

3. 心内膜心筋生検、手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められ、除外診断を十分行った場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。
4. 組織診断群においては他の肉芽腫性疾患を除外すること、臨床診断群においては類似の臨床所見を呈する他疾患を十分に鑑別することが重要である。

### III. 診断基準

サルコイドーシスの診断は組織診断群と臨床診断群に分け、下記の3つの基準に従って診断する。

- 1) サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見を複数の臓器で認める。
- 2) 特徴的な検査所見

表1 特徴的な検査所見

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 可溶性インターロイキン-2受容体 (sIL-2R) 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

特徴的な検査所見5項目中2項目以上陽性の場合に2)を陽性とする。

- 3) 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る。

- 1) +3) または 2) +3) を満たすものを組織診断群、1) +2) を満たすものを臨床診断群とする。

ただし、心内膜心筋生検、手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められ、除外診断を十分行った場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。

### IV. 各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見

呼吸器系、眼、心臓、皮膚およびそれ以外の臓器におけるサルコイドーシスに特徴的な臨床所見およびサルコイドーシスの関連病態に伴う臓器病変を以下に示す。

サルコイドーシスの診断には基本的に組織学的診断が必要であるが、呼吸器系病変、眼病変および心臓病変に関しては組織学的証明がない場合でも、臓器別のサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見の基準を満たせば、“臓器病変あり”とみなす。

#### 1. 呼吸器系病変の臨床所見

呼吸器系病変は肺野領域の病変（胞隔炎）および気管支血管周囲の病変、肺門および縦隔リンパ節病変、気管・気管支内の病変、胸膜病変を含む。

#### 呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見

- 1) または 2) がある場合、呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見とする。

表2 呼吸器所見

1) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL)
2) CT/HRCT 画像で気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影。 リンパ路に沿った分布を反映した多発粒状影とは小葉中心性にも、小葉辺縁性（リンパ路のある胸膜、小葉間隔壁、気管支動脈に接して）にも分布する多発粒状影である。

注)

上記以外、画像上典型的ではない肺病変、気管支病変、胸膜病変、リンパ節腫脹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呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見とする。

## 2. 眼病変の臨床所見

眼所見の 6 項目中 2 項目以上有する場合、眼病変を強く示唆する臨床所見とする。

表 3 眼所見

1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
2) 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
3) 塊状硝子体混濁 (雪玉状、数珠状)
4) 網膜血管周囲炎 (主に静脈) および血管周囲結節
5) 多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫

参考となる眼病変: 角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、眼瞼腫脹、顔面神経麻痺

## 3. 心臓病変の臨床所見

心臓所見 (徴候) は主徴候と副徴候に分けられ、以下の 1) または 2) のいずれかを満たす場合、心臓病変を強く示唆する臨床所見とする。

- 1) 主徴候 5 項目中 2 項目以上が陽性的場合。
- 2) 主徴候 5 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 3 項目中 2 項目以上が陽性的場合。

表 4 心臓所見

(1) 主徴候
(a) 高度房室ブロック (完全房室ブロックを含む) または持続性心室頻拍
(b) 心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常 (心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁肥厚)
(c) 左室収縮不全 (左室駆出率 50% 未満) または局所的な心室壁運動異常
(d) Gallium-67 citrate シンチグラムまたは fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET での心臓への異常集積
(e) Gadolinium 造影 MRI における心筋の遅延造影所見
(2) 副徴候
(a) 心電図で心室性不整脈 (非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見
(b) 心筋血流シンチグラムにおける局所欠損
(c) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

### 付記

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈検査 (冠動脈造影、冠動脈 CT あるいは心臓 MRI) を施行する。

- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心臓病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い、経過を観察する必要がある。
- 3) 心臓限局性サルコイドーシスが存在する。
- 4) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心内膜心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。従って、複数のサンプルを採取することが望ましい。
- 5) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET は、非特異的 (生理的) に心筋に集積することがあるので撮像条件に注意が必要である。

## 4. 皮膚病変の臨床所見

表 5 皮膚所見

① 皮膚サルコイド (特異的病変)
i 結節型 ii 局面型 iii びまん浸潤型
iv 皮下型
v その他 (苔癬様型、結節性紅斑様、魚鱗癬型、その他のまれな病変)
② 瘢痕浸潤
(皮膚病変を強く示唆する臨床所見として肉芽腫の組織学的証明が必要)

### 付記

肉芽腫のみられない非特異的病変として結節性紅斑を伴うことがあるが本邦ではまれである。

5. 呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見とサルコイドーシスの関連病態およびそれに伴う臓器病変

呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見と高カルシウム血症、高カルシウム尿症、small fiber neuropathy などのサルコイドーシスの関連病態およびそれに伴う臓器病変を記載する。

呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見には CT、MRI、超音波、各種内視鏡、gallium-67 citrate シンチグラムや fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET などの画像所見が含まれる。呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器においてサルコイドーシス

を強く示唆する臨床所見を確定する際は、当該臓器または異なる臓器における類上皮細胞肉芽腫の証明を必要とする。関連病態による臓器病変では“臓器病変を強く示唆する臨床所見”とはならないが、サルコイドーシスを示唆する臨床所見として重要であるため記載する。

表6 その他の臓器所見

1) 神経病変
①中枢神経
a 実質内肉芽腫性病変
a-1. 限局性腫瘍病変    a-2. びまん性散在性肉芽腫性病変    a-3. 脊髄病変
b 髄膜病変
b-1. 髄膜炎・髄膜脳炎    b-2. 肥厚性肉芽腫性硬膜炎
c 水頭症
d 血管病変
d-1. 血管炎    d-2. 脳室周囲白質病変    d-3. 静脈洞血栓症
e 脳炎
②末梢神経
a 脳神経麻痺
a-1. 顔面神経麻痺    a-2. 舌咽・迷走神経障害    a-3. 聴神経障害    a-4. 視神経障害
a-5. 三叉神経障害    a-6. 嗅神経障害    a-7. その他の脳神経の障害
b 脊髄神経麻痺
b-1. 多発性単神経炎    b-2. 多発神経炎 (small fiber neuropathy を含む)    b-3. 単神経麻痺
b-4. その他の障害: 神経根障害、馬尾症候群など
2) 肝病変: 肝腫、多発性結節
3) 脾病変: 脾腫、脾機能亢進症、多発性結節
4) 消化管病変: 潰瘍、粘膜肥厚、隆起性病変
5) 腎病変: 腎腫瘍、カルシウム代謝異常に伴う腎病変、尿細管間質性腎炎、肉芽腫性腎炎、糸球体腎炎、腎血管炎
6) 胸郭外リンパ節病変: 表在性リンパ節腫大、腹腔内リンパ節腫大など
7) 外分泌腺病変: 耳下腺腫大、顎下腺腫大、涙腺腫大
8) 上気道病変: 鼻腔病変、上気道腫瘤
9) 骨病変: レース状の骨梁像、溶骨性病変、円形のう胞状骨透亮像
10) 筋病変
i 急性～亜急性筋炎型
ii 慢性ミオパチー
iii 腫瘤型ミオパチー
11) 関節病変: 関節の腫脹、変形
12) 生殖器病変: 子宮、精巣、精巣上体、精索などの腫瘤
13) その他病変: 骨髄病変、膵病変、胆道・胆嚢病変、腹膜病変、乳腺病変、甲状腺病変など
14) カルシウム代謝異常: 高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎結石、尿管結石

**V. 除外規定**

以下の除外規定に従って、十分に鑑別診断を行う。

- ① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患を除外する：悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん（がん性リンパ管症）、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症（非結核性抗酸菌症、真菌症など）、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）/ウエゲナー肉芽腫症、IgG4 関連疾患など。
- ② 異物、がんなどによるサルコイド反応。
- ③ 他の肺肉芽腫を除外する：ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。
- ④ 巨細胞性心筋炎を除外する。
- ⑤ 原因既知のブドウ膜炎を除外する：ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ボスナー・シュロスマン症候群など。
- ⑥ 他の皮膚肉芽腫を除外する：環状肉芽腫、Annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死、Melkerson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。
- ⑦ 他の肝肉芽腫を除外する：原発性胆汁性肝硬変など。

**VI. 診断および経過観察における注意事項**

サルコイドーシスは同時性および異時性に多臓器に病変を有する全身性疾患であるので、既往歴の確認を十分に行い、各種臓器病変の有無を経時的に検討する必要がある。また、サルコイドーシスとして各臓器の診断の手引きから典型的な症例で組織学的な検討が困難な場合でも臨床診断群として、申請し、治療ができるようにした。この場合も十分に鑑別診断を行うことが前提である。また、サルコイドーシスを疑うが、上記の基準を満たさない症例において治療の必要がない場合には、疑診として経過観察を行うこととする。一方、疑診でも心臓サルコイドーシスや中枢神経サルコイドーシスを強く疑い、生命の危険が想定される場合は治療的診断として、診断に先行して治療を行う場合があることを付記する。

**VII. サルコイドーシスの重症度分類**

次の 3 項目によるスコアで判定する。

- 1. 罹患臓器数
    - 1 または 2 臓器病変 …………… 1
    - 3 臓器病変以上または心臓病変合併 …………… 2
  - 2. 治療の必要性の有無（全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療）
    - 治療なし…………… 0
    - 必要性はあるが治療なし…………… 1
    - 治療あり…………… 2
  - 3. 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
    - 身体障害なし…………… 0
    - 身体障害 3 級または 4 級 …………… 1
    - 身体障害 1 級または 2 級 …………… 2
- 合計スコアによる判定
- |       |         |
|-------|---------|
| 重症度 1 | 1       |
| 重症度 2 | 2       |
| 重症度 3 | 3 または 4 |
| 重症度 4 | 5 または 6 |

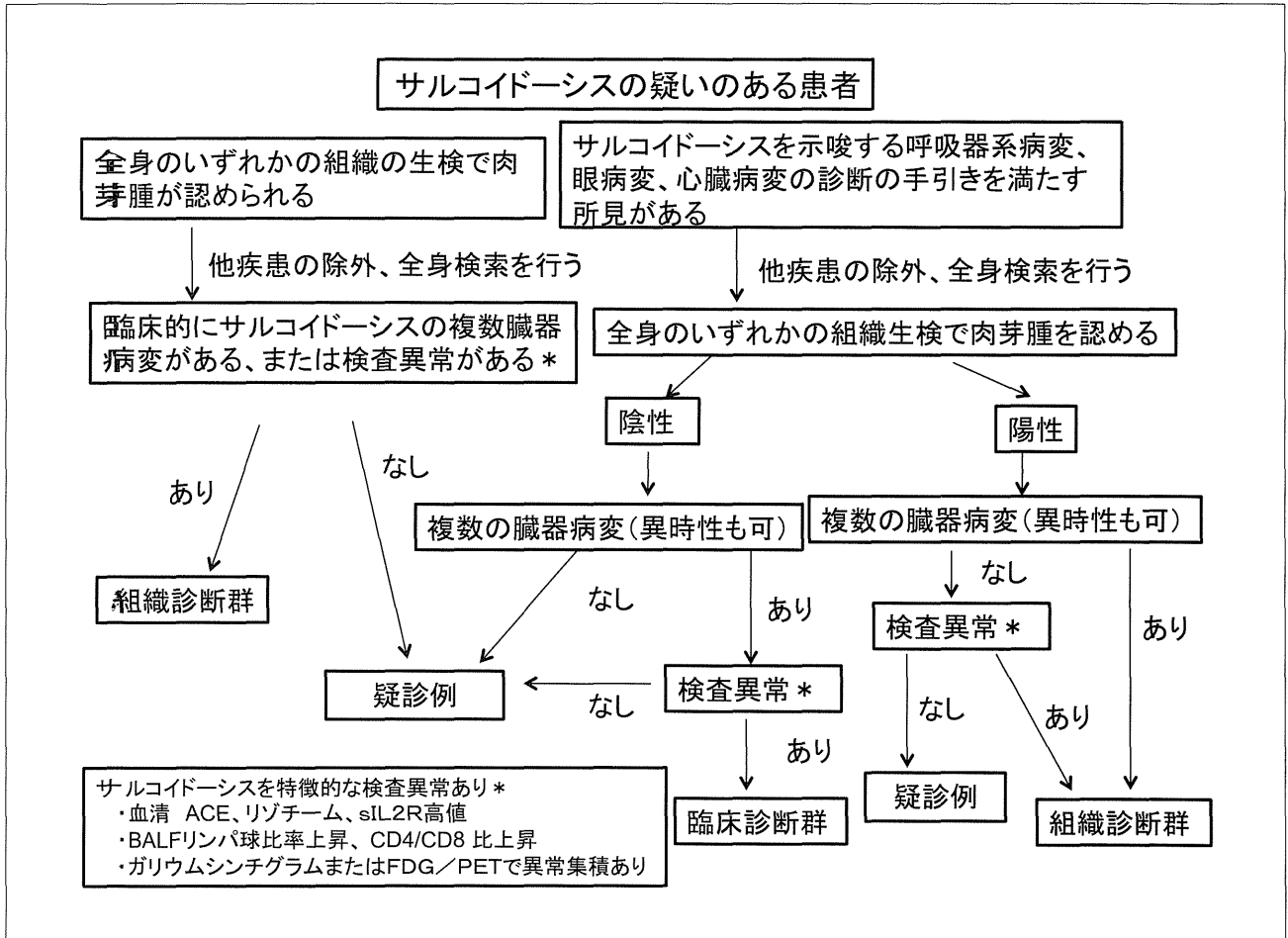
重症度 3 と 4 を助成対象とする。

**VIII. サルコイドーシスの診断手順**

サルコイドーシスは以下の図に従って診断されることを想定している。

サルコイドーシスは、自覚症状がなく検診で発見される病態から、多彩な各臓器症状や全身症状を呈する病態まで幅広い臨床症状を呈することが知られている。しかし、本邦では、呼吸器科、眼科、循環器科領域の症状を訴えることが多いので、上記臓器のいずれかの当該臓器の各種検査で、臓器病変を強く示唆する臨床所見を確認することにより、サルコイドーシスに特徴的な検査を実施し、診断する場合がある。また、上記以外の臓器病変の異常を認め、生検等で組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されたことにより、サルコイドーシスを考え、全身検索と特徴

的な検査の実施によりサルコイドーシスが診断される場合がある。どちらの場合もできる限り組織診断を加え、十分に除外診断を行うことが重要である。



サルコイドーシス診断アルゴリズム

# 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
2. 特発性肺線維症の staging について
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 -
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
5. Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) の病理組織学的進行
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
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
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
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

# 特発性肺線維症の健康関連 QOL に関する検討

谷口 博之\*、松田 俊明、近藤 康博、木村 智樹、片岡 健介、横山 俊樹

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科

\* 研究協力者

## 緒言

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。

## 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 SpO<sub>2</sub> (min SpO<sub>2</sub>)、安静時動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)] 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%、PaO<sub>2</sub> 81.2Torr、6MWD 574m、min SpO<sub>2</sub> 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 ( $\rho=-0.44$ 、 $p<0.01$ )、PaO<sub>2</sub> ( $\rho=-0.27$ 、 $p<0.01$ )、6MWD ( $\rho=-0.52$ 、 $p<0.01$ )、min SpO<sub>2</sub> ( $\rho=-0.37$   $p<0.01$ )、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  $\beta$  係数 =0.16、 $p<0.001$ )、6MWD (標準化  $\beta$  係数 =-0.16、 $p<0.001$ )、BDI (標準化  $\beta$  係数 =-0.62、 $p<0.001$ ) が選択された (Cumulative R<sup>2</sup> =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。

## 背景

特発性肺線維症（IPF）は慢性進行性の原因不明の疾患である。進行性に悪化する呼吸困難と不可逆性の肺容積減少にともない運動耐容能が低下し、日常の身体活動性も低下していく。現在まで IPF の予後や臨床経過を改善しうる薬剤は開発されていない<sup>1)</sup>。近年、IPF 患者では胃食道逆流症、静脈血栓塞栓症、冠動脈疾患、睡眠障害、抑うつ、肺気腫、肺高血圧、肺癌などの合併症が注目されるようになってきている<sup>2)</sup>。

抑うつは慢性疾患を伴う患者において健常者の 1.5-7 倍合併し易いと言われている<sup>3,4)</sup>。COPD や IPF などの慢性呼吸器疾患では抑うつの合併頻度が高いといわれている<sup>2)</sup>。これまで COPD の健康関連 QOL (HRQoL) についての研究では心理的要素が関与することが報告されている<sup>5)</sup> が IPF についての研究はほとんどない。

HRQoL は患者の認知しているものを定量化することにより生理学的検査や画像検査ではキャッチできない情報を得ることができる。このため IPF の臨床試験では治療介入の有効性を評価する重要な指標の一つとなっている。我々の施設ではこれまで IPF 患者において呼吸困難が HRQoL の重要な規定因子であることを報告してきた<sup>6)</sup>。しかしながら心理的要素が HRQoL に影響するかどうかについては不明である。今回の研究では不安、抑うつ症状と HRQoL の関係について調査を行うこととした。IPF 患者において抑うつは HRQoL に影響すると仮説をたて検討を行った。

## 方法

2009 年 4 月から 2013 年 3 月までの期間に、陶生病院で初回評価時に多面的評価を行った未治療の IPF 患者 121 例を後方視的に検討した。IPF の診断は American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / Japanese Respiratory Society (JRS) / The Latin American Thoracic Association (ALAT) ステートメントに基づいて行った<sup>1)</sup>。多面的評価時に抗線維化薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、長期酸素療法を使用している患者は除外した。心疾患など重篤な

合併症を有する症例は除外した。6 分間歩行距離試験が実施できない症例は除外した。本研究は陶生病院内の倫理委員会で承認された（IRB 承認番号 470）。後方視的観察研究であるためインフォームドコンセント取得は必要としなかった。

## 測定項目

呼吸機能検査（努力肺活量 FVC、拡散能 DLco）、安静時動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）、6 分間歩行距離（6MWD）、歩行時最低 SpO<sub>2</sub>（min SpO<sub>2</sub>）を記録した。すべての患者で ATS の標準法に従いスパイロメトリー検査（CHESTAC-55V; Chest; 東京、日本）を実施した。拡散能は一回法を用いた<sup>7)</sup>。6 分間歩行試験は ATS の標準方法に基づいて全患者に対して実施した<sup>8)</sup>。

## 健康関連 QOL

### (Health related Quality of Life; HRQoL)

HRQoL は St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の日本語版を用いた。SGRQ は症状 (Symptom)、活動 (Activity)、衝撃 (Impact) の 3 つの領域のスコアと総スコアから成り立っている。それぞれの領域のスコアおよび総スコアは 0 から 100 の範囲をとり、0 は障害がない状態であり数値が高いほど障害が大きいことを示す<sup>9)</sup>。

## 日常生活における呼吸困難

呼吸困難の評価は日本語版の baseline dyspnea index (BDI) を用いた。BDI は機能障害 (functional impairment)、作業の程度 (magnitude of task)、労作の程度 (magnitude of effort) の 3 つのカテゴリーから成り立ち、それぞれ 0 (著しい障害) から 4 (障害なし) の 5 段階で評価され、総スコアは 0 から 12 の値をとる<sup>10)</sup>。

## 心理的状態

心理的状態の評価には日本語版の Hospital anxiety and depression scale (HADS) を用いた。HADS は不安状態と抑うつ状態をスクリーニングできる簡便なツールである (不安状態: HADS-A、抑うつ状態: HADS-D)。従来は入院患者に用い



られていたが外来患者においても使用できる。HADS は 14 の項目から成り立ち、それぞれが 4 段階に分かれ、不安状態と抑うつ状態を同時にスクリーニングできる。それぞれ 0 (症状なし) から 21 (最大の不安状態または抑うつ状態) の値をとり高値であるほど障害が強い。HADS のカットオフ値はそれぞれ、7 以下が正常、8 から 10 が不安状態または抑うつ状態の疑い (possible level)、11 以上が不安状態または抑うつ状態の確定 (possible level) となる<sup>11)</sup>。

### 統計学的事項

HRQoL と種々の臨床的指標との単相関関係を明らかにするため Spearman の順位相関係数による検定を行った。続いて HRQoL の規定因子を検討するためにステップワイズ法による重回帰解析を行った。単変量解析で  $p$  値  $<0.2$  の変数を多変量解析に独立変数として投入し、従属変数には総スコア、症状、活動、衝撃の各スコアを用いそれぞれ検討した。多重共線性を回避する目的で、非常に強い相関関係をみとめる変数 (相関係数  $\geq 0.9$ ) が複数存在した場合は一つの変数のみ投

入した。今回の検討では  $p$  値  $<0.05$  を統計学的に有意とした。統計解析は SPSS ver.21 (SPSS Inc. Chicago, IL) を用いた。

### 結果

IPF121 例の患者背景は男性 99 例、女性 22 例。平均年齢  $66.8 \pm 7.6$  歳。外科的肺生検 57 例。全例が未治療であり抗線維化薬、コルチコステロイド、免疫抑制剤、長期酸素療法は使用されていなかった。患者背景は Table 1 に示した。

BDI、HADS-A、HADS-D、SGRQ の各スコアは Table 2 に示した。HADS-A、HADS-D の疑いまたは確定レベルの症例はそれぞれ 21.5%、22.3% で認めた。SGRQ の各領域、総スコア、HADS-A、HADS-D のヒストグラムを Figure 1,2 に示した。

呼吸機能検査、BDI、HADS 等の各指標と SGRQ の各スコアとの単相関関係を Table 3 に示した。

ステップワイズ法による多変量解析は BDI、HADS-D、HADS-A、FVC、DLco、6MWD、歩行試験時の最低 SpO<sub>2</sub> 値を独立因子として投入し

Table 1 Clinical characteristics of 121 patients with IPF

	n=121
Males, n (%)	99 (81.8)
Age (yrs) , m (SD)	66.8 (7.6)
Smoking status, n (%)	
Current smoker	9 (7.4)
Former smoker	84 (69.4)
Never smoker	28 (23.1)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) , m (SD)	23.5 (3.2)
FVC (%pred) , m (SD)	81.1 (18.9)
DLco (%pred) , m (SD)	61.1 (19.9)
6MWD (m) , m (SD)	574 (131)
lowest SpO <sub>2</sub> (%) , m (SD)	83.5 (7.8)
PaO <sub>2</sub> at rest (torr) , m (SD)	81.2 (11.2)

IPF, Idiopathic pulmonary fibrosis; BMI, Body mass index; FVC, Forced vital capacity; DLco, diffusion capacity for carbon monoxide; 6MWD, 6-minute walking distance; SpO<sub>2</sub>, Oxygen saturation measured by pulse oximetry; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen in arterial blood.

Table2 Results of dyspnea scale, psychological assessment, and the SGRQ score (n=121)

		m (SD)	range	No. of subjects with	
				mimum score	maximum score
BDI	(0-12)	9.1 (2.3)	2-12	0	18
HADS-A	(0-21)	5.0 (3.1)	0-18	7	0
normal	(0-7), n (%)	95 (78.5)			
possible	(8-10), n (%)	22 (18.2)			
definite	(11-21), n (%)	4 (3.3)			
HADS-D	(0-21)	5.4 (3.1)	0-15	3	0
normal	(0-7), n (%)	94 (77.7)			
possible	(8-10), n (%)	19 (15.7)			
definite	(11-21), n (%)	8 (6.6)			
The SGRQ total	(0-100)	33.9 (20.1)	0.7-80.6	0	0
The SGRQ symotom	(0-100)	44.5 (22.7)	0-100	2	1
The SGRQ activity	(0-100)	38.4 (25.9)	0-93.3	9	0
The SGRQ impact	(0-100)	27.3 (20.1)	0-81.8	5	0

Table3 Result of univariate analysis for factors relating to the SGRQ score (n=121)

	Total		Symptom		Activity		Impact	
	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p
age	0.106	0.2476	-0.01	0.9114	-0.134	0.1413	0.089	0.3311
BMI	-0.054	0.5506	-0.066	0.4703	0.058	0.5237	-0.111	0.2248
FVC	-0.334	0.0003	-0.215	0.0184	-0.376	<0.0001	-0.252	0.0058
DLco	-0.443	<0.0001	-0.431	<0.0001	-0.491	<0.0001	-0.305	0.0008
BDI	-0.739	<0.0001	-0.589	<0.0001	-0.74	<0.0001	-0.606	<0.0001
HAD-A	0.205	0.0249	0.191	0.0367	0.125	0.1696	0.237	0.0093
HAD-D	0.201	0.0278	0.101	0.2695	0.165	0.07	0.219	0.0164
6MWD	-0.519	<0.0001	-0.316	0.0005	-0.563	<0.0001	-0.418	<0.0001
lowest SpO <sub>2</sub>	-0.366	<0.0001	-0.339	0.0002	-0.377	<0.0001	-0.308	0.0007
PaO <sub>2</sub> at rest	-0.266	0.0035	-0.165	0.0708	-0.326	0.0004	-0.211	0.0207

SGRQ: St. George's respiratory questionnaire; BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; DLco: diffusion capacity for carbon monoxide; BDI: baseline dyspnea index; HADS: hospital anxiety and depression scale; HADS-A: HADS for anxiety; HADS-D: HADS for depression; 6MWD: 6 minute walk distance, SpO<sub>2</sub>, Oxygen saturation measured by pulse oximetry; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen in arterial blood.

SGRQ の総スコア、各領域のスコアの規定因子について検討を行った。この検討では、SGRQ の総スコアの規定因子として BDI、6MWD、HADS-D が選択された。このモデルでは SGRQ 総スコアの 57% が説明される (p<0.001)。症状のスコアについては BDI のみが選択された。活動のスコアについては BDI、6MWD、最低 SpO<sub>2</sub> 値、HADS-D が選択された。衝撃のスコアについては BDI、HADS-D が選択された (Table 4)。

### 考察

今回の検討では、抑うつスケールが呼吸困難のスケールや運動耐容能と共に IPF 患者の SGRQ を規定していることが示された。治療介入前の段階、すなわち IPF を診断した時点で、すでに抑うつ症状は HRQoL に影響しているといえる。この結果は、IPF 患者の HRQoL を呼吸困難や運動耐容能が規定しているという過去の報告と合致しており新たな情報を補完したことになる。過去の

Table 4 Results of Stepwise regression analysis for the SGRQ score (n=121)

	Total				Symptom				Activity				Impact				
	$\beta$	SD	Standardized $\beta$	p	$\beta$	SD	Standardized $\beta$	p	$\beta$	SD	Standardized $\beta$	p	$\beta$	SD	Standardized $\beta$	p	
Age, yrs																	
Gender, Male					-0.985	4.265	-0.168	0.023									
FVC,%pred																	
Dlco,%pred																	
BDI	-5.414	0.650	-0.619	<0.001	-0.582	0.718	-0.590	<0.001	-5.57	0.898	-0.495	<0.001	-5.324	0.599	-0.610	<0.001	
HADS-A																	
HADS-D	1.077	0.387	0.165	0.006					1.126	0.503	0.134	0.027	1.408	0.448	0.216	0.002	
6MWD,m	-0.025	0.011	-0.167	0.027					-0.050	0.015	-0.257	0.001					
lowest SpO <sub>2</sub> , %									-0.480	0.212	-0.145	0.025					
PaO <sub>2</sub> , torr																	
Cumulative R <sup>2</sup>	0.590			<0.001	0.364			<0.001	0.555			<0.001	0.442			<0.001	

SGRQ: St. George's respiratory questionnaire; BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; DLco: diffusion capacity for carbon monoxide; BDI: baseline dyspnea index; HADS: hospital anxiety and depression scale; HADS-A: HADS for anxiety; HADS-D: HADS for depression; 6MWD: 6 minute walk distance, SpO<sub>2</sub>: Oxygen saturation measured by pulse oximetry; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen in arterial blood.

検討では心理的要素が HRQoL に影響するか調査したものはない。今回の研究は IPF 患者において HRQoL と抑うつ症状 (HADS スコア) の関係を示した初めての報告である。

単相関解析では、FVC、DLco、安静時 PaO<sub>2</sub>、BDI、HADS-A、HADS-D、6MWD、歩行試験時の min SpO<sub>2</sub> が SGRQ の総スコアと相関していた。各指標のなかでも BDI のスコアは SGRQ の総スコア、3 つの領域のスコアと最も強い相関を示した。多変量解析においても BDI は総スコアといずれの領域のスコアの規定因子として選択されていた。症状においては BDI が規定因子として選択されていた。これらの結果は呼吸困難が重要な SGRQ の規定因子であるという我々の過去の報告と合致している。

HADS-D は SGRQ の総スコアと衝撃のスコアと有意な相関を示した。多変量解析では HADS-D は総スコアと活動、衝撃のスコアの規定因子として選択された。抑うつは IPF を含む間質性肺炎の検討において頻度が高く 23-27% になると報告されている<sup>12)</sup>。しかしながら重要な合併症である抑うつと HRQoL との関係についてはほとんど調査されていない。今回の研究では、治療介入を行っていない新規診断の IPF 症例を対象に

検討を行った。HADS-D のスコアが possible から definite のレベルにある症例は 22.3% であった。対象症例の呼吸機能障害は軽症から中等症であるが抑うつ症状の存在について注意が必要であると考えられる。また疾患の進行や長期酸素療法などの介入は HRQoL、呼吸困難、精神的要素、呼吸機能検査、運動耐容能に影響を与えるため経時的な検討が必要である。

単変量解析では HADS-A は SGRQ と有意な相関関係を認めたが、HADS-A は多変量解析において SGRQ 総スコアと 3 領域 (症状、活動、衝撃) のスコアの規定因子として選択されなかった。一方で COPD 患者を対象とした検討では不安と HRQoL が関連すること<sup>13)</sup> や疾患についての知識が不安や抑うつと関連すること<sup>14)</sup> が示されている。患者教育やカウンセリングは疾患に対する患者の知識や理解を深める可能性があり HRQoL の改善に役立つかもしれない。IPF 患者においても疾患に対する知識と心理的要素、HRQoL についての検討も必要であろう。

6MWD は SGRQ の規定因子として選択されており、過去の報告と合致している。結果が一致していることは HRQoL と運動耐容能との関係を強固にするものである<sup>15,16)</sup>。Chang らの報告では

IPF を含む間質性肺炎を対象とした検討が行われており 6MWD と SGRQ の総スコアが強い相関をしめしていた<sup>15)</sup>。Verma らは 6MWD が SGRQ の総スコアと強い相関をしめすことを示していたが呼吸困難や抑うつについては検討を行っていなかった<sup>16)</sup>。

今回の研究では心理的要素が HRQoL に影響することが明らかとなり、IPF 患者は統合的なケアによる恩恵をうける可能性があることが示唆される。慢性疾患患者に対して WHO は患者中心の統合的ケアを推奨しており<sup>17)</sup>、COPD では GOLD で包括的リハビリテーションプログラムが推奨され抑うつや不安の軽減についても言及している<sup>18)</sup>。COPD 患者と同様に IPF 患者でも抑うつを重視すべきである。IPF 患者では抑うつ症状について積極的にスクリーニングし、抗鬱薬やカウンセリングなどの適切な介入を行うべきであろう。しかし、この重要な合併症に対する介入が健康関連 QOL や機能状態を改善させるのかも十分に研究されていない。呼吸リハビリテーション

は、包括的で多面的なプログラムであり、教育、カウンセリング、行動変容の手法を組み合わせを行い、慢性呼吸器疾患患者のセルフマネジメントの改善、症状の軽減、身体機能の適正化、社会参加と身体活動性の改善をもたらすことが期待される。IPF 患者を対象とした過去の研究では、呼吸リハビリテーションは呼吸困難、身体機能、QOL を改善させることが示されているが最近のガイドラインでは IPF に対する呼吸リハビリテーションの有効性を示すエビデンスの質が低いことから弱い推奨にとどまっている<sup>1)</sup>。

この研究にはいくつかの limitation がある。まず、今回の研究は横断的研究であり、心理的要素と HRQoL の因果関係を示したものではない。次に、本研究では軽度から中等度の呼吸機能障害をもつ患者が対象となっていた。より重症な症例で同様の結果になるかは不明である。さらに、臨床診断による IPF 患者が含まれており、全患者が病理学的な診断を受けていないということである。この点については過去の報告で HRCT によ

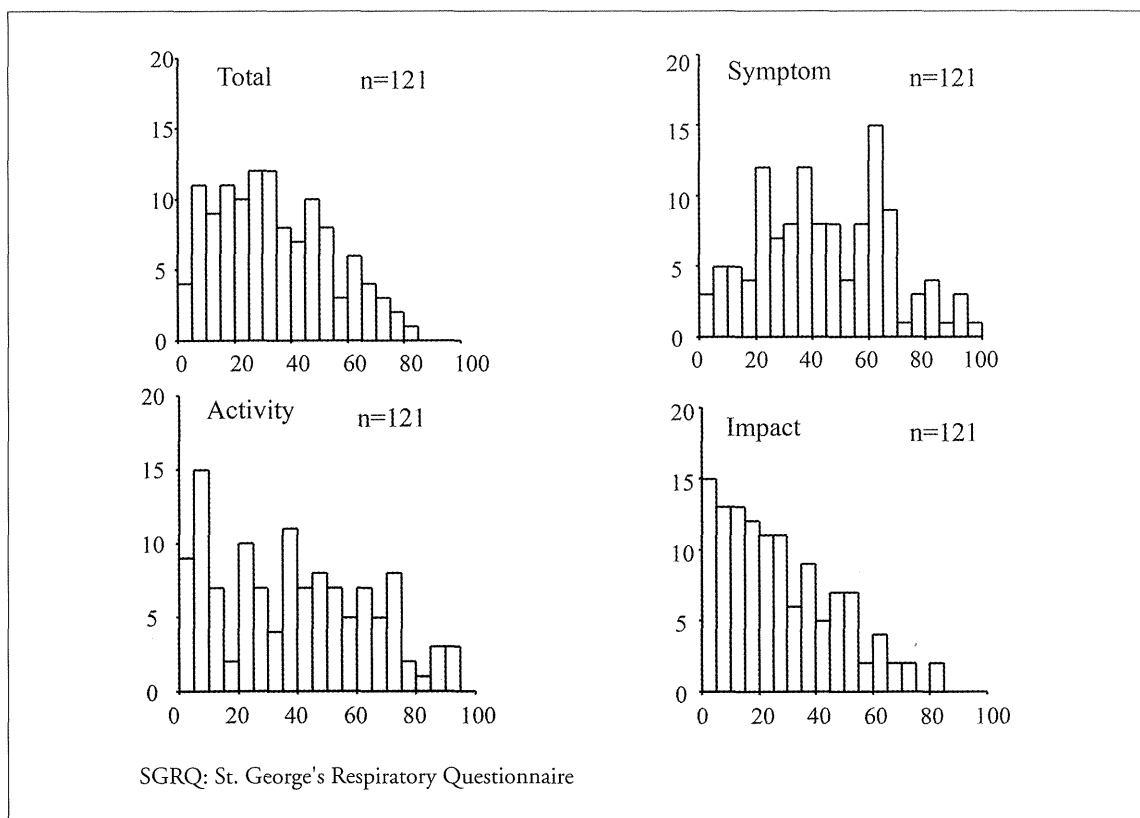


Fig.1 Frequency distribution histograms of each score for the SGRQ score.

る IPF 診断の精度が高いことが示されている。最後に、HADS は抑うつと不安のスクリーニングのツールであり診断ツールではないということである。不安や抑うつの診断は臨床医による問診をもとに行われている。

結論として、我々の今回の検討では抑うつスケールが呼吸困難や運動耐容能とともに IPF 患者の HRQoL を規定している。抑鬱状態は IPF 患者の評価に含まれるべきである。

参考文献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, and et al. An official guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Med* 2011; 183: 788
- 2) Lee AS, Mira-Avendano I, Ryu JH, and et al. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: an unmet public health need. *Respir med* 2014; 108: 955
- 3) Zheng D, Macera CA, Croft JB, and et al. Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States. *Annals of epidemiology* 1997; 7: 213
- 4) Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, and et al. Depression, chronic disease, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851
- 5) Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, and et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Dis.* 2014; 9:501
- 6) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, and et al. What is the main contributing factor? *Respir med* 2005; 99: 408
- 7) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107

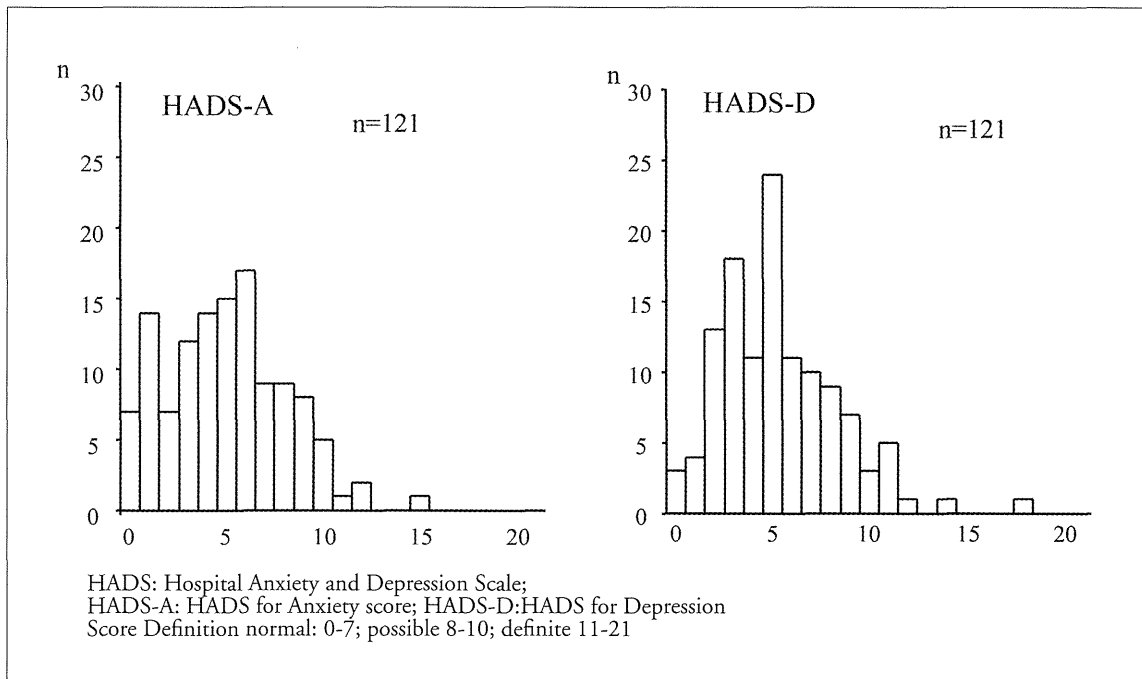


Fig.2 Frequency distribution histograms of HADS

- 8) Eaton T, Young P, Milne D, and et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1150
- 9) Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1321
- 10) Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, and et al. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care med* 1998; 157: 785
- 11) Higashi A, Yashiro H, Kiyota K, and et al. [Validation of the hospital anxiety and depression scale in a gastro-enterology clinic]. *Nihon Shokakibyō Gakkai=The Japanese journal of gastro-enterology* 1996; 93:884
- 12) Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, and et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interesting lung disease. *Chest* 2011; 139: 609
- 13) Balcells E, Gea J, Ferrer J, et al. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 108
- 14) Zhang Q, Liao J, Liao X, and et al. Disease knowledge level is a noteworthy risk factor of anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2014;14:92
- 15) Verma G, Marras T, Chowdhury N, and et al. Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J.* 2011; 18:283
- 16) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, and et al. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116:1175
- 17) World Health Organization; innovative Care for Chronic Conditions: Building Blocks for Action: Global Report 2002 WHO Library Cataloging in Publication Data 2002
- 18) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) . 2014[<http://www.goldcopd.org>]

# 特発性肺線維症の staging について

喜舎場 朝雄、根井 雄一郎、長野 宏昭、山城 信

沖縄県立中部病院呼吸器内科

【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と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  $71.1 \pm 11.4$ 、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  $24.2 \pm 4.4$  で肺機能では FVC  $1.95 \pm 0.74$ , %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  $42.7 \pm 38.0$  ヶ月であった。平均 GAP が  $4.2 \pm 1.8$ , CPI が  $52.7 \pm 21.1$  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。

【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。

## 背景

IPF は胸部高い分解能 CT での蜂巣肺で特徴づけられる進行性線維性疾患である。平均生存期間は約3年間と言われる。死因の最大の原因は呼吸不全の進行である。安定した IPF 患者も中にはいるが長期の経過と生存状況は様々である。よって IPF 患者の生存を予測する事は極めて重要である。

臨床医にとって強皮症の間質性肺炎、肺癌、COPD などに関しては有用な情報を盛り込んだ多くの staging のアルゴリズムが提唱されてきた。

IPF に関してあるモデルも提唱されたが実臨床に応用するには煩雑であった。最近になって呼吸器関連入院、或は性別・年齢・肺機能を用いた GAP staging と呼ばれる staging システムが IPF 患者にかんして提唱されてきた。

また IPF 患者の胸部高分解能 CT に関しては Kazerooni らが CT スコアリングシステムを提唱した。それに加えて最新の IPF ガイドラインでは胸部高分解能 CT の有用性を強調している。臨床的視点から実臨床に応用可能な簡便な staging システムが望ましい。しかしながら GAP staging に

よる IPF 患者の臨床的及び画像的特徴は明らかになっていない。そこで本研究では GAP staging によって IPF 患者の臨床的特徴、胸部高分解能 CT 所見、最も重要な予後因子に於いて調査した。

### 研究方法

2008 年 1 月から 2010 年 12 月までの 3 年間で原因不明で外科的肺生検により usual interstitial pneumonia (UIP) または臨床経過と胸部高分解能 CT で IPF の診断が得られた 54 例について年齢、性別、喫煙歴、呼吸困難の程度、血液検査、肺機能、胸部高分解能 CT、肺高血圧の有無、生存率などのデータを後ろ向きに検討した。

胸部 CT については大動脈弓、気管分岐部、右横隔膜直上 1cm のレベルの 3 カ所で評価した。すりガラス陰影、蜂巣肺、気腫などについて Kazerooni のスコアを用いて面積を右・左の計 6 カ所においてそれぞれで算出して平均値を求めた。

Gender Age Physiology (GAP) staging と Composite Physiologic Index (CPI) :2012 年に発表された GAP staging を用いて当院での IPF 症例を層別化した。また、CPI は間質性肺炎の重症度判定に有用と考え  $CPI = 91 - (0.65 \times \%DLco) - (0.53 \times \%FVC) + (0.34 \times \%FEV_1)$  で計算した。

### 統計

連続変数は平均値を算出し、カテゴリ変数は割合で表した。群間比較はカテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定、連続変数に関しては Mann-Whitney 検定を用いた。コックス比ハザード検定で致死率の予測因子を同定した。Kaplan-Meier 曲線を用いて生存曲線を求めた。STATA 11.0 を使用して統計学的な有意差は  $p < 0.05$  を持って判断した。

### 結果

観察期間中に参入基準を満たして必要な情報が得られた患者が 54 名であった。(Table 1) 男性 36 名、女性 18 名で平均年齢は 71 歳であった。(53-85) 37 名は喫煙経験者で平均 34 Pack-year で

あった。臨床症状では修正 MRC スコアが 1.8 (1-3)、呼吸困難の罹病期間が平均で 8.4 ヶ月であった。(0.3-60) 44.4% にあたる 24 名にばち指が見られた。Table 1 に WBC, CRP, LDH, KL-6 などの主な検査結果、%FVC, %DLco などの肺機能の値、胸部 HRCT でのスコア値を示す。下肺野での平均の線維化スコアは 2.5 であった。CPI の平均値は 52.7 (0.6-91) であった。全患者での平均生存期間は 33 ヶ月で (0.5-120)、観察期間中に 59.2% にあたる 32 名が死亡した。死因の 62.5% が急性増悪、18.8% が肺高血圧の進展であった。

### GAP Stage 毎の臨床的特徴

Table 2 に stage 毎の特徴を示す。GAP stage I、II、III の線維化スコアは 1.8, 2.0, 1.8 で CPI スコアは 40.9, 54.1, 69.7 であった。Stage III の患者は stage II の患者より有意に肺高血圧の合併が多かった。(50% vs, 23%,  $p < 0.036$ ) Stage III の患者及び stage II の患者の肺動脈収縮期圧は 52.0 mmHg (40-66) と 40 mmHg (35-48) であった。

我々は Table 3 に示すように診断 1 年後にも修正 MRC スコアを評価した。1 年以内に 18 名

Table 1 IPF patients の臨床的特徴

	IPF (n = 54)
Age	71 (53-85)
Men/Women	36/18
Pack-year	34 (3-120)
Modified MRC dyspnea scale	1.8 (1-3)
Dyspnea duration (months)	8.4 (0.3-60)
Clubbing (%)	44.4
WBC (mm <sup>3</sup> )	9113 (4000-19400)
LDH (IU/L)	250 (144-407)
KL-6 (IU/L)	1296 (183-4250)
%FVC	70.6 (46.4-114.3)
%DLco	49.2 (15-105.9)
%KCO	82.4 (77.5-91.5)
%TLC	80.0 (34.7-115.4)
%FEV <sub>1</sub>	86.7 (48.9-175.2)
Fibrosis score	1.9 (0-4)
Ground-glass opacity score	1.6 (1-3.3)
Surgical Lung Biopsy (%)	9 (16.7%)
Survival (months)	33.0 (0.5-120)



が死亡した。1年以上生存した36名で評価したところ Stage IIIの患者のスコアの悪化が stage I、IIの患者に比較して顕著な傾向があった。(p=0.07) また、stage IIIの患者は stage II、Iの患者より急性増悪の頻度が有意に高かった。(58.3%, 40.9%, 20.0%)

治療に関しては Table 4 に示すように 50%の患者がプレドニゾン単剤、31.5%の患者がプレドニゾンと免疫抑制剤の併用、5.6%が pirfenidone を使用、9.3%が無治療であった。Pirfenidone 内服した患者は経過が安定していた。

致死率の予測因子

コックス比ハザードモデルで性別 (HR 55.2, 95%CI 36.31-74.17, p<0.001), LDH (HR 2.2, 95%CI 0.85- 3.64, p = 0.006), %DLco (HR: 1.7, 95% CI: 1.25-2.15, p < 0.001), %FVC (HR: 1.6, 95% CI: 0.48-2.67, p = 0.010), and CPI (HR: 1.8, 95% CI: 1.17-2.51, p < 0.001) が強力な予測因子になった。(Table 5) Kaplan-Meier 生存曲線で Stages I, II, and III 毎の平均生存期間は 50.8 months, 23.6 months, and 20.6 months, respectively (p = 0.0006) (Figure 1) .

Table 2 IPF 患者の GAP staging 毎の特徴

	StageI (n=20)	StageII (n=22)	StageIII (n=12)	pvalue
Age	67.4 ± 14.5	72.9 ± 9.0	74.2 ± 7.7	0.17
Baseliem MRC	1.2	1.8	2.7	0.04
LDH (IU/L)	231 ± 51.9	263 ± 83.9	267 ± 47.7	0.33
KL-6 (IU/L)	1235 ± 814.8	1397 ± 1096.6	1208 ± 750.2	0.80
Fibrosisscore	1.8 ± 0.7	2.0 ± 0.8	1.8 ± 0.8	0.62
GGOscore	1.4 ± 0.4	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.6	0.19
%DLco	63.2 ± 24.93	47.2 ± 15.4	29.4 ± 6.0	<0.00
%FVC	80.7 ± 15.2	75.8 ± 17.4	44.2 ± 15.8	<0.00
CPI	40.9 ± 24.8	54.1 ± 15.8	69.7 ± 5.1	<0.00
PAH (%)	10	23	50	<0.00
Acute exacerbation (%)	20	40.9	58.3	<0.00
Survival (months)	50.8 ± 31.0	23.6 ± 28.2	20.6 ± 20.7	0.003

Table 3 Staging 毎の修正 MRC 息切れスコアの変

	Stage I (n = 20)	Stage II (n = 22)	Stage III (n=12)	p-value
Delta mMRC (1 year - baseline)	0.6	1.1	1.3	<0.07

Table 4 GAP staging 毎の治療内容

	Stage I (n = 20)	Stage II (n = 22)	Stage III (n = 12)
Without treatment	3	2	0
PSL alone	9	12	6
PSL with immunosuppressants	5	7	5
PSL with pirfenidone	1	0	1
Pirfenidone	2	1	0

Table 5 致死率予測の調整ハザード比

	Hazardratio	95%CI	p-value
Gender	55.2	36.31-74.17	<0.001
LDH	2.2	0.85-3.64	0.006
%DLco	1.7	1.25-2.15	<0.001
%FVC	1.6	0.48-2.67	0.010
CPI	1.8	1.17-2.51	<0.001

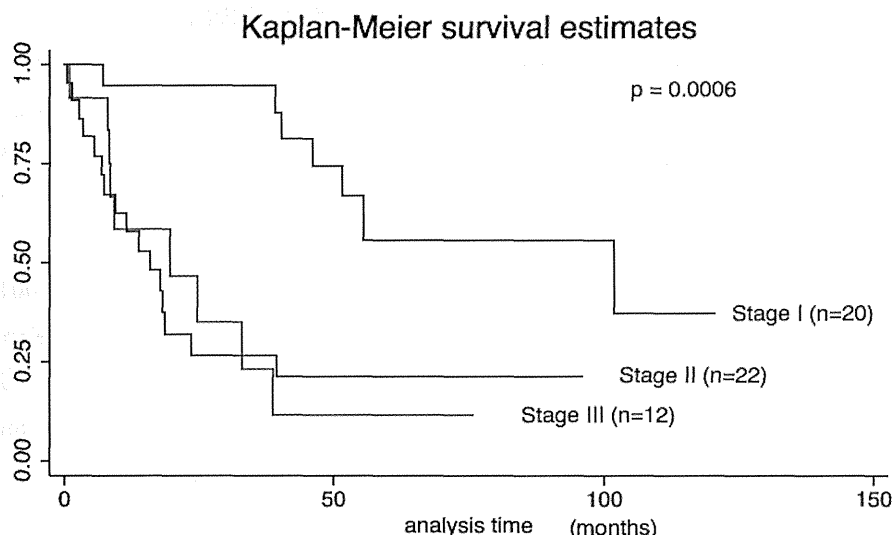


図1 GAP Staging 別の生存曲線

### 議論

本研究で我々は GAP staging 毎の当院での IPF 患者の臨床的な特徴を明らかにした。臨床医にとって IPF のような進行性疾患でどのような患者を治療し経過をどうモニターするかを明らかにする事は重要である。我々が簡便な方法で評価できれば世界中で臨床応用が可能となる。我々の研究は IPF 患者の GAP staging 毎の重要な所見を提供した。Stage I の患者は他の病期に比べて臨床経過が比較的良好であった。この病期の患者は肺高血圧がなく肺機能や CPI から機能は比較的保持されていた。しかしながら近藤らの報告にあるように当初肺機能が保たれている群においても後で機能低下が見られる事があり我々は注意深く経過を追跡すべきである。薄いスライスでの胸部 CT は間質性肺疾患の評価に有用である。最新の IPF のガイドラインでも胸部 HRCT の重要性を強調している。そこで我々は簡便さを考え Kazerooni によって提唱されたスコアを用いて線維化の評価をした。蜂巣肺に関しては Fleischner Society の定義を採用した。Stage II の患者は線維化のスコアは最高値で大部分の患者は積極的な治療を受けていた。この病期の患者は日常活動度も比較的良好で強力な治療で病気の進行が緩和される傾向があった。我々のコホートで HRCT の線維化の程度が

肺機能に比べて予後予測因子にならなかったのは stage III の患者に比べて肺高血圧が少なかった事も要因の一つとして挙げられる。血管病変や過凝固が IPF 患者の急性増悪や予後に寄与しているかもしれない。一方、stage III の患者は線維化が似通った状態でも予後不良であった。その一つの理由は他の 2 群に比較して肺高血圧の頻度や急性増悪が多い事が挙げられる。肺高血圧合併の IPF ではそのモニタリングと治療戦略の構築が求められる。急性増悪に関しては我々は最近 staging について提唱した。

それに加えて stage III の患者では診断後 1 年で修正 MRC スコアの進行があった。臨床的な見地から咳嗽が IPF において予後に関する情報提供になる報告がある。我々のコホートでの IPF staging と息切れの変化に関する相関は新しい知見である。新しい特発性間質性肺炎のガイドラインでは疾患の振る舞いの考慮について言及されている。主要な臨床症状の傾向のモニタリングはこの進行性疾患の管理において重要な事である。

最後に治療に関して、我々のコホートでは既報と同様に stage I , II の患者において抗線維化薬の pirfenidone は有効であった。最近、治療前の FVC の低下が大きい群で pirfenidone が有効で

あったとの報告もあった。また、坂本らはより進行した群でも同薬の有効性を報告している。しかしながら、現在のところ、どの患者に pirfenidone を使用すべきかについての合意はない。

我々の研究には限定がある。最初に本研究は後ろ向きである。そしていくつかの臨床情報は調べていない。2 点目に単一施設での研究なので選択バイアスがある。従って我々の結果は全ての IPF の患者には応用出来ないかも知れない。しかしながら我々のコホートは疫学的及び臨床の見地から既報のコホートと大きな違いはない。3 点目に我々は肺高血圧の評価は心臓カテーテル検査ではなく心臓超音波検査で行った。重症患者ではこのような侵襲的な検査が施行出来ない場合がある。従って全ての患者において心臓カテーテル検査を施行する事は不可能である。しかしながら我々のコホートの肺高血圧合併の IPF 患者の臨床経過は既報と大きな差は無いように思われた。

結論として我々は GAP staging に基づいて IPF 患者の臨床的特徴を明らかにした。呼吸困難の変化、肺高血圧、GAP、線維化スコアを用いて IPF 患者の疾患の振る舞いをモニターしたり予後を予測する事は大変重要である。更なる多施設での研究が我々の提唱の妥当性には必須である。

## References

1. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:488-493.
2. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182:337-342.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664.
4. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
5. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-137.
6. Okamoto T, Ichiyasu H, Ichikado K, et al. Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006;44:359-367.
7. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. IPF Study Group. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-967.
8. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-440.
9. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-1254.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual* and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 Accessed at [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) on 2 February 2013.
12. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-1181.
13. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459-466.

14. Brett Ley, Christopher J. Ryerson, MAS; Eric Vittinghoff, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684-691.
15. Kazerooni EA, Martinez FA, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am J Roentgenol* 1997;169:977-983.
16. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
17. Bestallb JC, Paula EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-586.
18. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013; 266:936-944.
19. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962-969.
20. Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 2013;18:820-826.
21. Hanamoto S, Ohsuji T, Tsuyuguchi I, et al. Prediction formulas for pulmonary function tests expressed in linear and exponential form for healthy Japanese adults. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:2051-2060.
22. Murata K, Khan A, Herman PG. Pulmonary parenchymal disease: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989;170:629-635.
23. Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology* 1993;189:687-691.
24. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
25. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med* 2003;42:565-570.
26. Kondoh Y, Taniguchi Y, Yokoi T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25:528-533.
27. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Clinical efficacy of sildenafil in interstitial pneumonia with pulmonary hypertension. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011;49:151-155.
28. Gläser S, Obst A, Koch B, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis—the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One* 2013;8:e65643.
29. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2014;192:141-149.
30. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, et al. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011;16:969-975.
31. Lechtzin N, Hilliard ME, Horton MR. Validation of the Cough Quality-of-Life Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;143:1745-1749.
32. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: