺線維症、間質性肺炎の患者様も参加された(表1)。参加患者に特定疾患、身体障害申請の有無を質問したが未記入が多かった(図7, 8, 9)。多くの患者が患者会の設立を望んでいたが役員等での参加は希望していなかった(図10, 11)。

またアンケートの中に、厚生労働省、厚労科研研究班への要望があれば記載していただいた。37人

在宅酸素、NPPV等

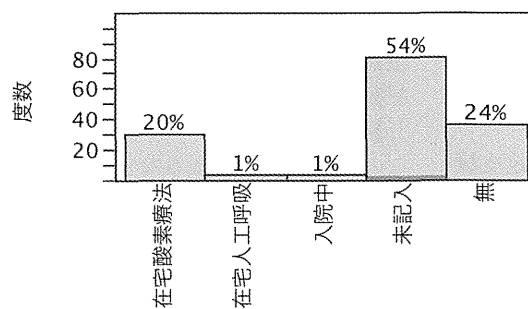


図9 参加患者在宅酸素療法、NPPVの有無。

の方が解答した。内容は表2に列挙する。難病認定に関する要望と治療開発に関する要望が殆どであった。

(2) 一般用小冊子作成(Q& A 集含む)：準備を開始する。

(3) 患者会設立支援：勉強会での集まりにより患者の意識が高まった。今後、患者の自主性を尊重しながら設立支援をする。

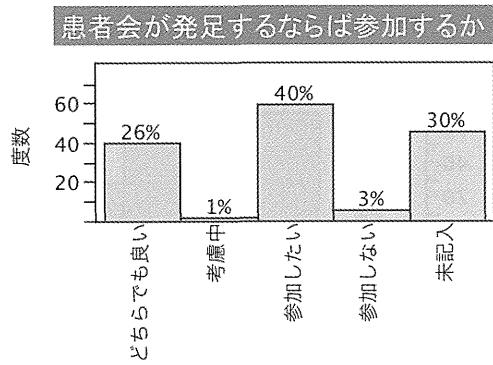


図10 患者会が発足するならば参加するか？

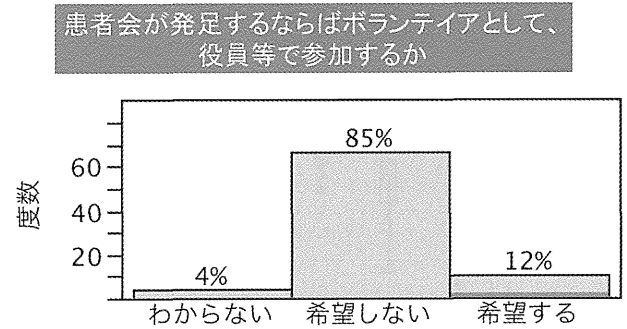


図11 患者会が発足するならばボランティアとして、役員等で参加するか？多くの患者は役員は希望しなかった。

表2 厚生労働省、厚労科研研究班への要望。

認定支援	肺病変先行例も難病指定してほしい	認定支援	支援や援助の申請の簡素化
認定支援	医療従事者の患者、家族への対応を改善、教育。以前予後悪しとくり返し受診の際に説明を受けました。	認定支援	重症度分類の緩和
	効果のある新薬の改善、承認、早急にお願いします。	認定支援	院外での薬は公費なのに、院内処方では公費ではないのか？
認定支援	特発性間質性肺炎は特定疾患に認定されているので間質性肺炎も認定してほしい。	認定支援	もっと特定疾患を増やしてほしい
認定支援	難治性の病気のために基準を低くして患者の行政からの支援がさらに強うと強く要望する。	認定支援	リウマチの薬が原因だと治療費をもっと安く
認定支援	健康保健適用範囲の拡大	治療開発	良い薬の開発をお願いしたい。
認定支援	重症度Ⅰ、Ⅱへの助成	治療開発	新規薬の開発
認定支援	呼吸機能障害、特定疾患の適用範囲の見直しを！	治療開発	治療薬の開発への研究予算の増額
認定支援	この病気が難病であるなら軽度の段階から薬代などを安価にするとかの措置をとって欲しい。	治療開発	患者会の援助、有効剤の認証を早くする。5～10年もかかると患者さんが亡くなるかも。
認定支援	特定疾患認定基準の改正＝範囲の拡大	治療開発	早期になおす薬をつくってほしい
認定支援	認定基準を明確に(難病)	治療開発	1日も早く治る薬をお願いします。
認定支援	特定疾患の対象者の是正【パーキンソン病などは軽症状でも対象なのに？是正してからの再分配が必要では？(医療費or 研修費)】	治療開発	だれにも使える薬を開発してほしい。
認定支援	肺生検を行うことも難しいと特発性ともいえないし、かといって原因も分からないまま治療をつづけている常置なので、CTで判断できるようになれば良いかと思う。膠原病先行性疑いがある場合、特発性との区別も難しく、膠原病が確実に分かるまでは特発性とならないのか？など思うこともあります。	治療開発	研究費用を増やしてほしい、早く新薬が開発されますように。
認定支援	特定疾患の認定をしてほしい(原因不明であるが肺生検できなかった)	治療開発	新薬を増やすよう取り組んでほしい。
認定支援	年金生活者なので薬代が高くなるのは困ります。	治療開発	ムコフィリン内服の承認というか国内使用ができる方法を考えてほしい。
認定支援	新重症度の規定が厳しすぎると思います。	治療開発	治療薬を早く、副作用の少ないもの。
		治療開発	原因の究明と副作用のない治療薬の開発、認可。
		治療開発	補助、助成、特効薬の開発
		治療開発	シェーングレンを治す薬を作ってください。間質性肺炎全部、難病に指定してください。
		治療開発	新薬の開発をもっと早く
		研究予算	臨床データ収集を多くするために厚労省の予算を増やしてほしい。
		研究予算	積極的な研究を望みます。
		透明性	内容の開示

D. 考察と結論

研究活動の一環として、第1回の間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行った。患者から多数の要望をいただき、患者会設立の機運は高まっている。患者の自主性を尊重しながら、これらの滑動を通して、患者、家族等のQOLの向上を目指す。今後、(1)H25年、関東地区で第2回の勉強会を開催する(H年7月13日(土)神奈川県民ホール(横浜市)(案))。 (2)一般用小冊子作成、(3)患者会設立支援を行う。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-24, 2013
- 2) Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A.

Tetraspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. *Am J Respir Crit Care Med*. 186(2):170-80, 2012

- 3) Jeffrey J. Swigris, Hye-Seung Lee, Marsha Cohen, Yoshikazu Inoue, Joel Moss, Lianne Singer, Lisa R. Young, Francis X. McCormack. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* (in press), 2012
- 4) Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]
- 5) Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y *. A Case of Combined Sarcoidosis and Usual Interstitial Pneumonia. *Internal Medicine* 51:1893-7,2012

2. 学会発表 省略

F. 知的財産権の出願登録状況

該当無し

【平成25年度】

画像部会(酒井文和)

牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討 (最終報告)

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

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

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

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

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

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

追加付則

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

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

2. 評価者による第1回読影実験

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

3. 評価者による第2回読影実験

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

4. データの解析・評価

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

評価者の判定とReference Standardの一致度を重

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

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

{倫理面への配慮}

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

C. 研究結果

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

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

評価者	第1回読影実験		第2回読影実験		評価者	第1回読影実験		第2回読影実験	
	κw	評価	κw	評価		κw	評価	κw	評価
A1	0.743	good	0.622	good	E1	0.481	moderate	0.598	moderate
A2	0.641	good	0.647	good	E2	0.198	poor	0.660	good
A3	0.578	moderate	0.715	good	E3	0.667	good	0.668	good
A4	0.736	good	0.728	good	E4	0.592	moderate	0.608	moderate
A5	0.515	moderate	0.662	good	E5	0.318	fair	0.719	good
A6	0.810	excellent	0.683	good	E6	0.403	fair	0.710	good
A7	0.802	good	0.769	good	E7	0.655	good	0.675	good
A8	0.783	good	0.836	excellent	E8	0.658	good	0.718	good
B1	0.541	moderate	0.694	good	F1	0.617	good	0.890	excellent
B2	0.219	fair	0.511	moderate	F2	0.544	moderate	0.627	good
B3	0.586	moderate	0.534	moderate	F3	0.580	moderate	0.711	good
B4	0.743	good	0.791	good	F4	0.601	moderate	0.642	good
B5	0.587	moderate	0.622	good	F5	0.764	good	0.708	good
B6	0.516	moderate	0.816	excellent	G1	0.670	good	0.778	good
B7	0.405	fair	0.667	good	G2	0.638	good	0.784	good
C1	0.330	fair	0.361	fair	G3	0.452	moderate	0.591	moderate
C2	0.058	poor	0.428	moderate	G4	0.789	good	0.794	good
C3	0.481	moderate	0.501	moderate	G5	0.380	fair	0.466	moderate
C4	0.482	moderate	0.541	moderate	H1	0.491	moderate	0.729	good
C5	0.608	moderate	0.736	good	H2	0.459	moderate	0.499	moderate
D1	0.232	fair	0.360	fair	H3	0.524	moderate	0.624	good
D2	0.125	poor	0.477	moderate	H4	0.426	moderate	0.446	moderate
D3	0.745	good	0.643	good	H5	0.423	moderate	0.536	moderate
D4	0.527	moderate	0.536	moderate	mean	0.536		0.639	
D5	0.588	moderate	0.595	moderate	median	0.561		0.654	

表1 評価者の判定と Reference Standard の一致度

A1～A8: びまん性肺疾患を専門とする日本の放射線科医

B1～B8: 日本の胸部放射線専門医

C1～C5: 胸部以外の日本の放射線専門医

D1～D5: 日本の放射線科レジデント

E1～E8: びまん性肺疾患を専門とする日本の呼吸器内科医

F1～F5: 北米の胸部放射線科医

G1～G5: 欧州の胸部放射線科医

E1～E5: 韓国の胸部放射線科医

亜急性経過の間質性肺疾患11例(広範なすりガラス影や浸潤影を背景としており, 急性間質性肺炎が想定される症例2例, 気管支血管束に沿った浸潤影や胸膜に併走する帯状陰影を認め, 多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎が想定される症例3例, 多発する斑状浸潤影を背景としており, 特発性器質化肺炎が想定される症例6例), 判定困難例6例(背景に間質性肺炎と気道病変ないし瘢痕が混在した気管支拡張4例, 蜂巣肺と区別が困難な気管支拡張2例).

Reference Standardとして, 非間質性肺病変の17例は低確信度例群, 判定困難例と特発性器質化肺炎の12例は中確信度例群, 特発性器質化肺炎を除く急性・亜急性経過の間質性肺疾患と慢性間質性肺炎の21例は高確信度例群に分類した.

2. 評価者の判定と Reference Standard の一致度

表1に各評価者の判定と Reference Standard の一致度を示す. 第1回よりも第2回読影実験で κw が高い値を示した評価者は41人(85%), 低い値を示した評価者は7人(15%)であった. 一致度別の評価者人数は, 第1回読影実験で, poor:3人, fair:5人, moderate:21人, good:17人, excellent:2人, 第2回読影実験で poor:0人, fair:2人, moderate:14人, good:29人, excellent:3人であった. 第1回と第2回読影実験における評価者全員分の κw の平均値並びに中央値は, いずれも後者で高い値を示した. t検定では, 信頼区間95%で第1回と第2回読影実験の間で κw に統計学的有意差を認めた($P < 0.001$).

症例	画像的特徴	症例別評価	
		第1回読影実験	第2回読影実験
	非間質性肺炎		
1	気道病変	agreed absence	agreed absence
2	気道病変	agreed absence	agreed absence
3	気道病変	agreed absence	agreed absence
4	気道病変	agreed absence	agreed absence
5	気道病変	agreed absence	agreed absence
6	気道病変	agreed absence	agreed absence
7	気道病変	agreed absence	agreed absence
8	気道病変	disagree	agreed absence
9	気道病変	disagree	agreed absence
10	気道病変	others	agreed absence
11	気道病変	others	agreed absence
12	瘢痕	disagree	agreed absence
13	瘢痕	disagree	agreed absence
14	瘢痕	disagree	others
15	肺気腫	agreed absence	agreed absence
16	肺気腫	agreed absence	agreed absence
17	肺気腫	agreed absence	agreed absence
18	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
19	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
20	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
21	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
22	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
23	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
24	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
25	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
26	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
27	慢性間質性肺炎	agreed presence	agreed presence
28	慢性間質性肺炎	others	agreed presence
29	慢性間質性肺炎	others	agreed presence
30	慢性間質性肺炎	others	disagree
31	慢性間質性肺炎	disagree	disagree
32	慢性間質性肺炎	disagree	disagree
33	慢性間質性肺炎	disagree	others
	急性・亜急性経過の間質性肺疾患		
34	急性間質性肺炎	disagree	disagree
35	急性間質性肺炎	disagree	others
36	多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎	agreed presence	others
37	多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎	disagree	disagree
38	多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎	disagree	disagree
39	特発性器質化肺炎	agreed absence	agreed absence
40	特発性器質化肺炎	agreed absence	disagree
41	特発性器質化肺炎	disagree	disagree
42	特発性器質化肺炎	disagree	others
43	特発性器質化肺炎	others	agreed absence
44	特発性器質化肺炎	others	disagree
	判定困難例		
45	蜂巣肺	disagree	disagree
46	蜂巣肺	disagree	disagree
47	混在	disagree	agreed absence
48	混在	disagree	disagree
49	混在	disagree	disagree
50	混在	others	disagree

表2 全例の画像的特徴と症例別評価

混在：間質性肺炎と気道病変ないし瘢痕の画像所見が混在した症例

agreed presence：共通して牽引性気管支拡張と認識した症例

agreed absence：共通して牽引性気管支拡張を否定した症例

disagree：判定が多様な症例

others：その他

3. 画像的特徴と症例別評価の関連

表2に全例の画像的特徴と症例別評価を示す。表3に画像的特徴と症例別評価の関連を示す。非間質性肺炎の症例17例中、共通して牽引性気管支拡張を否定した例は、第1回読影実験で過半数の10例

(58.8%)であったが、第2回読影実験では、気道病変と瘢痕が増えることによって、大多数の16例(94.1%)を占めるようになった。肺気腫は第1回、第2回読影実験ともに3例全てがこの症例別評価となった。

症例別評価	非間質性肺疾患 (n = 17)	慢性間質性肺炎 (n = 16)	急性・亜急性経過の間質性肺疾患 (n = 11)	判定困難例 (n = 6)	P value
第1回読影実験					
agreed presence	0 (0.0%)	10 (62.5%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	<0.001
agreed absence	10 (58.8%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	
disagree	5 (29.4%)	3 (18.8%)	6 (54.5%)	5 (83.3%)	
others	2 (11.8%)	3 (18.8%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	
第2回読影実験					
agreed presence	0 (0.0%)	12 (75.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<0.001
agreed absence	16 (94.1%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	
disagree	0 (0.0%)	3 (18.8%)	6 (54.5%)	5 (83.3%)	
others	1 (5.9%)	1 (6.3%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)	

P value: Fisher's exact test

表3 画像的特徴と症例別評価の関連

agreed presence : 共通して牽引性気管支拡張と認識した症例

agreed absence : 共通して牽引性気管支拡張を否定した症例

disagree : 判定が多様な症例

others : その他

第1回読影実験	Number	第2回読影実験		P value
		agreed	not agreed	
非間質性肺疾患	17			
agreed		10 (58.8%)	0 (0.0%)	0.031
not agreed		6 (35.3%)	1 (5.9%)	
慢性間質性肺炎	16			
agreed		10 (62.5%)	0 (0.0%)	0.5
not agreed		2 (12.5%)	4 (25.0%)	
急性・亜急性経過の間質性肺疾患	11			
agreed		1 (9.1%)	2 (18.2%)	0.999
not agreed		1 (9.1%)	7 (63.6%)	
判定困難例	6			
agreed		0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
not agreed		1 (16.7%)	5 (83.3%)	

P value: McNemar test (with binomial distribution).

-: 検定不可

表4 第1回と第2回読影実験の症例別評価の分布の関連

agreed : 共通認識の得られた症例 (共通して牽引性気管支拡張と認識した症例、共通して牽引性気管支拡張を否定した症例)

not agreed : 共通認識の得られない症例 (判定が多様な症例、その他)

慢性間質性肺炎の症例16例中、共通して牽引性気管支拡張と認識した症例は、第1回読影実験で10例(62.5%)、第2回読影実験で12例(75.0%)であり、いずれも過半数を占めた。

急性・亜急性経過の間質性肺疾患の症例11例中、判定が多様な症例は第1回、第2回読影実験ともに過半数の6例(54.5%)であった。急性間質性肺炎、多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎、特発性器質化肺のいずれにも判定が多様な症例が含まれていた。

判定困難例6例中、判定が多様な症例は第1回、第2回読影実験ともに過半数の5例(83.3%)であった。

Fisherの正確確率検定により、統計処理をした結果、第1回、第2回読影実験ともに、画像的特徴毎に症例別評価の分布に有意差を認めた(P<0.001)。

表4に画像的特徴別に第1回と第2回読影実験における症例別評価の関連を示す。McNemarの検定により統計処理した結果、非間質性肺病変を画像的特徴とする症例のみに、第1回と第2回読影実験の間で症例別評価の分布に有意差を認めた(P=0.031)。

D. 考 察

標準化を達成するには、様々な背景の医師が、牽

引性気管支拡張に対して共通認識を持つことが必要である。本研究の目的は牽引性気管支拡張のCT診断基準における標準化を目指すために、様々な専門分野、経験、地域に属する研究者を評価者として、牽引性気管支拡張に関する認識を調査する事にある。第一に Fleischner Society の用語集を判断基準とし、次いで付則項目を加えた判断基準により、牽引性気管支拡張に対する評価者の認識を調査した。

牽引性気管支拡張のCT上の画像所見は、Fleischner Society の用語集により、肺線維化に囲まれた不整な気管支の拡張であると簡潔に述べられている(7)。コアメンバーの共通認識として、牽引性気管支拡張をより厳密に判定するには、気道拡張を来す背景疾患を考慮する必要があると考えた。そのために付則に「牽引性気管支拡張は間質性肺炎や肺線維症に対して限定して用いる事、肺炎などの線維化の目立たない気腔内浸出病変、癒痕内部、気道病変による気管支拡張は除外する事」を明記した。従って、Reference Standardは、牽引性気管支拡張に関するコアメンバーの共通認識を反映し、背景疾患を考慮した判定となっている。

まずは、評価者が付則に従って背景疾患を考慮し、牽引性気管支拡張を判定したか調べるため、第1回と第2回読影実験における評価者の判定と Reference Standard の一致度を比較した。

第1回読影実験に比べて第2回読影実験において、評価者個別のκw値は過半数の41人(85%)で高い値を示した。κwの平均値並びに中央値は、いずれも第1回より第2回読影実験で高い値を示した。また、第1回読影実験に比べて第2回読影実験で、低い一致度の poor, fair, moderate の評価数は減り、高い一致度の good, excellent の評価数は増加した。したがって、第1回読影実験に比べて、第2回読影実験で、評価者の判定は Reference Standard に近い傾向があると判断して差し支えない。更に、第1回と第2回読影実験の間でκw値に統計学的有意差が認められた。以上から、第2回読影実験において、評価者は付則に従って、背景疾患をより考慮した判定を行っているものと推測される。

症例別に画像的特徴と評価者の認識の関連を解析するため、気道拡張に関連する背景肺の画像的特徴により、各症例を非間質性肺病変、慢性間質性肺炎、急性・亜急性経過の間質性肺疾患、判定困難例に分

類した。症例別評価は、評価者判定の平均値と標準偏差値から算定されており、個々の症例に対する評価者全員の判定の傾向を示している。画像的特徴毎に症例別評価の分布を調べ、背景疾患を考慮した際の牽引性気管支拡張に関する認識を調査した。

非間質性肺病変に分類した症例は、コアメンバーの間で、気管支拡張症、癒痕、肺気腫に伴う気道の拡張と判断した症例である。いずれの気道の拡張も、付則より牽引性気管支拡張からは除外しており、Reference Standardとして低確信度例群に分類した。これらの非間質性肺病変において、共通して牽引性気管支拡張を否定した症例が大多数を占めた。つまり、評価者は非間質性肺病変による気管支拡張を牽引性気管支拡張から除外して判定したと言える。更に、非間質性肺病変において、第1回よりも第2回読影実験において、有意にこの評価が増えており、評価者は付則に従って、背景疾患をより考慮した判定を行ったと言える。第1回よりも第2回判定で、評価者の判定と Reference Standard の一致度が有意に高くなったのも、評価者が背景疾患として非間質性肺病変を考慮した判定を行い、そこで見られる気道の拡張を牽引性気管支拡張から除外するように共通して認識した事が最も大きな要因と考える。

Reference Standardとして、画像的に網状影、蜂巢肺を背景とする間質性肺炎例は、既に進行した線維化を伴った病変として、慢性間質性肺炎に分類した。これは、牽引性気管支拡張の病理組織学的背景として Westcottらが提唱した終末的肺線維化(1)に相当する画像所見であり、Reference Standardとしては高確信度例群に分類される。これら慢性間質性肺炎を示す症例において、共通して牽引性気管支拡張と認識した症例が過半数を占めた。評価者は、慢性間質性肺炎における気管支拡張を牽引性気管支拡張と判断し、共通して認識したと言える。

画像的特徴から急性・亜急性経過の間質性肺疾患として分類した症例は、急性間質性肺炎、多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎、特発性器質化肺炎等である。これらの間質性肺炎は、網状影・蜂巢肺に乏しく、Westcottらが牽引性気管支拡張の背景として提唱した終末的肺線維化とは異なる。急性間質性肺炎は、CT上、気管支拡張と構造の歪みを伴った広範なすりガラス影や浸潤影を特徴とする(19, 27, 28)。この疾患における気管支拡張像は線維化を反

映しており、増殖期から線維化期のびまん性肺胞障害を病理組織学的背景としている(27)。多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎は、CT上、気管支血管束に沿った浸潤影や胸膜に併走する帯状陰影を特徴とする(29)。これらの症例で見られる気道拡張は、いずれも間質性肺炎に関連した所見であり、付則に従って牽引性気管支拡張と判断し、Reference Standardでは高確信度例群に分類した。特発性器質化肺炎は、CT上、片側ないしは両側肺の末梢域、あるいは気管支血管束に沿って多発する斑状の浸潤影、すりガラス影を特徴としており、網状影、蜂巣肺は来さない(30-32)。時に軽度の円柱状気管支拡張像を伴うことがある(31-33)。初期の器質化病変は肺胞腔内より始まり(33)、既存の構造が保たれ、組織の再構築もおきない(34)。そこで生じる気道の拡張を牽引性気管支拡張の範疇に入れるべきか、コアメンバーの間でも意見が別れ、Reference Standardとして、中確信度例群に分類した。これら急性・亜急性経過の間質性肺疾患では、症例別評価で、判定が多様な症例が過半数を占めた。つまり、評価者が急性・亜急性経過の間質性肺疾患における気道拡張の判定で、共通認識が得られなかったと言える。第1回と第2回読影実験の間で、症例別評価に統計学的有意差が認められず、付則を考慮しても、判定は多様なままであった。急性・亜急性経過の間質性肺疾患で見られる気道の拡張に関して共通認識は得がたく、ここで見られる気道の拡張について牽引性気管支拡張という用語を用いることが真に妥当か、更なる議論が必要である。

背景に間質性肺炎と気道病変ないし瘢痕が混在した気管支拡張像、蜂巣肺と区別が困難な気管支拡張像を判定困難例として分類した。画像的特徴として、間質性肺炎と気道病変が混在する症例では、間質性肺炎の所見を重視するか、気道病変ないし瘢痕の所見を重視するかで、コアメンバーの間で意見が分かれた。CT上、拡張した気道が正接像として描出されると嚢胞状に見える。このような気道が集簇した場合、蜂巣肺に類した画像所見を示す。蜂巣肺の気腔は壁を共有するが、牽引性気管支拡張の気腔は既存の肺組織が介在するため、形態的に両者は異なる(35)。間質性肺炎で見られる小嚢胞状構造をthin slice CTによる連続画像や再構成画像を駆使して観察し、末梢気道との連続性が確認できれば、牽引性

気管支拡張と判断することも不可能ではないが(36, 37)、両者の区別はしばしば困難である(26)。これら判定困難例では、コアメンバーの間でも意見統一が得られず、Reference Standardとして中確信度例群に分類した。これらの症例では、付則の有無に変わらず、第1回、第2回読影実験ともに、判定が多様な症例が過半数を占めた。評価者にとっても、紛らわしい画像所見により、統一した判定がなされず、共通認識が得られなかったと考えられる。

E. 結 論

結論として、牽引性気管支拡張は非間質性肺病変による気管支拡張とは異なる画像所見として容易に認識し得る。更に、慢性間質性肺炎において見られる気道の拡張は、牽引性気管支拡張像として共通認識が得られている。一方で、急性・亜急性経過の間質性肺疾患で見られる牽引性気管支拡張の判定は様々であり、共通認識が得られてない。今後、牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化を図るには、急性・亜急性経過の間質性肺疾患で見られる気道拡張に対し、牽引性気管支拡張として取り扱う事が妥当か、より一層の議論が必要である。

【文 献】

- 1) Westcott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end-stage pulmonary fibrosis. *Radiology* 1986; 161: 665-669.
- 2) Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007;101:1163-1170.
- 3) Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL. Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W158-171.
- 4) O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815-823.
- 5) King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411-419.
- 6) Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Thorac Surg Clin* 2010; 20: 85-102.
- 7) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary

- of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697-722.
- 8) Desai SR, Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Traction bronchiectasis in cryptogenic fibrosing alveolitis: associated computed tomographic features and physiological significance. *Eur Radiol* 2003; 13: 1801-1808.
- 9) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Müller NL. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 433-439.
- 10) Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Tateishi U, Hiramatsu T, Inoue A, Natsag J, Ikemoto M, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Müller NL. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology* 2006; 241: 258-266.
- 11) Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251: 271-279.
- 12) Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288-297
- 13) Silva CI, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008; 247: 251-259.
- 14) Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, Rubens MB, Lee YC, Desai SR, MacDonald SL, Thompson RI, Colby TV, Nicholson AG, du Bois RM, Musk AW, Hansell DM. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology* 2003; 229: 731-736.
- 15) Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 2007; 244: 591-598.
- 16) Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 2011; 22: 1672-1679.
- 17) Akira M, Yamamoto S, Yokoyama K, Kita N, Morinaga K, Higashihara T, Kozuka T. Asbestosis: high-resolution CT-pathologic correlation. *Radiology* 1990; 176: 389-94.
- 18) Polychronopoulos VS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 1371-1380.
- 19) Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Nakamura H, Takahashi M, Ando M. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-1556.
- 20) Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238: 321-329.
- 21) Chung JH, Kradin RL, Greene RE, Shepard JA, Digumarthy SR. CT predictors of mortality in pathology confirmed ARDS. *Eur Radiol* 2011; 21: 730-737.
- 22) Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, Ogura T, Kataoka K, Endo T, Kawaguchi A, Müller NL. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol* 2012; 22: 83-92.
- 23) Nishiyama O, Kondoh Y, Taniguchi H, Yamaki K, Suzuki R, Yokoi T, Takagi K. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 41-46.

- 24) Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, Nakajima Y, Takeda A, Fukushima Y, Fujioka M. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003; 123: 1096-1103.
- 25) Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011; 66: 61-65.
- 26) Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Bankier AA, Lee KS, Müller NL, Song JW, Park JS, Lynch DA, Hansell DM, Remy-Jardin M, Franquet T, Sugiyama Y. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology* 2012; 266: 936-944.
- 27) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 333-338.
- 28) Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, Ando M, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 89-863.
- 29) Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 250-259.
- 30) Akira M, Yamamoto S, Sakatani M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules or masses. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 291-295.
- 31) Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 543-546.
- 32) Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, Chung MJ. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 916-922.
- 33) Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21.
- 34) Cagle PT, Roggi VL. Pathology of small airway. In: Tomaszefski JF Jr, ed. *Dail and Hammar's Pulmonary pathology*. 3rd ed. New York, NY: Springer, 2008; 886-910.
- 35) Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 773-782.
- 36) Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, Yoshida S, Honda O, Mihara N, Higashi M, Tomiyama N, Nakamura H, Nagareda T. Respiratory change in size of honeycombing: inspiratory and expiratory spiral volumetric CT analysis of 97 cases. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 174-180.
- 37) Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology* 2009; 14: 934-939.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- (1) 論文投稿予定
 (2) 学会発表
 第99回北米放射線学会(米国シカゴ)2013.12.4. 口頭発表

H. 知的財産権の出願, 登録状況

予定なし