

- 9) Schwabauer, N., Berg, B., Blumenstock, G., et al: Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV) . BMC Anesthesiol, 14: 66
- 10) Lenglet, H., Sztrymf, B., Leroy, C., et al: Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. Respir Care, 57: 1873-1878
- 11) Rello, J., Pérez, M., Roca, O., et al: High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. J Crit Care, 27: 434-439,
- 12) Peters, S.G., Holets, S.R., Gay, P.C.: High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. Respir Care, 58: 597-600
- 13) Epstein, A.S., Hartridge-Lambert, S.K., Ramaker, J.S., et al: Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Palliat Med, 14: 835-839
- 14) Maggiore, S.M., Idone, F.A., Vaschetto, R., et al: Nasal high-flow vs Venturi mask oxygen therapy after extubation: effects on oxygenation, comfort and clinical outcome. Am J Respir Crit Care Med, 2014: 1470812274009
- 15) 富井 啓介 ネーザルハイフローの適応と限界 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 2015;25 (1) :53-57,
- 16) Horio Y, Takihara T, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonia: A case series Respiratory Investigation (2015) article in press
- 17) Boyer A, Vargas F, Delacre M, et al. Prognostic impact of high-flow nasal cannula oxygen supply in an ICU patient with pulmonary fibrosis complicated by acute respiratory failure. Intensive Care Med 2011;37:558-9.
- 18) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000029107.pdf>
- 19) Díaz-Lobato, S., & Mayoralas Alises, S. High-Flow Nasal Cannula Can Be Used Outside the ICU. Chest. 2015;148 (4) :e127.

抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性の 間質性肺炎の病態に関する検討

吉村 邦彦¹、伊藤 貴文²、青野 ひろみ²、藤井 丈士³

1 社会福祉法人 三井記念病院 呼吸器内科部長

2 三井記念病院 呼吸器内科

3 虎の門病院 病理部・病理診断科

アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase、以下 ARS) は各アミノ酸に対応する tRNA に結合し、アミノアシル tRNA を合成する反応を触媒する酵素である。同酵素に対する抗体である抗 ARS 抗体陽性例では、高率に筋炎、間質性肺炎、関節炎を合併し、抗 ARS 抗体症候群と呼ばれる。これまでに 8 つの抗 ARS 抗体: 抗ヒスチジル抗体 (抗 Jo-1 抗体)、抗スレオニル抗体 (抗 PL-7 抗体)、抗アラニル抗体御 (抗 PL-12 抗体)、抗グリシル抗体 (抗 EJ 抗体)、抗イソロイシン抗体 (抗 OJ 抗体)、抗アスパラギニル抗体 (抗 Zo 抗体)、および抗チロシル抗体 (抗 Ha 抗体) が発見されている。抗 Jo-1 抗体は最も一般的に同定され、皮膚筋炎/多発性筋炎患者の 20 ~ 30% で陽性であるが、他の抗 ARS 抗体は抗 Jo-1 抗体より検出率ははるかに低く、抗 PL-7 および抗 PL-12 抗体は同患者において 2-5%、残りの 5 種類の抗体の検出率は 2% 以下とされている。今回我々は最新の Official ERS/ATS Research Statement で提唱された interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) に注目し抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎の病態に関し検討した。対象症例は 2015 年 5 月 ~ 11 月までの 7 ヶ月間に当院内科・呼吸器内科を受診した間質性肺炎のうち、MESACUPTM anti-ARS テストを用いた ELISA 法にて抗 ARS 抗体を測定した 35 例である。検討の結果、抗 ARS 抗体陽性例は 2 例であった。抗 ARS 抗体のいずれかの特定には至っていない。症例 1 は 59 歳男性。胸部画像検査では蜂巣肺はほとんど指摘しえず、一部牽引性気管支拡張を認めた。ただし、両側下葉はすりガラス病変主体であり fibrotic NSIP と診断した。また、皮膚所見として爪周囲炎を認めた。症例 2 は上葉に傍隔壁型気腫、下葉主体に網状影・すりガラス病変が存在し、蜂巣肺は認めなかった。胸腔鏡下肺生検を行い病理組織学的検討から fibrotic NSIP と診断した。両症例とも現時点では抗 ARS 抗体のいずれかが陽性であるかの特定には至っていない。今後は症例を蓄積し、陽性症例に対しては抗 ARS 抗体の個々の特定をし、臨床的特徴を究明していく予定である。

A. 研究目的

アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase、以下 ARS) は各アミノ酸に対応する tRNA に結合し、アミノアシル tRNA を合成する反応を触媒する酵素である。同酵素に対する抗体である抗 ARS 抗体陽性例では、高率に筋炎、間質性肺炎、関節炎を合併し、抗 ARS 抗体症候群と呼

ばれる^{1) 2)}。これまでに 8 つの抗 ARS 抗体: 抗ヒスチジル抗体 (抗 Jo-1 抗体)、抗スレオニル抗体 (抗 PL-7 抗体)、抗アラニル抗体御 (抗 PL-12 抗体)、抗グリシル抗体 (抗 EJ 抗体)、抗イソロイシン抗体 (抗 OJ 抗体)、抗アスパラギニル抗体 (抗 Zo 抗体)、および抗チロシル抗体 (抗 Ha 抗体) が発見されている³⁾。抗 Jo-1 抗体は最も一般的に

同定され皮膚筋炎 / 多発性筋炎患者の 20-30% で陽性であるが、他の抗 ARS 抗体は抗 JO-1 抗体より検出率ははるかに低く、抗 PL-7 および抗 PL-12 抗体は同患者において 2-5%、残りの 5 種類の抗体の検出率は 2% 以下とされている⁴⁾。今回我々は最新の Official ERS/ATS Research Statement で提唱された interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)⁵⁾ に注目し、抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎の病態を解明することを目的として検討を進めた。

B. 研究方法

対象症例は当施設にて 2015 年 5 月～11 月の 7 ヶ月間に診療した間質性肺炎 35 例中、MESACUPTM anti-ARS テストを用いた ELISA 法にて抗 ARS 抗体を測定し、陽性と判明した男性 2 症例である。各症例の病歴、臨床的特徴、検査所見、画像所見、病理所見の特徴を明らかにし、問題点を検討した。

C. 研究結果

対象症例の性別は、上述のごとく男性 2 例で、年齢は 59 歳と 65 歳であった。症例 1 は症状進行が早く、在宅酸素を使用中である。一方、症例 2 の病勢は緩徐であり自覚症状もほとんど認めて

いない。

各症例の概略を以下に示す。

症例 1 は 59 歳男性。2014 年 9 月頃の発症。当初当院外来で原因不明の間質性肺炎で経過観察となり、労作時 2L/分在宅酸素が導入された。画像所見として、両側下葉はすりガラス病変主体であり、蜂巣肺はほとんど指摘しえず、一部牽引性気管支拡張を認めたため、fibrotic NSIP と判断した(図 1)。採血検査で CK 117 U/l と正常範囲内で筋炎症状は認めなかった。間質性肺炎マーカーは KL-6 971 U/l、SP-D 159 ng/ml と高値であった。また、機械工の手や Gottron 徴候、ヘリオトロープ疹は認めなかったものの、爪周囲炎・爪床梗塞を認め、抗 ARS 抗体陽性と合わせて抗 ARS 抗体症候群に伴う間質性肺炎と診断した。治療としてメチルプレドニゾロン 500mg、タクロリムス 4mg を投与開始後、コルチコステロイドはプレドニゾロン (PSL) 25mg (0.5mg/kg) / 日で投与開始となった。タクロリムスによる薬剤性肝障害を認めたためタクロリムス 4mg からアザチオプリン 50mg へ変更した。その後、PSL 10mg、アザチオプリン 100mg (いずれも一日量) で加療中である。

症例 2 は 65 歳男性。2005 年の健康診断で胸部異常陰影を指摘されたが放置。その後 2008 年の

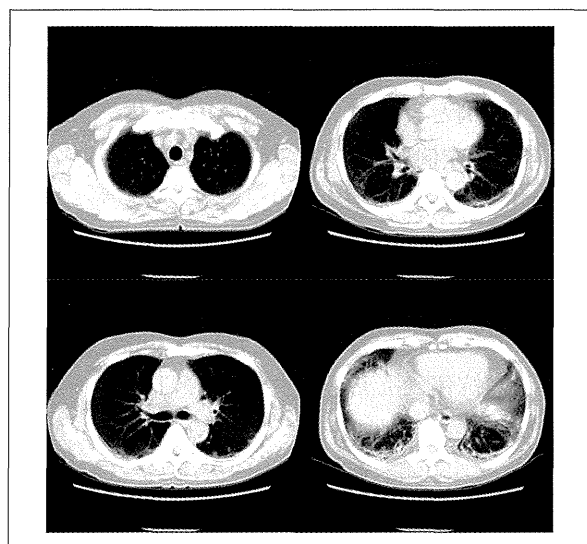


図 1 症例 1 の胸部画像所見

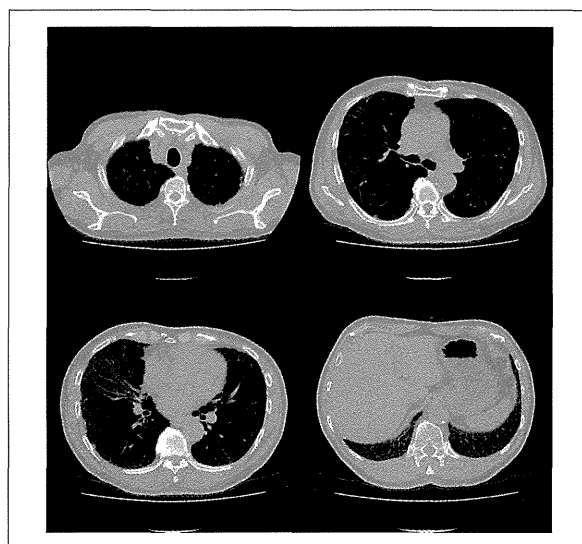


図 2 症例 2 の胸部画像所見

健康診断で再度胸部異常陰影を指摘され前医を受診した。画像所見では上葉に傍隔壁型気腫、下葉主体に網状影・すりガラス病変を認めたが、蜂巢肺は認めなかった(図2)。血液検査では抗ARS抗体が陽性であった。CK 284 U/lと軽度高値であったが筋炎症状は認めなかった。間質性肺炎マーカーはKL-6 889 U/ml、SP-D 117 ng/mlと高値であった。胸腔鏡下肺生検での組織学的検討では、上葉で小葉中心性に線維芽細胞増生を伴う線維化がみられ、下葉ではほぼ全体が病変で正常肺組織は含まれておらず、壁在性線維芽細胞増生、扁平上皮化生、気腔内基質化などがみとめられ(図3)、fibrotic NSIPの診断となった。その後無治療経過観察中であるが画像所見の増悪は認めず、自覚症状もなく経過している。

D. 考察

今回検討対象とした間質性肺炎35例中2例が抗ARS抗体陽性であった。画像所見の特徴としては、2例ともに両側下葉を中心としたすりガラス病変が主体であり、一部牽引性気管支拡張を認めるものの蜂巢肺が目立たないfibrotic NSIPのパターンであった。ただし病勢としては、1例目は比較的急激に進行しているが、2例目では投薬を行わず無治療経過観察中であるが画像所見の悪化

を認めていない。抗ARS症候群は均一の病態を呈するとされてきたが、各々の抗ARS抗体による臨床像の多様性も報告されている⁶⁾。そのためこの2例も早急にいずれの抗ARS抗体が陽性であるかの同定が必要と考えられる。

また、病勢の進行が早かった症例1では上背部に刺青が刺入されていた。文献上、刺青との関連を示唆する報告はなく、刺青と抗ARS抗体の関連性は証明されていないが、何らかのアジュバント病的疾患の関与も想定されるため、今後の検討を要すると考えられる。いずれにしても、今後同様の症例の蓄積が必要である。

E. 結論

抗ARS抗体症候群合併の間質性肺炎2例では臨床像に隔たりがあることから、抗ARS抗体の差異により症状進行・発現型に差がある可能性が示唆された。ただし、現時点では症例数が少ないため、引き続いての検討が必要である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

学会・研究会発表

1. 吉村邦彦, 青野ひろみ. わが国における

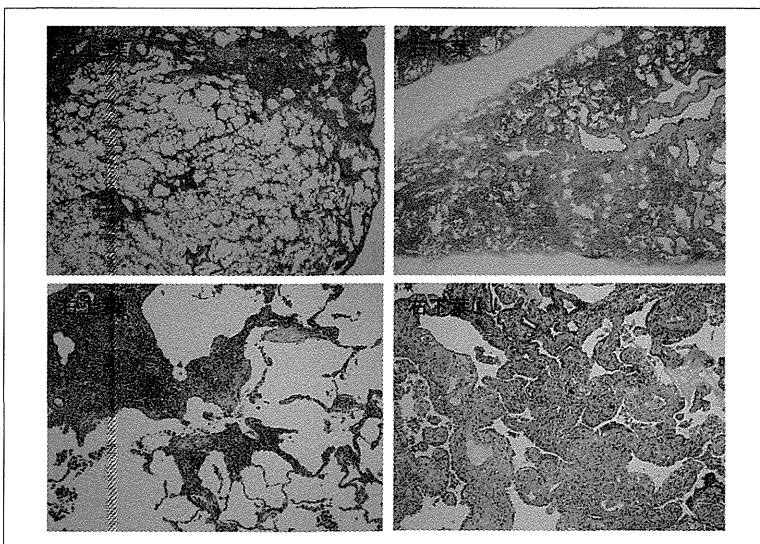


図3 症例2の病理組織学的所見

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症患者の臨床病型と遺伝的背景に関する検討. HHT Japan 2015, 2015 年 6 月 14 日, 大阪.
2. 伊藤貴文, 青野ひろみ, 武村民子, 吉村邦彦. 羽毛入りソファで発症した鳥関連過敏性肺炎の 1 例. 第 92 回間質性肺疾患研究会, 2015 年 10 月 30 日, 東京.
 3. 市川雅大, 伊藤貴文, 青野ひろみ, 福田穂積, 衣袋健司, 南村圭亮, 小林 隆. 多発性肺動脈奇形を伴った SMAD4 遺伝子変異陽性の若年性ポリポーシス / 遺伝性出血性末梢血管拡張症の 1 例. 第 217 回日本呼吸器学会関東地方会, 2015 年 11 月 21 日, 東京.
 - 3) 山崎宜興, 山田秀裕, 佐藤 実. 新たに保険収載された多発性筋炎・皮膚筋炎の検査法: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体について. モダンメディア 2014;6:200-205.
 - 4) 原 弘道, 井上 寧, 佐藤 哲夫: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性肺病変の臨床病理学的検討. 日呼会誌 2005;43 (11) :652-663.
 - 5) Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Streck ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR, Cottin V, “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015;46 (4) :976-987
 - 6) Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, Koderia M, Muroi E, Fujikawa K, Seishima M, Yamada H, Yamada R, Sato S, Takehara K, Kuwana M. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PLOS ONE 2013;8 (4) :e60442.

論文発表

1. Fukushima K, Nakamura S, Inoue Y, Higashiyama Y, Ohmichi M, Ishida T, Yoshimura K, Sawai T, Takayanagi N, Nakahama C, Kakugawa T, Izumikawa K, Aoki N, Nishioka Y, Kosaka O, Kohno S. Utility of a sputum antigen detection test in pneumococcal pneumonia and lower respiratory infectious disease in adults. Intern Med. 2015;54 (22) :2843-2850. Epub 2015 Nov 15.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

参考文献

- 1) Targoff IN. Immune manifestation of inflammatory muscle disease. Rheum Dis North Am 1994;20:857-880.
- 2) Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 1990;77:1019-1038.

HRCT 上 possible UIP pattern を呈した外科的肺生検例の検討

橋本成修¹、上山維晋¹、寺田悟¹、中西智子¹、濱尾信叔¹、稲尾崇¹、安田有斗¹、森本千絵¹、岡森慧¹、加持雄介¹、安田武洋¹、羽白高¹、田中栄作¹、小田晃義²、西岡真美²、野口峻二郎²、西本優子²、野間恵之²、本庄原³、小橋陽一郎³、田口善夫¹

1 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

2 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 放射線部

3 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 病理診断部

【背景】 ATS/ERS/JRS/ALAT guideline 2011 において、画像上、possible UIP pattern を呈し、組織学的に UIP pattern の要素を認めれば、IPF と診断される。INPULSIS 試験の HRCT による登録基準では、更に IPF と診断される範囲が拡大している。IPF の診断基準が緩和されている流れの中、様々な病態が混在してくる可能性がある。

【目的】 HRCT 上、possible UIP pattern を呈した外科的肺生検例を逆方視的に検討した。

【方法】 対象は、2011 年～2012 年の間に、慢性間質性肺炎にて外科的肺生検 (SLB) を施行した連続 26 症例とし、肺癌合併例は除外した。画像診断は、ATS guideline 2011 に準じて行い、possible UIP pattern を呈した症例につき検討した。

【結果】 HRCT 上、possible UIP pattern を呈した症例が 15 例あった。病理学的には、NSIP が 2 例、airway centered interstitial pneumonia が 1 例、12 例が UIP like な所見を認め、ATS guideline 2011 でいう IPF に相当する症例であった。この 12 例のうち、更なる精査にて、慢性過敏性肺炎 (CHP) が 4 例 (33.3%)、抗 ARS 抗体症候群が 1 例 (8.3%) と診断した。臨床像について、IPF と CHP 間では、ハトリンパ球刺激試験以外は有意差を認めなかった。CHP の 4 例のうち、2 例は抗原回避のみで改善もしくは病状の安定を得た。抗 ARS 抗体症候群の 1 例は、ステロイド・免疫抑制剤が奏功した。

【考案】 本検討で、HRCT 上、possible UIP pattern を呈し、病理学的に UIP like な所見を認め、ATS guideline 2011 では IPF に相当する 12 症例の中に、CHP が 4 例 (33.3%) および抗 ARS 抗体症候群が 1 例 (8.3%) 含まれていた。CHP や抗 ARS 抗体症候群と診断された症例の中には疾患特異的な治療に反応する例があり、原因検索が臨床経過に影響したと考えられた。既報では、IPF と診断された連続 46 症例のうち 20 例 (43%) が、CHP であったという報告や、IPF と診断された連続 111 症例のうち 10 例 (9%) が、のちに膠原病を発症し予後も IPF より良好であったという報告がある。HRCT 上、possible UIP pattern を呈し、IPF が疑われる症例には、二次性の間質性肺炎が混在している可能性を念頭に診療を行う必要がある。

【緒言】

ATS/ERS/JRS/ALAT guideline 2011¹⁾ において、画像上、possible UIP pattern を呈し、組織学的に UIP pattern の要素を認めれば、IPF と診断される。先般行われた INPULSIS 試験²⁾ において、

HRCT による登録基準では、明らかな蜂巢肺を認めない場合でも、肺底部および末梢優位の網状影かつ牽引性気管支拡張があり、結節影・浸潤影や広範なすりガラス影を認めなければ、IPF として組み入れ可能とされ、ATS/ERS/JRS/ALAT

guideline 2011 よりも IPF と診断される範囲が拡大している。IPF の診断基準が緩和されている流れの中、様々な病態が混在してくる可能性がある。

【目的と方法】

HRCT 上、possible UIP pattern を呈した外科的肺生検例を逆方視的に検討した。

対象は、2011 年～2012 年の間に、慢性間質性肺炎にて外科的肺生検（SLB）を施行した連続 26 症例とし、肺癌合併例は除外した。SLB 前の患者背景、喫煙歴、modified MRC スコア、血清学的検査、呼吸機能検査、気管支肺胞洗浄液などの検査結果はカルテより収集した。HRCT 画像は SLB 前 2 ヶ月以内に得られた画像で評価した。画像診断は ATS/ERS/JRS/ALAT guideline 2011 に準じて行い、読影は当院放射線科卒後 4 年目の医師 3 名で行った。判断が一致しない場合は合議で決定した。画像上、UIP pattern、possible UIP pattern、inconsistent with UIP pattern に分類し、possible UIP pattern を呈した症例につき病理学的に検討し、multidisciplinary discussion（MDD）の上、最終診断を行った。

【結果】

SLB を施行した連続 26 症例のうち、HRCT 基準で UIP pattern は 0 例、possible UIP pattern が 15 例、inconsistent with UIP pattern が 11 例で

あった。possible UIP pattern を呈した 15 例のうち、病理学的には、NSIP が 2 例、airway centered interstitial pneumonia が 1 例で、残りの 12 例が UIP like な所見を認め（いわゆる others）、この 12 例は ATS/ERS/JRS/ALAT guideline 2011 上、IPF に相当する症例であった。この 12 例について、更なる精査を行ったところ、最終的に、慢性過敏性肺炎（CHP）が 4 例（33.3%）、抗 ARS 抗体症候群が 1 例（8.3%）と診断され、残りの 7 例が IPF という診断となった（Figure 1）。CHP は全例鳥関連慢性過敏性肺炎であった。なお、CHP の診断は吉澤らの基準に準じて行った。

臨床像について、IPF、CHP、抗 ARS 抗体症候群の 3 群で検討したところ、患者背景・呼吸機能検査・BAL 所見において、IPF 群と CHP 群の間ではハトリンパ球刺激試験以外は有意差を認めなかった（Table 1, 2）。

各群の治療内容や予後について Table 3 に、各症例の治療内容について Table 4 に示す。急性増悪は IPF 群で 1 例、CHP 群で 2 例であった。IPF での死亡は IPF 群の 1 例のみであった。生存期間は IPF 群と CHP 群で有意差はなかった。CHP の 4 例のうち、2 例は抗原回避のみで改善もしくは病状の安定を得た。残りの 2 例は急性増悪をきたした後、ステロイド・免疫抑制剤で加療を開始しており、その後、改善し安定して推移していた。抗 ARS 抗体症候群の 1 例は、ステロイ

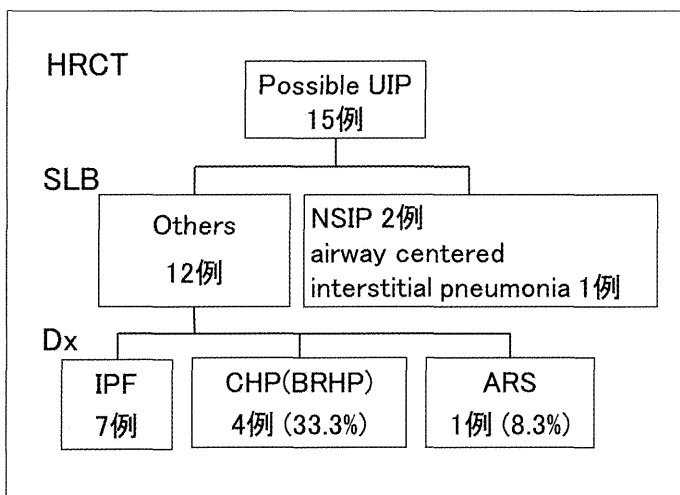


Figure 1

Table 1 Characteristics and Clinical data

	IPF N = 7	CHP N = 4	ARS N = 1
Age	66	70	77
Male	5	4	0
Smoking history	5	4	0
BI	810	1230	0
mMRC(0/1/2/3/4)	0/1/2/0/0	4/0/0/0/0	0/0/1/0/0
KL-6 (U/mL)	1052	1165	1801
SP-D (ng/mL)	362	183	490
LDH (U/L)	219	242	319
ハト LST (%)	136	243	116

Table 3 Treatment and Outcome

	IPF N = 7	CHP N = 4	ARS N = 1
治療	7	2	1
ステロイド	3	2	1
免疫抑制剤	2	2	1
Pirfenidone	5	0	0
NAC	3	0	0
LTOT	2	0	0
急性増悪	1	2	0
Outcome (death)	1	0	0
Survival time (days)	1222	1156	1021

ド・免疫抑制剤が奏功している。IPF の 7 例には、pirfenidone (PFD) もしくは N-acetylcysteine (NAC) 吸入療法がベースに導入されていた。PFD 無効でステロイド・免疫抑制剤を追加して改善している例や NAC にて改善し安定している例が 1 例ずつあるが、その他は、PFD や NAC ではコントロールできず、急性増悪を契機にステロイドや免疫抑制剤が導入されるも進行し、2 度目の急性増悪で死亡した例、PFD にステロイドを加えても緩徐に悪化している例、PFD や NAC では慢性経過で悪化しているものの、気胸や縦隔気腫のためステロイドの積極的な投与などが困難な症例であった。

Table 2 Clinical data

	IPF N = 7	CHP N = 4	ARS N = 1
FVC (ml)	2819	3480	1560
%FVC (%)	91.2	98.2	79.6
%DLco (%)	73.6	82.8	69.7
%DLco/VA (%)	88.6	81.8	92.8
6MWT desaturation	5	2	0
PaO ₂ (Torr)	84.3	83.1	104.2
BAL L (%)	16	5.5	32
N (%)	7.8	7.4	17.5
CD4/CD8	2.4	1.1	0.4

Table 4 Treatment and Outcome

Case	治療内容	LTOT	AE	治療効果	予後
CHP	PSL, CsA	(-)	(+)	(+)	alive
CHP	PSL, CsA	(-)	(+)	(+)	alive
CHP	抗原回避	(-)	(-)	(+)	alive
CHP	抗原回避	(-)	(-)	(+)	alive
IPF	PFD, PSL, IVCY → AZP	(-)	(-)	(+)	alive
IPF	NAC	(-)	(-)	(+)	alive
IPF	NAC, PFD, PSL, CsA	(+)	(+)	(-)	dead
IPF	PFD, PSL	(+)	(-)	(-)	alive
IPF	NAC	(-)	(-)	(-)	alive
IPF	PFD	(-)	(-)	(-)	alive
IPF	PFD	(-)	(-)	(-)	alive
ARS	PSL, CsA → MZR	(-)	(-)	(+)	alive

【考案】

本検討では、HRCT 上、possible UIP pattern を呈し、病理学的に UIP like な所見を認め、ATS/JRS/ALAT guideline 2011 では IPF に相当する 12 症例の中には、CHP が 4 例 (33.3%) および抗 ARS 抗体症候群が 1 例 (8.3%) 含まれていることがわかった。

Morell らは、IPF と診断された連続 46 症例のうち 20 例 (43%) が、CHP であったと報告しており³⁾、その臨床像は、IPF 群と比べ、%DLco と外科的肺生検の頻度を除き有意差がなかったとしている。本検討でも、CHP の臨床像は、ハトリンパ球刺激試験 (LST) を除けば、IPF と有意差は認めなかった。従って、病歴などから積極的に CHP を疑い LST や特異抗体を測定しなければ診断に到らなかった可能性がある。さらに、今回診

断し得た CHP の 4 例のうち 2 例は、抗原回避のみで病状の安定が得られ、CHP の確定診断を得たことにより、薬物療法以外の手段で良好な臨床経過たどることができたと考えられる。

Kono らは、IPF と診断された連続 111 症例のうち 10 例 (9%) が、のちに膠原病を発症し予後も IPF より良好であったと報告している⁴⁾。本検討では、抗 ARS 抗体症候群が 1 例あり、ステロイド・免疫抑制剤への反応は良好であった。もし、この症例が IPF と診断されていた場合、早い段階でステロイド・免疫抑制剤による治療の機会を失っていた可能性があると考えられる。

最後に、HRCT 上、possible UIP pattern を呈し、病理学的に UIP like な所見を有し、IPF が疑われる症例には、二次性の間質性肺炎が混在している可能性を念頭に診療を行う必要がある。ただ、本検討は単施設で少数例での検討であるので、今後、多施設でのさらなる検討が望まれる。

【文献】

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, et al. (2011) ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183:788–824.
- 2) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, et al. (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370:2071-82.
- 3) Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby TV, et al. (2013) Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 1:685-94.
- 4) Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. (2014) Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary

fibrosis. *PLoS One*. 9:e94775.

肺癌診断時 PET-CT で、間質性肺炎合併肺癌治療中の 間質性肺炎増悪の予測が可能か否かの検討

大西 広志、秋田 慎、高岡 誠人、河瀬 成穂、窪田 哲也、横山 彰仁*

高知大学医学部 血液・呼吸器内科

* 研究協力者

研究要旨

【背景】放射線肺炎、薬剤性肺炎、サルコイドーシス、特発性肺線維症などにおいて、positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) 検査で活動性肺病変へ¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG) 集積を認めることがある。間質性肺炎合併肺癌の抗癌剤治療や放射線治療に際して、間質性肺炎の増悪が懸念される。

【目的】肺癌病期診断時の PET-CT 検査が、間質性肺炎合併肺癌の抗癌剤または胸部放射線療法に伴う間質性肺炎の増悪の予測に有用か否かを検討する。

【方法】2009年4月から2014年3月までに高知大学医学部附属病院で肺癌と診断され、抗癌剤治療または胸部放射線療法を施行され、臨床経過を追跡出来た277名（間質性肺炎合併例35名含む）を対象に、肺癌診断時 PET-CT 検査で非肺癌部間質性肺炎部の FDG 集積の有無と、その後の薬剤性肺炎または放射線肺炎（照射野に一致した限局性放射線肺炎を除く）または間質性肺炎の増悪を「新規 IP」と定義して、新規 IP 出現との関係を検討した。

【結果】間質性肺炎合併例では、非合併例に比較して新規 IP の出現が多かった（20.0% vs 7.4%, $p=0.025$ ）。しかし、間質性肺炎合併例の中で肺癌診断時 PET-CT で間質性肺炎部に FDG 集積を伴っていた11例と、伴わなかった24例と比較して、間質性肺炎増悪の頻度は高かったものの、統計学的有意差は認めなかった（36.4% vs 12.5%, $p=0.171$ ）。

【結論】抗癌剤治療を行えた間質性肺炎合併例においても、新規 IP 発生頻度は既存の間質性肺炎非合併例と比べて有意に多かった。今回の少数例の検討からは、肺癌診断時の PET-CT における既存の間質性肺炎部への FDG 集積の有無で、肺癌治療後の間質性肺炎増悪を予測することは困難である。

A. 研究目的

肺癌の治療に際して、抗癌剤治療や放射線療法に伴う薬剤性肺炎や放射線肺炎の新規出現、あるいは既存の間質性肺炎の増悪は、予後を左右する重大な合併症として問題になっている。既存の間質性肺炎の有無は、抗癌剤や放射線照射時の薬剤性肺炎や放射線肺炎のリスク因子として報告されており、抗癌剤によっては使用禁忌や警告あるい

は慎重投与に関して、医薬品添付文章にも記載されている¹⁻²⁾。肺癌の診断時には、胸部 CT が撮影されるため、既存の間質性肺疾患の有無は調べられるが、どのような既存の間質性肺疾患が増悪をきたしやすいのかは不明である。

サルコイドーシス、放射線肺炎、薬剤性肺炎、特発性肺線維症などにおいて、活動性の間質性肺炎部に positron emission tomography-computed

tomography (PET-CT) で 18F-fluorodeoxy glucose (FDG)の集積が認められることがある³⁻⁶⁾。また、放射線照射前の肺野の FDG 集積と放射線肺炎の発症が関係するとの報告もある⁷⁾。

肺癌の診断時には、遠隔転移やリンパ節転移など病期診断目的に、PET-CT が撮影されることが多い。本研究の目的は、肺癌診断時 PET-CT 検査で、間質性肺炎合併肺癌治療中の間質性肺炎増悪の予測が可能か否かを検討することである。

B. 研究方法

2009 年 4 月から 2014 年 3 月までに高知大学医学部附属病院で肺癌と診断され、抗癌剤治療または胸部放射線療法を施行され、臨床経過を追跡出来た 277 名（間質性肺炎合併例 35 名含む）を対象に、肺癌診断時 PET-CT 検査で非肺癌部かつ間質性肺炎部の FDG 集積の有無と、治療後の薬剤性肺炎または放射線肺炎（照射野に一致した限局性放射線肺炎は除く）または間質性肺炎の増悪（この 3 つの病態は、放射線併用化学療法がなされている場合に区別が困難な場合もあるため、今回の検討では一括して「新規 IP」と定義した）との関係を後ろ向きに検討した。

統計解析は、SPSS Statistics version 19 (IBM 社)を用い、発症率などの比較検討には χ^2 検定または Fisher の直接確立検定法を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

表 1 患者背景

性別	
男性 / 女性	208 / 69
喫煙歴	
Current / Ex / Never smoker	45 / 185 / 47
臨床病期	
I / II / III / IV	32 / 29 / 95 / 119
治療内容	
Chemo / RT / CCRT* / SCRT**	216 / 2 / 49 / 10
肺気腫	
有 / 無	145 / 132
既存の間質性肺炎	
有 / 無	35 / 242

*CCRT: Concurrent chemoradiotherapy

**SCRT: Sequential chemoradiotherapy

(倫理面への配慮)

本研究は、既に保険適応で過去に検査されていた画像所見、患者の臨床情報、その後の新規 IP 発症の有無を、電子カルテを元に解析したため、患者への侵襲性はない。患者データの取り扱いに関しては、個人が特定できない様に厳重に管理および解析を行った。

C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。75.1% が男性で、83.1% で喫煙歴があった。277 名のうち 25 名 (9.0%) で治療後の新規 IP が認められた。男性 (新規 IP 発生率は男性 11.1% vs 女性 2.9%, $p=0.05$) および喫煙歴のある方 (現喫煙者 8.9%、既喫煙者 11.4%、非喫煙者 0%, $p=0.053$, 図 1) が新規 IP の発生が多い傾向にあった。臨床病期は、III 期が 34.3%、IV 期が 43.0% で、肺癌に対する治療は、78.0% が抗癌剤治療、21.3% が放射線併用化学療法を受けていた。臨床病期別では、新規 IP の発生率に差はなかったが、抗癌剤化学療法単独治療の患者より、放射線併用化学療法を受けた患者で、新規 IP の発症頻度が多かった (新規 IP 発現頻度は、抗癌剤単独 4.2%、放射線単独 0%、同時放射線併用化学療法 24.5%、逐次放射線併用化学療法 40%、 $p < 0.001$, 図 2)。胸部 CT での肺気腫 (145 名 / 278 名、52.3%) の有無は、新規 IP 出現には関係がなかったが、胸部 CT で間質性肺炎が

表 2 既存の間質性肺炎パターンと間質性肺炎部の FDG 集積の有無との関係

	FDG 集積あり	FDG 集積なし
UIP pattern (n=15)	6*	9
NSIP pattern (n=11)	5**	6
CVD-IP (n=2)	0	2
分類不能 (n=7)	0	7

*UIP: 6/6 例で honeycomb に FDG 集積

**NSIP: 3/5 例で浸潤影部、2/5 例ですりガラス陰影部に FDG 集積

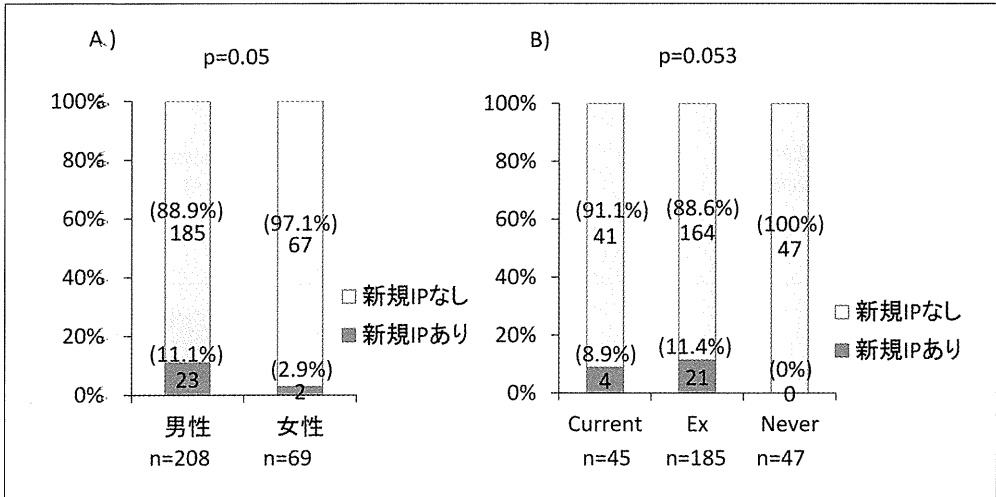


図1 性別(A)および喫煙歴(B)による治療後の新規IPの発症頻度

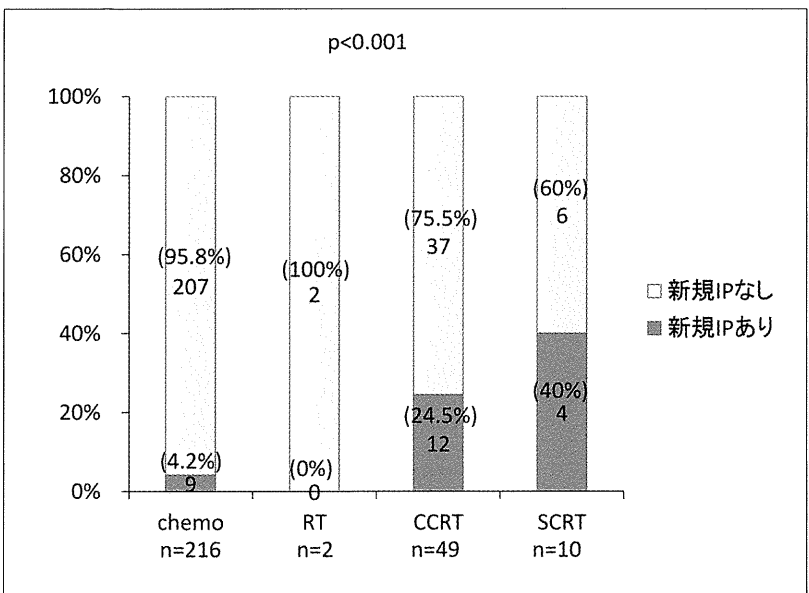


図2 治療内容別の新規IPの発症頻度

既に合併している症例 (35名/277名、12.6%) では、非合併例に比較して新規IPの出現が有意に多かった (20.0% vs 7.4%, $P=0.025$, 図3)。抗癌剤化学療法単独治療群では、既存の間質性肺炎の有無は、新規IPの出現率と関係がなかった (7.4% vs 3.7%, $P=0.313$) が、放射線併用化学療法施行例¹⁾では、既存の間質性肺炎がある群で明らかに新規IPの出現が多かった (71.4% vs 21.2%, $P=0.013$, 図4)。既存の間質性肺炎の胸部HRCT画像パターンとしては、表2に示すように、通常型間質性肺炎 (UIP: usual interstitial pneumonia) パターンが15例と最も多く、非特異性間質性肺

炎 (NSIP: non-specific interstitial pneumonia) パターンが11例、皮膚筋炎合併膠原病肺1例、ANCA関連血管炎関連間質性肺炎が1例、分類不能型が7例であった。

既存の間質性肺炎35例中、肺癌診断時のPET-CTで間質性肺炎部にFDGの集積を認めたのは11例 (31.4%) であった。既存の間質性肺炎の胸部HRCT画像パターンと、PET-CTでのFDG集積の有無には明らかな関係性は見られなかった (表2)。FDG集積のあったUIPパターン6例全例で、honeycomb部へのFDG集積が見られた。FDG集積のあったNSIPパターン5例中3例で

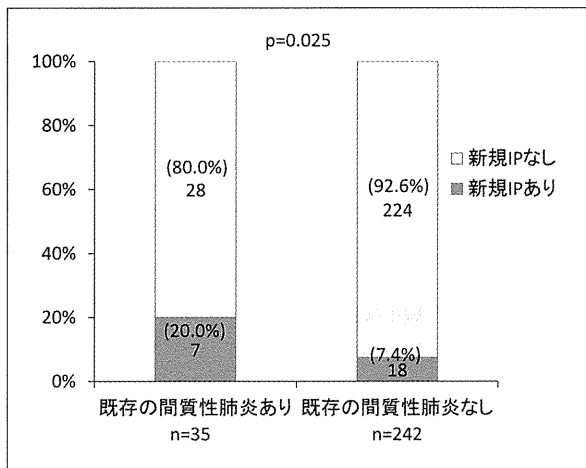


図 3 既存の間に質性肺炎の有無と治療後の新規 IP 発症との関係

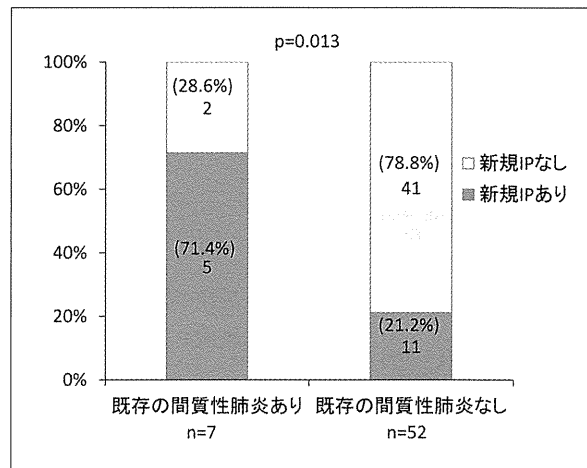


図 4 放射線併用化学療法施行例における、既存の間に質性肺炎の有無と治療後の新規 IP 発症との関係

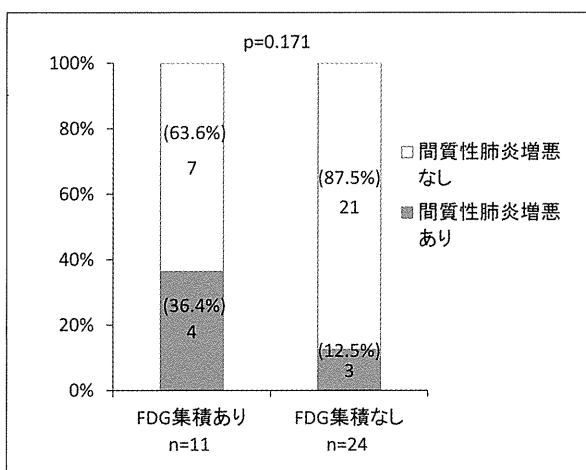


図 5 既存の間に質性肺炎合併例における、PET-CT の FDG 集積の有無と間に質性肺炎増悪との関係

浸潤影部に、2 例ではすりガラス陰影部に FDG 集積が見られた。肺癌診断時 PET-CT で間に質性肺炎部に FDG 集積を伴っていた 11 例では、既存の間に質性肺炎はあるが明らかな FDG 集積を伴わなかった 24 例と比較して、間に質性肺炎増悪の頻度は高かったものの、統計学的有意差は認めなかった (36.4% vs 12.5%, $p=0.171$, 図 5)。

D. 考察

今回の検討では、放射線併用化学療法群において、既存の間に質性肺炎合併例では、非合併例と比較して、新規 IP、すなわち薬剤性肺炎や照射野外の放射性肺炎、間に質性肺炎の増悪の頻度が多かったが、肺癌診断時 PET-CT で既存の間に質

性肺炎部に FDG 集積を伴っていた 11 例と、既存の間に質性肺炎部に FDG 集積を伴わなかった 24 例と比較すると、今回の少数例の検討では、新規 IP の発生頻度に統計学的有意差は認めなかった。その要因として、症例数が少ないことに加え、PET による FDG 集積の評価の困難さの問題点があげられる。具体的には、1) 間に質性肺炎部への FDG 集積が肺癌部などに比べると少ないこと、2) 肺病変の性質 (honeycomb、consolidation、ground-glass opacity など) と範囲により FDG 集積の程度が左右されること、3) 自由呼吸下で PET-CT 撮影されるが、間に質性肺炎の病変の多い肺底部は、呼吸性変動の影響を受けやすく、呼吸が遅い人や呼吸変動が少ない人では、FDG 集積

が高くなりやすい一方で、呼吸の早い人や呼吸変動の大きい人は集積が低くなりやすいこと、4) 肺底部は生理的 FDG 集積のある肝臓に隣接しており評価が難しいことなどの問題があると考えられる。なお、今回の検討は、少数例での検討であるため、今後症例を蓄積して再度検討する必要がある。

E. 結論

抗癌剤治療を行いえた間質性肺炎合併例においても、新規 IP 発生頻度は既存の間質性肺炎非合併例と比べて有意に多かった。今回の少数例の検討からは、肺癌診断時の PET-CT における既存の間質性肺炎部への FDG 集積の有無で、肺癌治療後の間質性肺炎増悪を予測することは困難である。

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究であり、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

- 1) Kavvase S, et al. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. *Respir Res.* 2011; 12: 97.
- 2) Oza wa Y, et al. Impact of Preexisting Interstitial Lung Disease on Acute, Extensive Radiation Pneumonitis: Retrospective Analysis of Patients with Lung Cancer. *PLoS One.* 2015; 10: e0140437.
- 3) Keijsers RG, et al. 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis*

Vasc Diffuse Lung Dis. 2011;28:123-9.

- 4) Mac Manus MP, et al. Association between pulmonary uptake of fluorodeoxyglucose detected by positron emission tomography scanning after radiation therapy for non-small-cell lung cancer and radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1365-71.
- 5) Yamane T, et al. Drug-induced pneumonitis detected earlier by 18F-FDG-PET than by high-resolution CT: a case report with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med.* 2008 ;22:719-22.
- 6) Win T, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:521-8
- 7) Petit SF, et al. [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake patterns in lung before radiotherapy identify areas more susceptible to radiation-induced lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:698-705.

本邦における続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴 — 15年間の全国調査集計 —

石井 晴之¹、皿谷 健¹、滝澤 始¹、井上 義一²

1 杏林大学医学部付属病院呼吸器 内科

2 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター

研究要旨

【目的】 sPAP の臨床的特徴を明確にし、稀少疾患の診断アプローチおよび難治化要因となる臨床情報を分析する。

【方法】 1999 年から 2015 年現在までに病理学的に診断された PAP で、かつ血清抗 GM-CSF 自己抗体陰性の症例を retrospective study として臨床的特徴を分析した。

【結果】 本邦において抗 GM-CSF 自己抗体測定されている PAP は 870 例、そのうち 794 例は抗体陽性の自己免疫性 PAP であった。抗体陰性、かつ基礎疾患を有する sPAP は 66 例 (7.6%) で、診断時の年齢は 24-78 歳、男女比 1.2、基礎疾患の 81.8% は血液疾患であった。41 例 (76%) は MDS に合併した sPAP で、以前同様に本邦での特徴的所見といえる。また MDS と sPAP が同時期に診断されていた症例が 10 例あり、GATA-2 等の転写因子異常が潜在している可能性も考えられた。sPAP 診断時に発熱を伴う症例が 23 例 (34%) あり、感染症合併との鑑別で、sPAP の早期診断が困難となる症例も少なくなかった。

【結論】 本邦における sPAP は MDS を基礎疾患に有するものが多い。MDS-sPAP 症例でも臨床像は多彩であるが、ひとつの症候群として共通した発症要因を有する可能性があり、今後調査していく必要がある。

はじめに

続発性肺胞蛋白症 (sPAP) とは、基礎疾患を有し抗 GM-CSF 自己抗体陰性の肺胞蛋白症であり稀少肺疾患である。肺胞蛋白症が稀少肺疾患であり、なかでも続発性肺胞蛋白症は非常に稀少な肺疾患である。1999 年から抗 GM-CSF 自己抗体陰性を確認した肺胞蛋白症の全国調査を進めており、基礎疾患の大半は血液疾患で本邦では骨髓異形成症候群 (MDS) が最も多いことを報告してきた¹⁾。この調査結果では海外報告例と続発性肺胞蛋白症の基礎疾患に大きな差異があり、症例集積による再調査が求められていた。

そのため今回は新たに続発性肺胞蛋白症の新規確定診断症例の臨床情報を集積し、診断時の臨床的特徴および診断後の予後について解析することを目的に疫学調査研究を行った。

対象と方法

1999 年から 2015 年現在までに病理学的に診断された肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) で、血清抗 GM-CSF 自己抗体陰性が確認された症例を対象に retrospective study として臨床的特徴を分析した。臨床的には、診断時の年齢、性別、自覚症状、基礎疾患、診断方法、基礎疾患の罹患期間、検査所見 (血清 KL-6, SP-D 値)、そして診断後の臨床経過を評価項目とした。本研究は疫学研究指針に合わせた内容で杏林大学医学部倫理委員会 (H23-085) にて承認されたものである。

結果

・ 診断時の臨床所見

1999 年から 2015 年までにわが国で病理学的に

診断され、抗 GM-CSF 自己抗体測定されている PAP は 870 例である。そのうち、抗 GM-CSF 自己抗体陰性例の PAP は 76 例 (8.7%) と非常に稀少な疾患で、基礎疾患を有する sPAP は 66 例であった (図 1)。年間に数例のみ確定診断されており、多くても 1 年間に 7 例程度しか sPAP は新規診断されていない。また診断されている地域性は関東、近畿地区が多いが、人口や病院施設数の影響と思われる。

sPAP 66 例の診断時の年齢は中央値 57 歳、男女比は 1.1 (35/31) であった。男女別の診断時年齢の中央値 (95% 信頼区間) は、それぞれ 51 (24-76)、58 (25-77) 歳と中高年に多い傾向であった (図 2)。診断時に 80.3% の sPAP で自覚症状をみとめていたが、そのうち発熱を呈している症例が 37.9% もみられた。sPAP 診断を確定した方法は、53 例 (80%) が気管支鏡による BAL、TBLB、しかし 13 例は気管支鏡検査では診断困難で胸腔鏡下肺生検を要していた。

sPAP の基礎疾患の内訳を (図 3) に示す。51 例 (88%) は血液疾患に続発しており、そのうち 37 例 (66%) は MDS に合併していた。また血液疾患以外には、自己免疫疾患 6 例、抗酸菌感染症 2 例みとめていた。多くは基礎疾患が先行しており、基礎疾患の罹患期間は中央値 23 ヶ月であったが、16 例は sPAP と同時に基礎疾患も診断されていた。診断時の検査所見として血清 KL-6 値と SP-D 値は PAP 診断に有用とされており、KL-6 値 (n=63)、SP-D 値 (n=58) の平均値はそれぞれ 4180、214 と高値であった。しかし KL-6 値、SP-D 値が正常値であった症例は、それぞれ 5 例、23 例みられていた。

・診断後の臨床経過・予後

sPAP 66 例の診断後の生存曲線を (図 4) に示す。診断後の 2 年生存率は 42.3%、生存期間中央値 (median survival time: MST) は 17 ヶ月であった。66 例のうち 58 例が血液疾患に合併した sPAP であり、血液疾患以外の 8 例に関しては死亡例 1 例のみであった。

一般的に PAP の最も標準的治療法は肺洗浄法 (全肺洗浄、区域気管支肺洗浄) であるが、sPAP

において洗浄治療群 (n=17) は未洗浄群 (n=49) と生存曲線に有意な差をみとめていなかった (図 5)。MST は洗浄群 15 ヶ月と、未洗浄群 26 ヶ月に比較して著しく予後不良となる傾向をみとめていた。また移植治療は 7 例に施行され 2 例が移植早期の合併症で死亡していたが、未施行例と比較すると明らかに予後改善につながる可能性は示唆された (図 6)。

考察

以前に我々が報告した本邦の sPAP40 例の調査結果¹⁾では、血液疾患に合併した sPAP は 35 例 (88%) で、そのうち 26 例が MDS に合併していた。その後 5 年間の症例集積でも同様の経過を示し、やはりわが国では MDS に合併した sPAP が最多であることは特徴的所見である。また PAP 症例全体での sPAP の割合は以前の調査結果²⁾と大きな変化はなかった。sPAP 診断時の臨床症状として発熱を伴う例が 40% 弱も存在している。これは感染症合併、薬剤性肺障害、もしくは移植合併症などの可能性を考慮する状態であり、PAP 診断をより困難にしている。また PAP 診断に有用な気管支鏡検査での BAL 所見を呈さない症例もあり、胸腔鏡下肺生検まで積極的に行って確定診断している。全身状態によっては侵襲的検査が不可能で sPAP 診断はより一層難渋してしまう。また血清 KL-6 値や SP-D 値が高値を示さない症例がある事も sPAP の診断アプローチを困難にさせている理由と思われる。本研究では抗 GM-CSF 自己抗体が測定されている症例を対象にしているが、剖検所見から sPAP が診断されている症例も報告されており実際には本研究結果よりも sPAP 症例が多く存在していることが予想される。

sPAP の臨床像で注目すべきは著しく予後不良なことである。以前の報告¹⁾でも 2 年生存率は 40% 台であり、5 年経過した本研究でも同様であり予後不良であることは再確認できた。また sPAP で最も多い MDS に合併した sPAP 症例だけの予後も明らかに不良であることも報告されている³⁾。一般的に PAP の治療として肺洗浄は有用⁴⁾だが、sPAP における肺洗浄の有用性は乏しい。

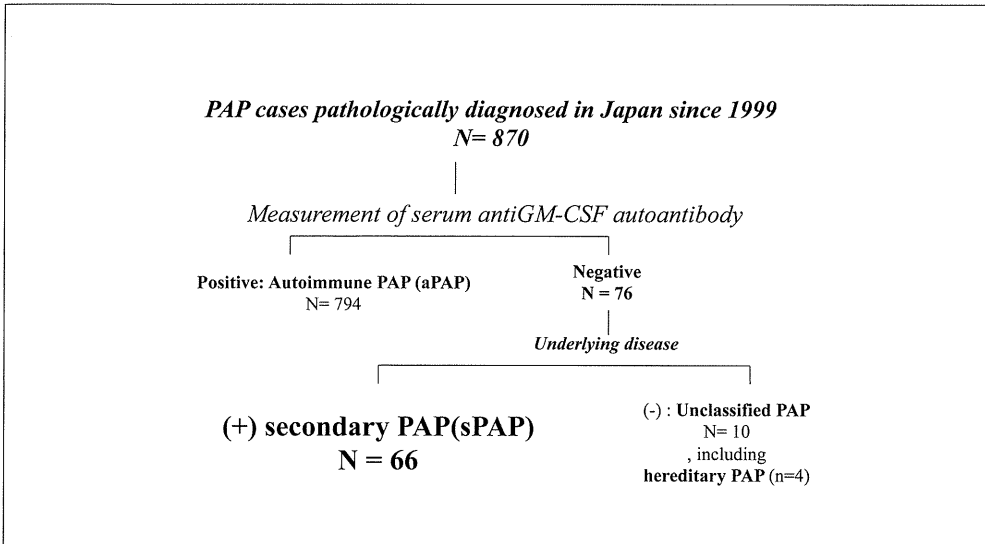


図1 本邦における肺胞蛋白症の調査報告例

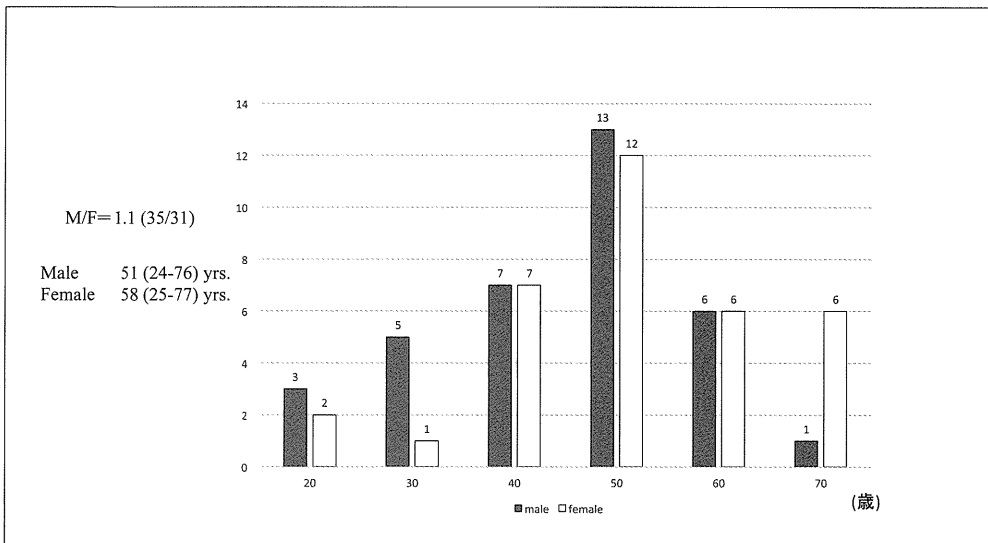


図2 男女別の診断時年齢

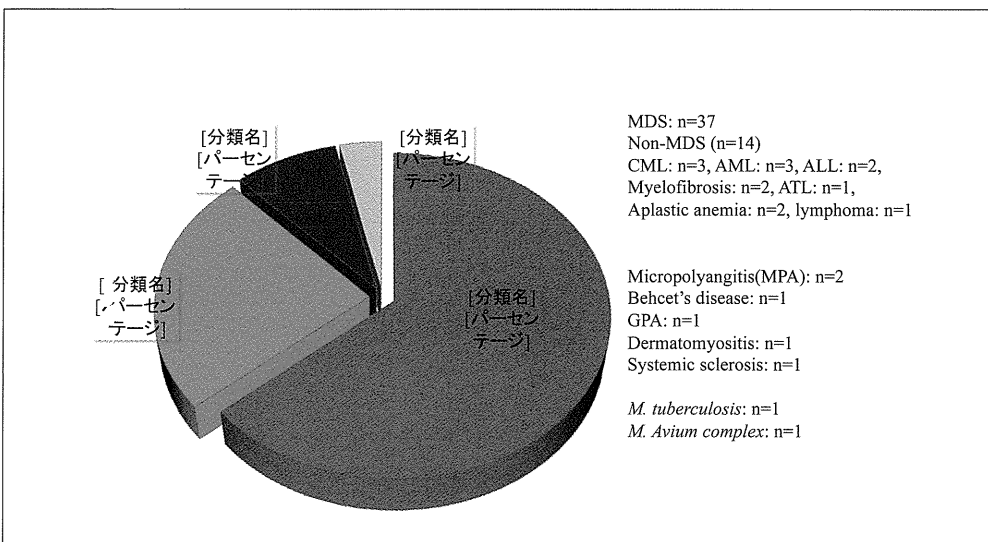


図3 基礎疾患の内訳

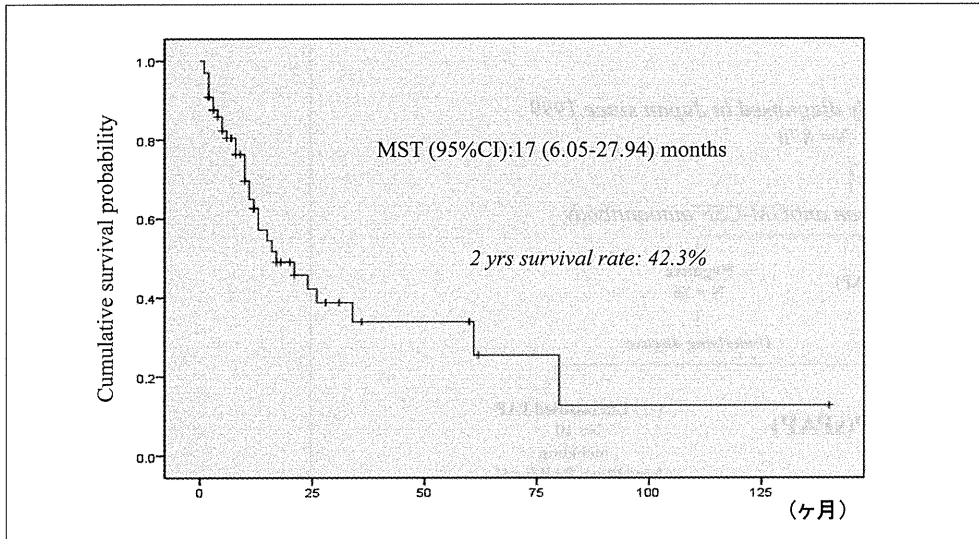


図 4 続発性肺胞蛋白症の累積生存曲線

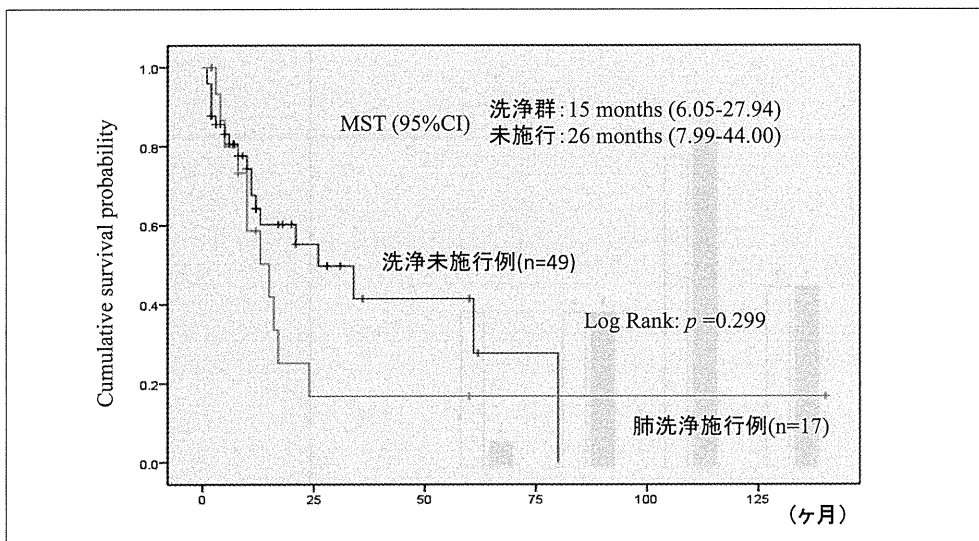


図 5 肺洗浄施行の有無による累積生存曲線

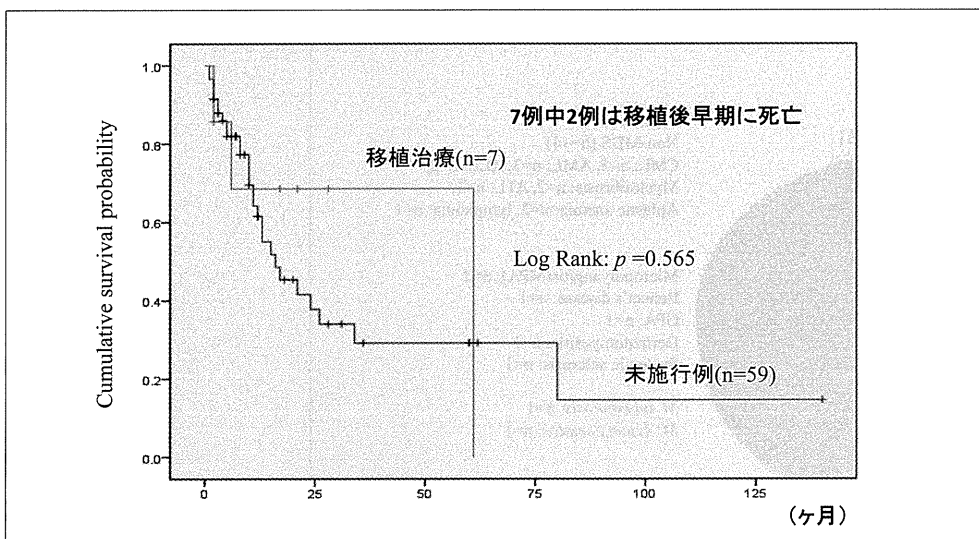


図 6 移植治療の有無による累積生存曲線

洗浄後の感染症や呼吸不全の増悪により、却って予後を悪化させてしまう症例も少なくなかった。そのため sPAP の治療法として最も重要なのは基礎疾患のコントロールとなる。血液疾患が基礎疾患となることが多い sPAP では、移植適応例に関しては移植にて sPAP が軽快、コントロールできた症例⁵⁾も報告されている。しかし、本研究結果のように移植後の合併症により予後を悪化させてしまうこともある。sPAP を伴う血液疾患の移植治療に関しては全身状態を含めた移植治療の適応を慎重に検討していく必要がある。そのため全身状態が悪化しないうちに、sPAP をより早期に診断することが最も重要である。

結論

本邦における sPAP は MDS を基礎疾患に有するものが多い。これは海外とは明らかにことなる頻度であり、MDS-sPAP は人種差による発症因子の違いがあるかもしれない。また sPAP 早期の診断は重要であり、臨床症状や検査所見などからは診断困難な場合もあり、全身状態が悪化しないうちに診断アプローチを積極的に行っていくことが重要である。

参考文献

- 1) Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, and Nakata K. Clinical Features of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis: Pre-mortem Cases in Japan. *Eur Respir J*. 2011 37;2:465-468
- 2) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Mizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakarani M, Krischer JP, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr

1;177 (7) :752-62. doi: 10.1164/rccm.200708-1271OC. Epub 2008 Jan 17.

- 3) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis. *BMC Pulm Med*. 2014 Mar 5; 14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.
- 4) Sugimoto C, Arai T, Nishiyama A, Inoue Y, Kagawa T, Akira M, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. Multidisciplinary assessment of effects, safety and procedure of whole lung lavage for 8 patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011 Aug;49 (8) :569-76. Japanese.
- 5) Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, Takahashi S, Ooi J, Konuma T, Uchiyama M, Fujii T, Endo T, Iwamoto A, Oyaizu N, Nakata K, Moriwaki H, Tojo A, Asano S. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Oct;38 (8) :581-2. Epub 2006 Sep 4.

造血幹細胞移植後非感染性肺病変症例の画像、臨床検討

楊川 哲代¹、酒井 文和²、高木 康伸¹

1 がん・感染症センター都立駒込病院 放射線診療科 診断部

2 埼玉医科大学国際医療センター 画像診断科

1. 目的

Idiopathic pneumonia syndrome (IPS) は移植後非感染性肺病変の総称である。IPS と類義語として late-onset non-infectious pulmonary complications (LONIPC) があるがこれは特に移植後後期に発症する非感染性肺病変をさす。これら病変として様々な病変が報告されており一つの病変を指すわけではない^{1,2)}。慢性移植片対宿主病 (cGVHD; chronic graft-versus host disease) もこれら病変発症に強く影響していると考えられたが cGVHD 関連し発症する肺病変の画像特徴についての報告がなかった。このため我々は IPS, LONIPC と称されている病変の中から特に cGVHD 発症に関連し生じる肺病変を抽出しこれら病変の画像パターンと病理所見について評価報告した。この報告では cGVHD 関連肺病変の画像は気道障害型、肺障害型に分けられ後者では COP 型と気管支周囲浸潤影/すりガラス影型の 2 種類の画像パターンがあると報告した³⁾。今回は IPS の中から cGVHD 関連を疑う肺病変について検討したが、IPS の中に cGVHD 関連肺病変として報告した病変とは異なる画像特徴をもつ病変があるのかは疑問のままであった。また今回は画像所見と病理所見の対比より気管支周囲浸潤影/すりガラス影病変は COP 型病変より治療後も線維化を残すため肺病変が完全に改善せず病変は COP 型よりも強い障害を来す病変だと報告したが、画像分類から各群の生存予後について評価はしておらずまたこれに関する報告もない。今回当院 16 年間の IPS 症例を見直し cGVHD 肺病変の画像として報告した画像と比較し IPS と cGVHD 関連肺病変の画像が類似しているのか、cGVHD 肺病変で認めなかった画像があるとすればどのような特徴があるのか、また

画像から分類した病変群を比較し生存率より予後を解析報告することは今後 IPS 症例を診断し経過をみる上で重要と考えた。

2. 方法

1999 年 9 月から 2015 年 8 月までに移植後 IPS 発症と臨床的に診断された 71 例を対象とし IPS 画像と生存予後について解析した。いずれの病変も移植前と IPS 症状出現時に CT が撮影されている症例を対象とした。

IPS の診断は細菌、ウイルス、寄生虫感染を細菌学的評価で検出されなかった症例で 2 週間の抗生剤あるいはウイルス治療にて改善せずあるいは病変の悪化を認め感染症が臨床的に否定的だった症例について主治医、感染症専門医が討議総合的に診断した。

CT 画像は 4-channel multidetector-row (MD) CT (Light Speed QX/I, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) と 16-channel multi-detector-row CT (Light speed VCT General Electric Healthcare) で行った。すべての症例は深吸気時に撮影、BO が疑われている症例については全例呼気 CT を加え撮影した。CT 撮影は 120kVp, 5.0-20.0mm collimation, spiral mode, 1.375mm pitch で肺尖部から肺底部まで頭尾方向に撮影した。画像再構成は 5.0mm スライス厚、7.5mm 間隔とし、病変部については 1.25mm スライス厚、2.0mm 間隔の HRCT 画像を作成した。ウインドウセッティングは肺条件 (ウインドウ幅 1,200 ~ 1,500HU, ウインドウレベル -700 ~ -600HU)、縦隔条件 (ウインドウ幅 300 ~ 400HU, ウインドウレベル 30 ~ 60HU) とした。

画像解析は二人の胸部を専門とする放射線科医がそれぞれ独立し評価し以前報告した cGVHD