

201415100A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

平成 26 年度研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 本間 栄

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

平成 26 年度研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 本間 栄

目次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告－平成 26 年度研究－

研究代表者 本間 栄 3

調査研究班平成 26 年度経過報告

16

研究報告

I. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会報告

① ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎部会

Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎に関する疫学調査（一次調査）

会長 海老名 雅仁, 副会長 桑野 和善 53

② 肺胞タンパク症部会

肺胞蛋白症の診断、認定基準と診療ガイドラインに向けた取り組み

会長 井上 義一, 副会長 河野 修興 57

③ 肺胞微石症部会

肺胞微石症

会長 西岡 安彦, 副会長 萩原 弘一 61

II. 難治性気道疾患分科会報告

- ① 難治性びまん性汎細気管支炎
会長 長谷川 好規, 副会長 慶長 直人
土方 美奈子 67
- ② 閉塞性細気管支炎
会長 長谷川 好規, 副会長 慶長 直人
橋本 直純 71
- ③ 線毛機能不全症候群
会長 長谷川 好規, 副会長 慶長 直人
橋本 直純 79

III. 特発性間質性肺炎分科会報告

(1) 特発性肺線維症 (IPF)

- ① IPF 診療ガイドラインの刊行部会
IPF 診療ガイドラインの刊行部会
会長 坂東 政司, 副会長 吾妻安 良太
本間 栄 85
- ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
IPF 合併肺癌ガイドライン策定に関する研究
会長 伊達 洋至, 副会長 岸 一馬 87
- ③ IPF 患者 QOL 改善の検討部会
特発性肺線維症の QOL 改善
会長 高橋 弘毅, 副会長 谷口 博之
近藤 康博, 千葉 弘文, 井上 義一, 小倉 高志, 喜舎場 朝雄, 本間 栄 89
- IPF 患者 QOL 改善の検討部会
第 3 回間質性肺炎 / 肺線維症勉強会報告
井上 義一
小倉 高志, 本間 栄, 高橋 弘毅, 杉山 幸比古 93
- ④ IPF 診断の標準化部会
IPF/UIP の画像診断基準の標準化に関する研究
会長 酒井 文和 99
- 2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインにおける
病理診断一致率の検討
副会長 福岡 順也
谷口 博之, 植草 利公, 寺崎 泰弘, 田中 伴典, 田畑 和宏
橋迫美貴子, 近藤 康博, 片岡 健介 103

(2) 気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症診断基準の策定部会

上葉肺線維症に関する研究

会長 渡辺 憲太郎 111

気腫合併肺線維症 (Combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) の
診断基準の作成

副会長 小倉 高志 115

IV. サルコイドーシス分科会報告

サルコイドーシスの診断基準と重症度分類

会長 西村 正治, 副会長 山口 哲生

四十坊 典晴, 山口 悦郎 119

各個研究

I. 間質性肺炎

疫学・診断 (臨床) に関する研究

1. 特発性肺線維症の健康関連 QOL に関する検討

谷口 博之 129

2. 特発性肺線維症の staging について

喜舎場 朝雄 137

3. 上葉優位型特発性間質性肺炎の臨床病理学的特徴
—特発性肺線維症との比較—

後町 杏子 145

4. 造血幹細胞移植後非感染性肺病変における
上葉優位線維化症例の画像的検討

楊川 哲代 151

5. Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) の病理組織学的進行

渡辺 憲太郎 155

6. 組織学的蜂巢肺の診断一致率および臨床的意義の検討

田畑 和宏 159

7. 加速度計付歩数計を用いて測定した気腫合併肺線維症の身体活動量

中山 雅之 163

8. 気腫合併肺線維症合併肺癌の CT 所見および予後因子に関する検討
宮本 篤 169
9. CT 像上の consolidation の量に着目した筋炎関連間質性肺炎 224 例の検討
上甲 剛 175

各個研究

II. サルコイドーシス・難治性気道疾患

疫学・診断（臨床）に関する研究

10. サルコイドーシスにおける胸部 CT 上の Galaxy sign の臨床的意義について
小出 卓 181
11. サルコイドーシスの診断および鑑別マーカーとしてのカテプシン S の意義
山口 悦郎 189

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍	195
雑誌	198

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究班 名簿 【平成26年度】

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	本 間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）	教 授
研究分担者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座	教 授
〃	西 村 正 治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教 授
〃	稲 瀬 直 彦	東京医科歯科大学呼吸器内科	教 授
〃	吾妻安 良 太	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	教 授
〃	坂 東 政 司	自治医科大学呼吸器内科	准 教 授
〃	酒 井 文 和	埼玉医科大学国際医療センター画像診断科	教 授
〃	須 田 隆 文	浜松医科大学第二内科	教 授
〃	長谷川 好 規	名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	教 授
〃	伊 達 洋 至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科学	教 授
〃	井 上 義 一	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	臨 床 研 究 センター長
〃	河 野 修 興	広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学	教 授
〃	西 岡 安 彦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野	教 授
〃	海老名 雅 仁	東北薬科大学病院 呼吸器センター	センター長
〃	福 岡 順 也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究院病態病理学（第二病理）	教 授
〃	渡 辺 憲 太 朗	福岡大学呼吸器内科	教 授
〃	中 山 健 夫	京都大学大学院医学研究科	教 授
研究協力者	四十坊 典 晴	JR 札幌病院	副 院 長
〃	棟 方 充	福島県立医科大学呼吸器科学講座	教 授
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	教 授
〃	大 田 健	独立行政法人国立病院機構東京病院	院 長
〃	瀬戸口 靖 弘	東京医科大学呼吸器内科学分野	教 授
〃	江 石 義 信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科人体病理学	教 授
〃	桑 野 和 善	東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科	教 授
〃	岸 一 馬	虎の門病院呼吸器センター内科	部 長
〃	山 口 哲 生	JR 東京総合病院呼吸器内科	副 院 長

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	弦 間 昭 彦	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	教 授
〃	寺 崎 泰 弘	日本医科大学解析人体病理学	准 教 授
〃	高 橋 和 久	順天堂大学呼吸器内科	教 授
〃	萩 原 弘 一	埼玉医科大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター	部 長
〃	滝 澤 始	杏林大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	慶 長 直 人	公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部	部 長
〃	巽 浩 一 郎	千葉大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	山 口 悦 郎	愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科	教 授
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部 長
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	部 長
〃	上 甲 剛	公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科	部 長
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部臨床統計部門	教 授
〃	横 山 彰 仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科	教 授
〃	迎 寛	産業医科大学呼吸器病学講座	教 授
〃	吉 村 邦 彦	大森赤十字病院	部 長
〃	喜 舎 場 朝 雄	沖縄県立中部病院 呼吸器内科	部 長
〃	杉 山 温 人	独立行政法人国立国際医療研究センター 呼吸器内科	内 科 長
〃	佐々木 信 一	順天堂大学医学部附属浦安病院 呼吸器内科	准 教 授
〃	植 草 利 公	関東労災病院 病理診断科	部 長
〃	吉 野 一 郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科	教 授
〃	大 西 洋	山梨大学医学部放射線科 放射線治療科	教 授
〃	杉 野 圭 史	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)	講 師

総括研究報告

— 平成 26 年度研究 —

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班

研究代表者 本間 栄

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）教授

〈研究目的〉

本研究班はこれまで組織的・体系的に研究が行われてこなかった希少難治性びまん性肺疾患{(1)-(3)}について全国的な疫学調査を行い、全国共通の診断基準・重症度分類等の確立を目指す。また、客観的な指標に基づく疾患概念が確立している難治性びまん性肺疾患{(4)-(6)}については、科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の作成および改訂等を推進し、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することを目的としている。

対象疾患リスト

- (1) ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎
- (2) 肺胞微石症
- (3) 難治性気道疾患（難治性びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎・線毛機能不全症候群）
- (4) 肺胞蛋白症
- (5) 特発性間質性肺炎（特発性肺線維症、気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症）
- (6) サルコイドーシス

〈研究方法〉

班組織の中に、以下にあげるような分科会・部会組織を作り、各分科会・部会に会長/副会長および数名の会員をおいて、重点的な項目については、より機動性、横断性をもって成果が上がるように企画した。

設置した分科会・部会・対象疾患とその会長/副会長は以下の通りである。

- A. 希少難治性びまん性肺疾患分科会
 1. ヘルマンスキーパドラック症候群（HPS）
合併間質性肺炎部会（海老名雅仁 / 桑野和善）
 2. 肺胞タンパク症部会（井上義一 / 河野修興）
 3. 肺胞微石症部会（西岡安彦 / 萩原弘一）
- B. 難治性気道疾患分科会
（長谷川好規 / 慶長直人）
 1. 難治性びまん性汎細気管支炎（DPB）
 2. 閉塞性細気管支炎
 3. 線毛機能不全症候群
- C. 特発性間質性肺炎分科会
 1. 特発性肺線維症（IPF）
 - ① IPF 診療ガイドラインの刊行部会
（坂東政司 / 吾妻安良太）
 - ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
（伊達洋至 / 岸 一馬）
 - ③ IPF 患者 QOL 改善の検討部会
（高橋弘毅 / 谷口博之）
 - ④ IPF 診断の標準化部会
（酒井文和 / 福岡順也）
 2. 気腫合併肺線維症（CPFE）、
上葉優位型肺線維症（PPFE）
診断基準の策定部会
（渡辺憲太郎 / 小倉高志）
- D. サルコイドーシス分科会
（西村正治 / 山口哲生）

〈研究結果および考察〉

I. 分科会報告

A. 稀少難治性びまん性肺疾患

1. Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 関連間質性肺炎に関する疫学調査 (一次調査)

Hermansky-Pudlak syndrome 症候群 (HPS) は、眼および皮膚の色素脱出症に血小板機能低下に基づく出血傾向を示す常染色体劣性の先天性疾患だが、成人になってから難治性の間質性肺炎・肺線維症をきたす患者のあることが臨床上大きな問題としてとらえられている。その重症症例はしばしば国内外の医学雑誌に報告されてきたものの日本国内における HPS 関連間質性肺炎・肺線維症患者の詳細な疫学調査はまだなされていない。そのため、幼少時に HPS との診断をなされていても、他の進行性肺線維症と同様に、併発している間質性肺炎の診断や治療が遅れている可能性や、また逆に、その重症度の分布や進行程度などの情報が少なすぎるのが、HPS の患者・家族に長期間必要以上の不安感を感じさせる原因になっていることも懸念される。

今回、日本において初めての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査に着手し、その一次調査として日本呼吸器学会 706 認定施設の呼吸器内科代表者に向けてのアンケートを実施した。平成 26 年 11 月 26 日現時点で 463 施設 (66%) からの返答があり、そのうち 59 施設から過去 20 年間に 68 症例、うち重複と思われる 4 症例を除くと実際には 64 症例の診療経験例があることがわかった。このうちステロイドやピルフェニドンなどで積極的な治療をしたと記載があったのは、14 施設の計 17 症例。現在も診療を継続しているのは 8 施設の 8 症例だが、積極的な治療の記載はこのうち 2 施設 2 症例のみであった。今後はさらに詳細な臨床検討をすすめ、HPS 関連間質性肺炎に対する診断と治療指針の確立を試みる。

2. 肺胞蛋白症の診断、認定基準と診療ガイドラインに向けた取り組み

肺胞蛋白症の診断基準、重症度に関して、「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」(Ver. 6. 2, 2012) として既に作成し報告している。今後その診断基準、重症度を参考に、新重症度、認定基準を作成した。今後、指定難病の認定と診療ガイドライン作成に向けて検討を進める予定である。

3. 肺胞微石症

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。本症の原因遺伝子 SLC34A2 が同定され、病態の理解が進んだものの、1960 年代の立花らの全国調査以後、最近の本邦における疫学の実態は十分には把握されていない。そこで本症の実態解明と診療指針の作成を目的に全国調査を行うこととした。第一次全国調査のアンケートを作成し、徳島大学病院倫理委員会にて承認後、大学病院を含む 200 床以上の病院に対し送付した。アンケート結果の集計の後、個々の症例に関する第二次調査を行うとともに、診療実態を参考に診療指針の作成を検討する予定である。

(研究協力者：愛染橋病院内科 立花暉夫、
近畿中央病院 上甲 剛)

B. 難治性気道疾患

1. びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis ; DPB) は、1960 年代に本間・山中らによりその疾患概念が確立された慢性炎症性肺疾患で、1983 年に初めて欧米誌に掲載されて以来、アジア人の呼吸器疾患として国際的に認知されてきた。最近、DPB の罹患率は著しく減少しており、栄養状態、衛生状態など外的な要因が発病に重要であると推測される一方で、日本の患者では白血球抗原である HLA-B54 の保有頻度が対象集団に比べて有意に高いことが複数の報告で確認されており、我々は HLA 関連遺伝子領域の重要性を報告してきた。

DPB の臨床疫学調査については、厚生省特定

疾患間質性肺疾患調査研究班により、昭和 55～57 年度に、「びまん性細気管支炎全国症例第一次、二次調査」が実施されている。全国 1,259 医療機関への第一次アンケート調査では 1,237 症例の報告があり、第二次症例調査では 905 例が検討され、319 症例が臨床診断された。1980 年代に工藤らによるエリスロマイシン（マクロライド）少量長期療法が体系化されて以来、近年、典型的な DPB の臨床所見を有する症例に遭遇することは少ない。全国調査はそれ以降行われておらず、現在、日本の DPB の全体像は明らかでない。そこで、このたび、改めて全国約 1,000 施設の一次アンケート調査を準備している。その結果を分科会にて協議し、必要とみなされれば二次調査へと進み、我が国における本疾患の実態、診断、治療上の問題点の有無を明らかにし、その結果により、DPB の診断の手引きを更新すべきか否かについて検討を進める。

2. 閉塞性細気管支炎

これまで世界的に見ても閉塞性細気管支炎症例を集積した研究は限られており、診断の手引きも存在しない。我が国においては、いち早くびまん性肺疾患調査研究班において、2004 年に我が国初の第 1 回全国調査が実施された。本研究班では、これを引き継ぎ 2011 年 4 月 1 日より第 2 回全国調査を実施した。全国 1,815 病院にアンケートを送付し、595 部門から回答があった。症例有りが 150 部門から報告され、その中で詳細な 2 次症例調査研究に協力可能との回答が 69 部門から得られた。この結果をうけ、2012 年度より研究協力可能施設の症例を中心に、複数の臨床医・画像診断医・病理医からなるチームによる症例検討（CRP 検討会）を開始した。これまでに 12 症例について詳細な検討を実施し、病理学的に確定をしていた 11 症例の中で 8 例、未確定であった 1 例を確定し、合計 9 例の BO 症例を確定診断した。今回、症例集積に協力を得た施設において、当院倫理委員会で承認を受けた研究計画を用いて計画承認を得て、詳細な患者情報、画像集積、病理組織検体集積を行っている。1 施設が、施設内倫理委員会承

認あり。3 施設が、施設内倫理委員会審議中。残りが準備中である。この臨床情報を基に、閉塞性細気管支炎症例集の作成を開始する計画である。

3. 線毛機能不全症候群

[診断基準の策定]

線毛機能不全症候群は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。本邦の疫学研究はなく、白人の有病率が 1 万から 3 万人に 1 人とされることから、同様であると仮定すれば、本邦では 1,000～3,000 人と推察され、稀少疾患と考えられる。おおよそ 25% において生命を脅かす呼吸不全を呈し、長期の療養が必要とさる。一部の患者では肺移植が必要となる。診断基準に加え、臨床で利用可能な診断法の確立に関する我が国での取り組みは未着手の状況である。本研究班では、臨床で利用可能な診断基準の策定と遺伝子診断法の確立に関する検討を開始した。

[遺伝子診断へ向けて]

線毛機能不全症候群は、主に常染色体劣性遺伝形式をとる、線毛の構造、機能タンパクの異常に起因する疾患である。本疾患の原因遺伝子として、古典的な方法により、これまで 10 数個の遺伝子異常が報告されていたが、本疾患の 60% 程度しか診断できなかった。近年、オミックス解析が急速に進み、網羅的に、多くの候補遺伝子や責任遺伝子が同定されるようになった（平成 26 年 11 月現在で約 30 遺伝子が公的遺伝子データベースに登録されている）。さらに責任遺伝子は増えるであろうと予測される昨今の状況に対応して、わが国で十分な遺伝子診断系を確立するためには、遺伝子検査の国内外の状況、法と指針、遺伝子診断検査として結果を返却するための精度管理、遺伝カウンセリングのしくみ、きわめて多様性に富む本疾患の遺伝子異常をくまなく検索するための効率の良い塩基配列同定システムの利用法など、整備に向けて検討を開始した。

C. 特発性間質性肺炎

1. 特発性肺線維症 (IPF)

① IPF 診療ガイドラインの刊行

IPF 診療ガイドラインは、EBM を基盤としコンセンサスを加えた、呼吸器専門医のみならず実地医家および患者のためのガイドライン (GL) として刊行し、その作成過程は Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠することを基本方針とする。

本ガイドラインの主たる目的は、国際的整合性を有する IPF の診断基準・アルゴリズムを示し、同時に国情に合った標準的な治療法を提示することである。したがって、現在 update 作業が進行中である ATS / ERS / JRS / ALAT 国際ガイドラインの内容との整合性を保ち、かつわが国の実地診療を反映する内容を模索する。作成にかかわる組織は、GL 統括委員会・GL 編集委員会・GL 作成チーム・系統的レビュー (SR) チームより構成する。

今年度は、日本呼吸器学会での作成承認申請、作成プロセスの決定、作成委員選出および役割分担の決定、クリニカルクエスチョン (CQ) の設定および CQ に関するアウトカムの決定を行い、次年度には SR 作業に着手し、平成 28 年度の刊行を目指す。

② IPF 合併肺癌ガイドライン策定

IPF は経過中、高率に肺癌を合併することが知られている。治療に際し問題になるのが、外科手術後の急性増悪、化学療法後の急性増悪・薬剤性肺炎、放射線療法後の放射線肺臓炎である。いずれも死亡率の高い合併症であり、実地臨床では、治療の選択に苦慮する場面が多く、適切な指針が求められている。そこで、本分科会では、将来のガイドライン作成に向け、外科療法、化学療法、放射線療法の現状を調査した。

外科療法に関しては、日本呼吸器外科学会学術委員会がびまん性班と協力し、術後急性増悪のリスク因子に関する後ろ向き研究を行った。1,763 例の間質性肺炎合併肺癌手術症例が集積され、急性

増悪発症が 9.3%、その死亡率が 43.9% であった。多変量解析の結果、男性、急性増悪の既往、術前ステロイド使用、KL-6 > 1000U、%VC < 80%、UIP pattern、区域切除以上の解剖学的切除の 7 つのリスク因子が同定された。

化学療法に関して、びまん性班平成 23 年度研究報告書がある。396 例の間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法症例が蓄積された。52 例、13.1% に急性増悪が発症していた。使用されたレジメは、さまざまであり、最も多く使用された CBDCA+PTX は 140 例で急性増悪は 12 例、8.6% であった。現在、特発性間質性肺炎を合併した扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する CBDCA + PTX + Bevacizumab の忍容性試験を実施している。

放射線療法では、間質性肺炎合併肺癌 243 例に対する定位放射線療法の結果が ASTRO2013 で報告された。Grade 3 以上の放射線肺臓炎が 11.9% に発症し、その 41% が死亡した。

このように、術後急性増悪発症率は、外科療法 9.3%、化学療法 13.1%、定位放射線療法 11.9% であった。しかしながら、症例の背景因子は異なるものと思われ、その解釈は慎重を要する。

③ IPF 患者 QOL 改善の検討

特発性肺線維症 (IPF) は、診断からの生存期間中央値が 3-5 年と予後不良の疾患である。この難治性疾患における健康関連 QOL (HRQoL) の維持・改善は臨床上的重要な課題である。本分科会では、呼吸リハビリテーションと患者支援を、IPF 患者の QoL 改善の方策として取り上げた。

呼吸リハビリテーションは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難感の改善に加え、HRQoL を改善することが知られている。IPF における HRQoL (SGRQ) の規定因子として呼吸困難 (Baseline dyspnea index:BDI)、6 分間歩行距離 (6MWD) が報告されている。呼吸リハビリテーションによる SGRQ 改善の機序としては、BDI、6MWD の改善と相関を認めることから、これらの改善を介して HRQoL の改善が得られていると推測することが可能である。呼吸リ

ハビリテーションの長期的効果と有効性の予測因子の検証、重症例のための効果的なプログラム開発を本分科会の1つ目の検討課題としたい。

一方、最近のIPFにおけるSGRQの規定因子における検討では、BDI、6MWDに加え、抑うつスケール(Hospital anxiety and depression scale : HADS ; 抑うつ : HADS-D ; 不安 : HADS-A)でのHADS-Dが独立した規定因子となることが明らかとなった。このことから、抑うつを改善することが期待される患者支援を構築することがHRQoLの改善につながると推測される。欧米の研究では、IPF患者が必要とするのは、疾患についての教育・知識、専門機関へのアクセス方法に関する方法、家族サポートシステム等が報告されているが、本邦でのまとまった検討はされていない。そこで、本邦におけるIPF患者支援および患者会の構築を目指して、IPF患者および家族の要望をアンケート調査により明らかにすることを本分科会の2つ目の検討課題としたい。

第3回間質性肺炎/肺線維症勉強会報告

間質性肺炎/肺線維症患者とその家族の情報提供と支援のため、平成26年9月20日、大阪府立男女共同参画青少年センターにて第3回間質性肺炎/肺線維症勉強会を開催した。247名が参加し、間質性肺炎/肺線維症について医師、理学療法士、看護師による講演、リハビリテーション実習、質問コーナーを行い、患者からも活発な質問が寄せられた。また当日、勉強会の前に、患者会設立準備会を開催し患者会設立に向けた討議が行われた。

④ IPF 診断の標準化

画像診断

現在までに、IPF/UIPの画像診断に関して、杉山班から本間班にかけて継続して、各専門施設からCRP診断されたIPF/UIP症例、UIPパターンを示す慢性過敏性肺炎、膠原病症例を集積し、その画像、病理、臨床所見を比較検討し、画像による鑑別診断の可能性を検討すると同時に、集積した資料をデータベース化することを目的として

電子化して集積してきた。

また蜂巢肺、牽引性気管支拡張に関しては、多数の評価者による診断の一致率を検討した。

IPF/UIPとUIPパターンを示す二次性間質性肺炎の画像診断による鑑別がある程度可能と考えられるが、この中からIPF/UIPの画像診断標準化のための診断基準の再検討を行う。

また今後は、1) 膠原病肺とIPF/UIP所見の比較検討データの解析、2) 非典型的所見を示すIPF/UIP症例の臨床画像病理的検討、3) 蜂巢肺、牽引性気管支拡張の一致率の国際間比較などを計画している。

病理診断

『2011年ATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインにおける病理診断標準化の検討』

慢性間質性肺炎の病理診断は専門的な知識および経験が必要であり一般病理医にとっては困難な場合が少なく無い。呼吸器病理医においても診断一致率が低く、標準化が必要であるデータを我々は示してきた。我々はこれまでの病理診断標準化の研究において示したデータでは、本邦での病理診断一致率の κ 値は0.13～0.18程度であった。今回我々は、2011年のATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインの診断基準を用いることにより、間質性肺炎の病理診断における診断一致率が向上するか否かの検討を行った。

2002年のATS/ERSのIIPs分類に基づいた病理診断一致率研究にて使用した、間質性肺炎を疑う症例に対する外科的肺生検連続20症例を対象とし、呼吸器病理を専門とする病理医4名にて病理診断を行った。病理診断は、UIP、probable UIP、possible UIP、Not UIPの4つに臨床情報をblindし分類を行った。その結果、診断一致率は、UIPとprobable UIPを合算し、possible UIPとNot UIPを合算し診断一致率を求めると κ 値=0.59であった。2002年のIIPs分類を用いた呼吸器を専門とする本邦病理医による一致度(κ 値=0.18)と比較すると、比較的高い一致度が得られた。

予後解析を新ガイドラインにあわせた4名の病

理医の診断を確信度にあわせて 0 から 3 にスコア化し、平均点にて行くと、UIP / probable UIP は possible/not UIP に比して優位に予後不良となり ($p = 0.03$)、病理診断が予後を反映していることが確認された。2011 年の IPF ガイドラインの診断基準による診断の標準化がより現実的であることが示された。今後症例を増加して違うコホートにて検証を行う。

2. 気腫合併肺線維症 (CPFE)・上葉優位型肺線維症 (PPFE) 診断基準の策定

● CPFE の診断基準

CPFE は、現時点での共通認識されている事としては以下の点があげられる。①病因としては喫煙の関与が疑われる症候群である、②スパイロメトリーが正常に近いが、ガス交換能が低下している、③進行例では、共通した合併症 (肺癌、肺高血圧、アスペルギルス感染) の頻度が高い。現時点では、独立した疾患概念というより、合併症をとらえるのに有用な症候群として考えられている。

CPFE の問題点としては、① CPFE において気腫の範囲の程度や間質性肺炎の定義がきまっていない。ただ、気腫の程度で診断基準を作成すると、進行例のみしか診断できない。②気腫があると、間質性肺炎の画像パターンの診断が困難である。③ CPFE は、IPF の subtype である例と、non-IPF 例 (NSIP パターン、分類不能パターン、特発性以外の膠原病性間質性肺炎、石綿肺、慢性過敏性肺炎など) がある。しかし、欧米では IPF に限定される傾向にある。

以上より、CPFE としての診断基準を作成する事は困難とも考えるが、日本において CPFE をどうとらえるかの共通のルールを作成は、実地臨床できわめて重要である。呼吸器専門医へのアンケート調査で、現状を把握する事、更にいままでの研究報告を参照して診断・治療の手引きを作成する予定である。

● PPFE の診断基準

PPFE はわが国発の網谷病や上葉優位型肺線維症と重なる概念であるが、PPFE の定義はより緩やかであり、大きな枠組みで疾患を捉えている。

ここでは PPFE、網谷病、上葉優位型肺線維症のすべてを包括する呼称として上葉肺線維症を用いることにする。

上葉肺線維症の共通項は病理組織学的所見である。1) 膠原線維で埋め尽くされた肺胞の集合 (intraalveolar fibrosis)、2) それに連続する胸膜下の弾性線維の集簇 (subpleural elastosis)、3) 膠原線維からなる胸膜肥厚 (pleural fibrosis) に特徴づけられる。

PPFE が登場したことで上葉肺線維症の病理組織学的定義がより明確になった。しかし臨床的疾患概念が未だ混沌としている。画像上、上肺野の病変がどの程度あれば上葉肺線維症としてよいか曖昧である。下肺野の病理組織学についても解決すべき問題が残っている。「まれ」な間質性肺炎とされているが、日常臨床では、“陳旧性肺結核” 疑いなど他の病名で埋没している症例が少なからずあるはずである。

他の IIPs との関連も含めて、より広い枠組みで本疾患概念を捉え、症例を集積していく中で本病態を明らかにしていくことが必要であろう。網谷病はその特異な臨床像から、また外科生検をしづらいということもあり、外科的・外科的肺生検がなくても診断できるようにしたい。上葉肺線維症全体を考える場合、外科生検による診断と外科的肺生検のない場合の臨床診断という 2 つの診断基準を設けるという前提で、診断基準がいかにあるべきかたたき台を呈示したい。

D. サルコイドーシス

サルコイドーシスの診断基準と重症度分類

サルコイドーシスの診断基準の改訂と重症度分類の作成を行った。また、サルコイドーシス診断ガイドラインを平成 28 年度までに作成するために、作成委員会を立ち上げ、準備を開始した。

診断基準は従来どおり、組織診断群と臨床診断群とした。

1) 複数臓器に病変を認めること、2) 特徴的な検査項目を以下の 5 項目とし、5 項目中 2 項目陽性の場合陽性とした。(①両側肺門リンパ節

腫脹、②血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性高値または血清リゾチーム値高値、③血清可溶性 IL-2 受容体高値、④ Gallium-67 citrate シンチグラムまたは fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET における著明な集積所見、⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8 比上昇) 3) 類上皮細胞肉芽腫の陽性) + 2) が臨床診断群。1) + 3) または 2) + 3) が組織診断群であり、除外診断を十分行った場合には心筋生検陽性にのみで組織診断群とした。

サルコイドーシスの臓器病変として強く疑う所見を再検討し、呼吸器系病変、眼病変、心臓病変、皮膚病変の4つとし、呼吸器系病変の強く疑える所見として、両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) とリンパ路に沿った肺病変とした。また、肺病変に関しては、“画像上典型的ではない肺病変、気管支病変、胸膜病変では組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があった場合にサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見とする”注釈を加えた。

その他の臓器に関しては“その他の臓器病変とサルコイドーシスの関連病態に伴うその他の臓器病変”として15項目に分けて記載した。15項目に関しては、各臓器の診断の手引きとはせず、組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めた場合にその当該臓器を、サルコイドーシスを強く示唆する臓器病変として扱えるようにした。

全身性疾患であるサルコイドーシスの重症度分類に関しては臓器病変数、治療の必要性の有無、サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度をスコア化して行うこととした。

II. 各個研究

I. 間質性肺炎

特発性肺線維症の健康関連 QOL に関する検討

【はじめに】特発性肺線維症 (IPF) の健康関連 QOL (HRQoL) の規定因子として呼吸困難 (Baseline dyspnea index:BDI)、6分間歩行距離 (6MWD) が報告されている。近年、抑うつは

IPF でも頻度が高いことが知られ注目されているが IPF の HRQoL と抑うつの関係についての検討は少ない。

【目的】未治療の IPF 症例の HRQoL の規定因子について検討することとした。

【対象と方法】2009年4月から2013年3月の期間に初回多面的評価を行った未治療の IPF 症例を対象とした。在宅酸素療法を含む既治療症例は除外した。各測定項目 [呼吸機能検査 (%FVC, %DLco)、呼吸困難 (BDI)、抑うつスケール (Hospital anxiety and depression scale:HADS; 抑うつ:HADS-D; 不安:HADS-A)、6分間歩行距離 (6MWD)、歩行時最低 SpO₂ (min SpO₂)、安静時動脈血酸素分圧 (PaO₂)] と HRQoL (St George's Respiratory Questionnaire; SGRQ) との単相関関係について Spearman の順位相関を用い検討した。続いて単相関分析で $p < 0.2$ の項目を独立変数として SGRQ を従属変数とした重回帰分析 (ステップワイズ法) を行った。

【結果】対象は121例で、男性99例、外科的肺生検施行57例、年齢66.8歳、FVC 81.1%、DLco 61.1%、PaO₂ 81.2Torr、6MWD 574m、min SpO₂ 84%、BDI 9.1、HADS-D 5.4、HADS-A 5.0、SGRQ total score 33.9であった。SGRQ total score との単相関関係は FVC ($\rho = -0.33$, $p < 0.01$)、DLco ($\rho = -0.44$, $p < 0.01$)、PaO₂ ($\rho = -0.27$, $p < 0.01$)、6MWD ($\rho = -0.52$, $r < 0.01$)、min SpO₂ ($\rho = -0.37$, $p < 0.01$)、BDI ($\rho = -0.74$, $p < 0.01$)、HADS-D ($\rho = 0.20$, $p = 0.03$)、HADS-A ($\rho = 0.21$, $p = 0.02$) で有意となった。重回帰分析では total SGRQ の独立した規定因子として HADS-D (標準化 β 係数 = 0.16, < 0.001)、6MWD (標準化 β 係数 = -0.16, $p < 0.001$)、BDI (標準化 β 係数 = -0.62, $p < 0.001$) が選択された (Cumulative R² = 0.57, $p < 0.001$)。

【結論】未治療の IPF 症例において、抑うつ (HADS-D) は呼吸困難 (BDI)、運動耐容能 (6MWD) とともに SGRQ total score を規定していることが判明した。

特発性肺線維症の staging について

【背景】 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) に関して最近、提唱されてきた性別・年齢・肺機能を組み合わせた単純なスコアリング (GAP score) で臨床経過や予後をたどる事は重要と思われる。

【方法】 2008 年 1 月から 2012 年 12 月まで沖縄県立中部病院で臨床情報・胸部 high resolution computed tomography (HRCT)・肺機能がきちんと得られた 54 例について GAP スコアを評価して予後について検討してみた。

患者選択基準：肺機能で %VC が 80% 未満かつ FEV1% が 70% 以上で胸部高分解能 CT で大動脈基部・気管分岐部・右横隔膜直上の計 3 カ所で気腫の面積が 5% 未満の症例で臨床的または外科的肺生検を施行して Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) と診断した症例。

【結果】 平均年齢は 71.1 ± 11.4 , 男性 36 名、女性 18 名、33 名に喫煙歴があった。息切れの程度は modified Medical research Council (mMRC) dyspnea scale が 1.8 (1-3) で 44% にばち指が見られた。診断時の平均 BMI は 24.2 ± 4.4 で肺機能では FVC 1.95 ± 0.74 , %FVC $70.6 \pm 21.5\%$, %DLco $49.2 \pm 22.1\%$, FEV1% $86.4 \pm 11.1\%$, %TLC $80.0 \pm 19.7\%$ であった。平均生存期間は 42.7 ± 38.0 ヶ月であった。平均 GAP が 4.2 ± 1.8 , CPI が 52.7 ± 21.1 であった。Stage III 群 (n=12) は半数に肺高血圧の合併があり、診断時から 1 年後の呼吸困難の悪化の程度も最も大きく予後も不良であった。(p = 0.0006) また、BMI の 1 年後の低下が 0.5 以上の群は予後が悪かった。(p = 0.0326) また診断後 1 年以内の呼吸器関連入院や死亡は Stage が高い程、多くなる傾向にあった。最後に沖縄県の最近 3 年間の臨床調査個人票のデータの概要にも触れる。

【結論】 当院の IPF の患者は比較的非喫煙者が多く GAP stage でも予後の層別化が見られた。臨床的な面では診断後 1 年間での呼吸困難の変化や BMI の低下は 3 年前後の短期予後の予測に寄与すると考えられた。

上葉優位型特発性間質性肺炎の臨床病理学的特徴 - 特発性肺線維症との比較 -

【目的】 特発性上葉優位型間質性肺炎 (Upper lobes predominance interstitial pneumonia; ULIP) の臨床的特徴を明らかにする。

【対象および方法】 過去 14 年間に胸部 CT で上葉優位に胸膜下肺実質の肥厚を伴う ULIP 27 例 (69.4 ± 8.0 歳) を対象に、上葉の線維化のみが進行する上葉限局型 (A 群: n = 7)、下葉にも線維化が進行する非限局型 (B 群: n = 20) の 2 群に分けて比較検討した。また B 群のうち、重症度 1 度で下葉に UIP パターンの線維化を有する ULIP/UIP 群 (n = 11) と、コントロールとして上葉には線維化が目立たない重症度 1 度の IPF/UIP 群 (n = 37) を比較検討した。

【結果】 B 群は A 群に比して有意にベースラインの GAP score (A vs. B = 2.7 vs 3.8)、KL-6 (311 vs. 897 U/ml)、SP-D (146 vs. 285 ng/ml) が高値、DLco (105 vs. 64 %) が低値で、 Δ FVC/12 ヶ月 (-4 vs. -16 %) は大きく、生存期間が短い (44 vs. 29 ヶ月) 傾向だった。B 群の 13 例に N-acetylcystein 吸入を行ったが、8 例で悪化を認めた。さらに ULIP / UIP 群と IPF / UIP 群の予後比較では、ULIP / UIP 群で生存期間は短かった (31 vs. 51 ヶ月 p = 0.012)。

【結論】 ULIP のうち ULIP / UIP 群は IPF / UIP に比し、より治療抵抗性で予後不良であった。

造血幹細胞移植後非感染性肺病変における上葉優位線維化症例の画像的検討

【目的】 造血幹細胞移植後非感染性肺病変 (IPS; idiopathic pneumonia syndrome) 報告例中近年上葉優位型肺線維症の報告を認める。これと気胸・縦隔気腫や慢性移植片対宿主病 (cGVHD; chronic graft-versus host disease) との関連について議論されているが未だまとまった報告はない。今回都立駒込病院内症例を後ろ向き評価でこれらの評価検討する。

【方法】 2009 年 9 月から 2013 年 10 月まで移植

症例 2,110 症例中臨床的に移植後非感染性肺病変と判断された 43 例を対象とし、二人の放射線科が独立し画像を評価、上葉優位分布と判断できた 10 例を抽出、cGVHD との関連、一次性 Pulmonary parenchymal fibroelastosis (PPFE) と画像的比較、気胸・縦隔気腫発症の有無について評価した。

【結果】 他臓器 cGVHD 関連発症例は 7 例だった。全例上葉優位だが下葉にも病変を認め一次性 PPFE 画像とは異なっていた。気胸・縦隔気腫発症は 6 例だった。

【結論】 IPS で上葉優位に分布する病変中 30% は cGVHD に関連なく発症しており cGVHD 以外の原因が³発症に関与している可能性がある。IPS 中 23% の症例は上葉優位分布を呈したが一次性 PPFE と画像的に異なっていた。上葉優位病変例の 60% に気胸・縦隔気腫を認め高率だった。

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) の病理組織学的進行

【目的】 PPFE における胸膜直下の fibroelastosis がどのような組織学的過程を経て完成するのかを考察した。

【方法】 外科生検あるいは剖検で病理組織学的に PPFE と診断された症例の中から、外科生検を 2 回、あるいは外科生検と剖検が行われた 4 症例の組織学的所見の変化を比較検討した。

【結果】 1 回目の生検時、胞隔の単核球浸潤、線維化、あるいは肉芽腫を伴う胞隔の単核球浸潤、器質化期の DAD を思わせるような急性肺傷害などが見られたが、PPFE という診断はできなかった。2 回目の生検あるいは剖検時には PPFE としての特徴的所見 (subpleural fibroelastosis) が観察され、1 回目の生検で見られた所見は消失していた。

【結論】 今回の検討は 4 例であること、2 回目の生検 / 剖検での検索部位が最初の生検部位の時間的推移を忠実に反映しているか、などの問題点があるが、我々が PPFE と診断している症例は初期病変としての何らかの炎症性変化や急性肺傷害を経て最終的に end-stage fibrosis としての subpleural

fibroelastosis に到達する可能性があると考えられた。

組織学的蜂巢肺の診断一致率および臨床的意義の検討

【目的】 慢性経過を示す間質性肺炎では最も予後不良を示す病態である特発性肺線維症 (UIP/IPF) は、最も高頻度に観察される疾患である。2011 年に発表された ATS / ERS / JRS / ALAT statement では、蜂巢肺が存在するだけで、少なくとも組織学的には Probable UIP pattern と診断されることになる。従って蜂巢肺は極めて重要な組織所見であると考えられるが、組織学的な定義や、診断の一致率、画像的蜂巢肺との関連、及び予後との相関について検討された報告はほとんど無い。我々は、標準化の観点から、診断一致率が確保出来、なおかつ予後を規定できる蜂巢肺の定義が重要であると考えた。

【方法】 2008 年から 2011 年の間に公立陶生病院において、間質性肺炎に対して外科的肺生検を行われた症例のうち、Multidisciplinary discussion (MDD) 診断にて IPF/UIP と診断された連続 40 症例を対象に顕微鏡的蜂巢肺の診断一致率と予後を含む臨床情報との相関を検討した。線維化による囲まれた囊胞状構造を対象とし、1 スライドにつき 6 枚を目安として総計 571 箇所を撮影した。病理医 4 名が独立して definite honeycombing, probable honeycombing, possible honeycombing, not honeycombing と 4 段階評価を行った。

【結果】 4 名の病理医による一致率は κ coefficient = 0.577 ± 0.090 と中等度を示した。4 名の病理全員が definite honeycombing と評価した高い一致率を示す部位は 60/571 箇所 (10.5%) であった。Definite honeycombing と判断された囊胞構造が 1 つでも含まれる症例が 25/40 例存在し、%VC、%FEV_{1.0} と有意に相関し ($P = 0.009201, 0.0489$)、有意に予後不良を示した ($P = 0.01$)。今後、画像的蜂巢肺との関連についての検討、及び、より多数の病理医による、より多くの症例を用いた検討にて検証することを予定している。

加速度計付歩数計を用いて測定した気腫合併肺線維症の身体活動量

【背景】近年、COPD において身体活動量の評価が注目され、多くの報告が蓄積されているが、気腫合併肺線維症 (CPFE) に関する報告は少ない。

【目的】CPFE において身体活動量を測定し、臨床パラメーターとの比較検討を行った。

【方法】CPFE の定義は、胸部 HRCT で上葉に気腫性変化、肺底部に間質性変化を認める症例とした。CPFE 患者 18 例 (全て男性、年齢 68.3 ± 5.9 歳) を対象に、加速度計付歩数計 (ライフコーダ GS) を 1 ヶ月間装着し、身体活動量 (総消費・運動消費カロリー、歩数、運動強度 [magnitude of movement: MM] 毎の活動時間) を測定し、間質性肺炎マーカー、呼吸機能検査結果、6 分間歩行試験 (6MWT) 結果との相関関係について検討した。

【結果】単変量解析で、6MWT 歩行距離は総消費カロリー ($r = 0.48$)、運動消費カロリー ($r = 0.51$) との間に有意な相関関係を認めた ($p < 0.05$)。また多変量解析で、6MWT 歩行距離は運動消費カロリー ($r = 0.50$)、MM5+6 活動時間 ($r = 0.54$) との間に、%DLco は運動消費カロリー ($r = 0.57$) との間に有意な相関関係を認めた ($p < 0.05$)。

【結語】6MWT 歩行距離、%DLco は身体活動量と強い相関関係を認め、CPFE 患者を多面的に評価する上で重要な指標になる可能性が示された。

気腫合併肺線維症合併肺癌の CT 所見および予後因子に関する検討

【目的】気腫合併肺線維症を有する肺癌の臨床像、胸部 CT 所見の特徴と、予後因子を検討する。

【方法】対象は 2006 年 1 月～2013 年 12 月に当院で診断した 81 例 (男性 70 例、年齢中央値 72 歳、喫煙指数中央値 $48 \text{ pack}\cdot\text{yr}$) で、肺癌の組織型、発生部位、治療、生存期間などを後方視的に検討した。CT 画像を用いて 1) 大動脈弓上縁、2) 気管分岐部、3) 右横隔膜上縁の 1cm 上、4) 1cm 下の両側 4 レベル 8 枚について正常肺野面積スコア ($\geq 75\%$: 0, 74-50%: 1, 49-25%: 2, 24-10%: 3,

$\leq 9\%$: 4) の総和 (0-32) を計算した。

【結果】肺癌の組織型は扁平上皮癌が 35 例 (43%) であった。肺癌の発生部位は下葉が 49 例 (61%) で、40 例 (49%) が線維化病変と関係していた。手術は 40 例 (49%) に施行された。正常肺野面積スコアの総和中央値は生存例 8、死亡例 10 で多変量解析の結果、正常肺野面積スコアの大きい症例の予後が不良であった。平均生存期間は 531 日であった。

【結論】肺癌は扁平上皮癌、下葉の線維化周囲に発生する割合が高く、CT による正常肺野面積は予後因子として同定された。

CT 像上の consolidation の量に着目した筋炎関連間質性肺炎 224 例の検討

【目的】発見動機に着目して抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体陽性筋炎群における CT 像上 consolidation の多い群の割合を検討する。

【対象と方法】CT 像上異常影全体の 20% 以上を consolidation が占める症例を画像上の fibrosing OP とした。症状発見を主体とする施設 A の 46 例 (抗 ARS 抗体 (+) 39 例、抗 ARS 抗体 (-) 7 例)、免疫内科からの紹介が主体の施設 B の 68 例 (抗 ARS 抗体 (+) 56 例、抗 MDA5 抗体 (+) 12 例)、C の 11 例 (全例抗 ARS 抗体 (+))、D の 45 例 (抗 ARS 抗体 (+) 22 例、抗 ARS 抗体 (-) 23 例) を対象として、画像上の fibrosing OP の比率を、抗 ARS 抗体陽性群、抗 ARS 抗体陰性群、抗 MDA5 抗体陽性群と比較検討し、コントロールとして抗体未測定筋炎群で E 免疫内科例 35 例、症状発見を主体とする施設 F の 19 例を用意した。

【結果】B において MDA5 抗体陽性群は 75% が画像上の fibrosing OP であり、30% である抗 ARS 抗体陽性群より有意にその比率が高かった (χ^2 乗検定: $P = 0.04$)。抗 ARS 抗体陽性群と陰性群の比較では D では、抗 ARS 抗体陰性群で画像上の fibrosing OP は 70% と有意にその比率が高かった ($p = 0.0045$) に対して、A では有意差がなかった ($p = 0.21$)。抗体未測定筋炎との比較では、B と D を合わせた抗 ARS 抗体陽性群では、F に

比べて有意に画像上の fibrosing OP 例は少なく ($p = 0.00016$)、E とは有意差が無かった ($p = 0.26$)。一方 A の抗 ARS 抗体陽性群は、E ($p = 0.15$)、F ($p = 0.11$) のどちらとも画像上 fibrosing OP 比率に有意差は無かった。

【結論】 免疫内科紹介抗 ARS 抗体陽性群は、筋炎全般、抗 MD-5 抗体陽性群よりも画像上 fibrosing OP を示すことは少ないが、症状発見抗 ARS 抗体陽性群は比較的多かった。筋炎の画像所見の解析には症状の有無を考慮する必要がある。

II. サルコイドーシス

サルコイドーシスにおける胸部 CT 上の Galaxy sign の臨床的意義について

【背景】 サルコイドーシスの胸部 CT 所見のひとつである "Sarcoidosis Galaxy sign" は 2002 年に報告されている [AJR 2002;178:1389-1393]. しかし Galaxy sign の臨床的意義に関しては明らかにされていない。

【方法】 2006 年から 2014 年 10 月までに類上皮細胞性肉芽腫を組織学的に確認したサルコイドーシス症例を対象とし、胸部 CT 上 Galaxy sign の有無を調査した。また Galaxy sign 有無と臨床情報 (年齢、性、血液所見、気管支肺胞洗浄液所見 (BALF)、サルコイドーシス他臓器所見など) との関連性について retrospective に解析した。

【結果】 組織学的にサルコイドーシスと診断したのは 87 例であった。男/女比は 33 / 54、診断時の年齢は 53.9 ± 18.4 (20-81) 歳。サルコイドーシスの病期は Stage0 (13例: 15%), Stage1 (34例: 40%), Stage2 (31例: 36.5%), Stage3 (7例: 8.2%), Stage4 (0例) であった。Galaxy sign を認めていたのは 87 例中 16 症例 (18.4%)。Galaxy sign 陽性群 16 症例と陰性群 71 症例との比較検討では年齢、性別、検査所見 (ACE, 血性 Ca, 可溶性 IL-2 受容体)、気管支鏡所見 (総細胞数、好中球、リンパ球、肺胞マクロファージの各比率) に有意な差を認めなかったが、BALF 中の CD4/CD8 のみが Galaxy sign 陽性群で有意に低かった (7.1 ± 3.8 vs 3.5 ± 2.0 , $p < 0.001$)。Galaxy sign 陽性群と

陰性群では臓器障害の個数 (2,3,4 臓器病変以上の有無で検討) でも有意差を認めなかった。胸部 CT にて Galaxy sign は合計 85 個 (16 症例) 認め、73 個 (85.9%) が上中肺野に優位に分布していた。また Galaxy sign の大きさは 0.3cm ~ 6cm であり、上、中、下肺野での各エリアで有意な差はみられなかったが、右側肺野 (56 個, 65.9%) と左右差がみられる傾向はあった。

【結論】 Galaxy sign はサルコイドーシス症例の 18.4% にみられ、臓器障害との関連は認めなかった。しかし Galaxy sign 陽性群では BALF 中の CD4 / CD8 比の有意な低下を認めていた。また上中肺野、右側肺優位に存在し、各エリアにおいてその大きさに有意差はなかった。Galaxy sign は本症の診断学的以外に明らかな臨床的意義はみられなかった。

サルコイドーシスの診断および鑑別マーカーとしてのカテプシン S の意義

【背景】 我々はこれまで肺胞マクロファージの発現遺伝子から見出したカテプシン S (CTSS) の、血清濃度はサルコイドーシス (以下サ症) の新規診断マーカーであることを報告して来た。これまで鑑別能に関して ACE との比較については報告して来たが、可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) との比較は未了であった。今回、それについて報告する。

【方法】 対象は健常者 52 名、サ症 107 名、間質性肺炎 26 名、塵肺 25 名、肺抗酸菌症 23 名である。CTSS は R&D の Duo set で、ACE は Fujirebio の ACE Color で、sIL-2R は協和メディックスのセルフリー N IL-2R を用いて測定した。ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) とその比較は、MedRoc を用い非パラメトリック法で計算した。

【結果】 サ症と健常者との比較では、AUC は CTSS>ACE>sIL-2R の順で、CTSS は他 2 マーカーより有意に大きかった。サ症と間質性肺炎患者との鑑別では、AUC は ACE > CTSS > sIL - 2R の順で、CTSS と ACE 間に有意差はなく、両者は sIL - 2R より有意に大きかった。サ症と塵肺との鑑別では、AUC は sIL - 2R > CTSS > ACE の順