

関連肺病変の分類（気道型（BO）、肺障害型（1. COP 型、2. 気管支血管周囲浸潤影/すりガラス影型、3. 分類不能型）をもとに分類、それぞれの群の IPS 内の割合と cGVHD 関連肺病変での出現頻度とを比較、cGVHD 関連肺病変では認めなかった病変があるのかまたその場合はどのような画像なのか評価した。評価判断が一致しなかった場合は討議し分類した。臨床的評価は画像で分類した各群の生存曲線を作成し（Kaplan-Meier 生存曲線）、Logrank 検定にて各群の生存率に統計学的な差があるのか評価した。

生存曲線の観察は第一回目の移植施行日から 2015 年 8 月 30 日までとした。一症例の中で複数回肺病変が発症した症例では最後に出現した肺病変の画像が予後を左右したと考えこの画像が症例の代表画像と判断しこれを用い生存率を解析した。

3. 結果

IPS と診断された 71 症例の内訳は男性 47、女性 24、年齢は 18 – 70 歳（平均 42.8 ± 14.4 歳）、原疾患は急性骨髄性白血病 29 例、急性前骨髄性白血病 1 例、急性リンパ球性白血病 9 例、慢性骨髄性白血病 8 例、混合型白血病 2 例、骨髄異形成症候群 16 例、重症再生不良性貧血 4 例、悪性リンパ腫 2 例だった。生涯移植数は 1 回が 66 例、2 回が 4 例、3 回が 1 例だった。（Table 1）

画像は気道障害型（BO）が 30 例（42.3%）、肺障害型が 40 例（56.3%）、気道障害型発症後肺障害型発症が 1 例（1%）だった。肺障害型肺病変は胸膜下浸潤影/すりガラス影（COP 型）が 9 例（22.0%）、気管支血管周囲すりガラス影/浸潤影 25 例（61.0%）、びまん性すりガラス影 7 例（17.1%）だった。cGVHD 関連肺病変の検討では気道障害型が 26.8%、肺障害型が 73.2% と肺障害型が多かったのに対し IPS の検討では気道障害型、肺障害型の割合がほぼ同程度だった。cGVHD 関連肺病変の検討では肺障害型症例は 30 エピソードありこのうち COP 型が 5 エピソード（16.7%）、気管支血管周囲すりガラス影/浸

潤影型が 23 エピソード（76.6%）、分類不能型（びまん性すりガラス影 1 エピソード、広義間質肥厚 1 エピソード）が 2 エピソード（6.7%）と報告した。今回の IPS 肺障害病変と cGVHD 関連肺病変と比較し IPS では COP 型病変と分類不能型病変の割合が cGVHD 関連肺病変の時よりもやや高く、特に分類不能型としてびまん性すりガラス影を 7 例と cGVHD 関連肺病変と比較しこの割合が高かった（Table 2）。

Kaplan-Meier 生存曲線では気道障害病変（BO 群）と肺障害型病変の生存曲線に違いはなかった（Fig. 1）。肺障害型病変 3 群の生存曲線はグラフ上 COP 型、気管支周囲浸潤影/すりガラス影型、びまん性すりガラス影型の順に後期になるほど生存率低下が高く予後がこの順で悪いと考えられたが Logrank 検定で統計的に有意差があったのは COP 型群とびまん性すりガラス影群との比較のみで（ $p=0.016<0.05$ ）、後者の生存曲線が有意に低下していた。他群の比較では有意差は認めなかった（Figure 2）

結論

IPS と cGVHD 関連肺病変の画像の出現割合を比較では cGVHD 関連肺病変では肺障害型が 7 割ほどと高かったのに対し IPS では両者がほぼ同程度認めた。IPS と cGVHD の肺障害型 3 群の発症割合を比較すると IPS の方が COP 型と分類不能型の割合が cGVHD 関連肺病変と比べやや高かった。IPS の分類不能型病変は全例びまん性すりガラス影を呈し、cGVHD 関連肺病変検討時びまん性すりガラス影の出現率と比較し高かった。IPS の気道障害型と肺障害型の生存曲線は類似していたが、IPS 肺障害型 3 群の生存曲線はグラフ状異なっていた。しかし統計学的有意差を認めたのはびまん性すりガラス影群と COP 群との比較のみでびまん性すりガラス影群の生存率が COP 群と比較し有意に低かった。びまん性すりガラス影は IPS では cGVHD 関連肺病変で認めるよりも頻度が高くこの病変の予後は他と比べ悪いと考えられる。

Table 1 I PS 発症症例の臨床背景

	年齢	性別	疾患名	移植	
	31	51	M	AML	R-PBSCT
	32	51	M	AML	UR-BMT
	33	32	M	AML	UR-BMT
	34	43	F	AML	UR-BMT
	35	20	M	ALL	allo-PBSCT
	36	34	F	AML	UR-BMT
	37	18	M	AML	UR-BMT
	38	37	M	SAA	UR-BMT
	39	32	M	AML	CBT
	40	62	M	AML	UR-BMT
	41	41	M	AML	UR-BMT
	42	38	M	ALL	UR-BMT
	43	52	F	MDS	UR-PBSCT
	44	38	M	BAL	UR-BMT
	45	68	M	AML	UR-BMT
	46	54	M	MDS	UR-BMT
	47	58	M	AML	UR-BMT
	48	40	M	ALL	UR-BMT
	49	53	M	AML	UR-BMT
	50	29	M	ALL	UR-BMT
	51	63	F	MDS	UR-BMT
	52	38	F	SAA	UR-BMT
	53	35	F	AML	1. UR-PBSCT 2. UR-BMT 3. CBT
	54	42	M	MDS	UR-BMT
	55	37	F	MDS	UR-BMT
	56	25	M	CML	UR-BMT
	57	23	M	SAA	UR-BMT
	58	27	F	AML	1.UR-BMT 2.UR-BMT
	59	38	F	AML	UR-BMT
	60	23	M	ALL	UR-BMT
	61	56	M	AML	UR-BMT
	62	24	M	BAL	UR-BMT
	63	70	M	AML	UR-BMT
	64	58	F	AML	1.UR-BMT 2.UR-BMT
	65	65	F	MDS	UR-BMT
	66	39	F	CML	UR-BMT
	67	53	M	CML	UR-BMT
	68	45	F	NHL	UR-BMT
	69	47	M	ALL	UR-BMT
	70	29	M	APL	UR-BMT
	71	22	F	MDS	CBT

	年齢	性別	疾患名	移植
1	53	M	MDS	UR-BMT
2	18	F	MDS	UR-BMT
3	39	M	Lymphoma	URPBSCT
4	26	F	MDS	UR-BMT
5	39	M	MDS	UR-BMT
6	29	M	SAA	1.UR-BMT 2.UR-BMT
7	30	M	CML	UR-PBSCT
8	34	F	ALL	UR-BMT
9	61	M	MDS	UR-BMT
10	60	M	AML	UR-BMT
11	58	M	AML	UR-BMT
12	57	M	AML	UR-BMT
13	30	M	AML	1.UR-PBSCT 2.UR-BMT
14	63	M	CML	UR-BMT
15	24	M	AML	UR-BMT
16	37	F	AML	1. UR-BMT 2. R-PBSCT 3.R-PBSCT
17	56	M	CML	UR-BMT
18	21	M	AML	allo-PBSCT
19	34	M	CML	UR-BMT
20	50	F	ALL	UR-BMT
21	48	F	MDS	UR-BMT
22	60	M	MDS	UR-BMT
23	55	M	MDS	UR-BMT
24	62	F	AML	UR-BMT
25	55	M	AML	1. RPBSC 2. RPBSC
26	18	M	AML	R-PBSCT
27	53	F	AML	UR-BMT
28	50	F	ALL	UR-BMT
29	45	F	CML	CBT
30	65	M	MDS	PBSCT

Table 2 IPS と cGVHD 関連肺病変の比較

1) 気道障害型と肺障害型の割合

	気道障害型	肺障害型
IPS	42.3%	56.3%
cGVHD 関連肺病変	26.8%	73.2%

2) 肺障害型病変各群の割合

	COP 型	気管支周囲浸潤影 / スリガラス影	分類不能型
IPS	22.0%	61.0%	17.1%
cGVHD 関連肺病変	16.7%	76.6%	6.6%

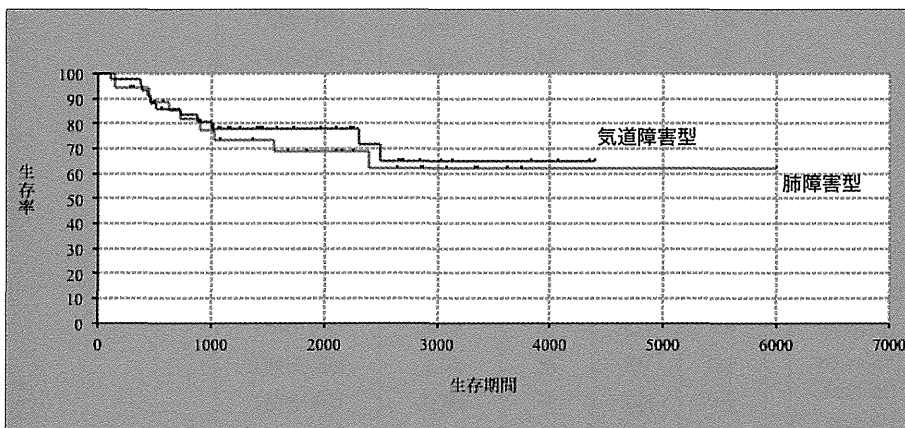


Figure 1

IPS 気道障害型と肺障害型生存曲線

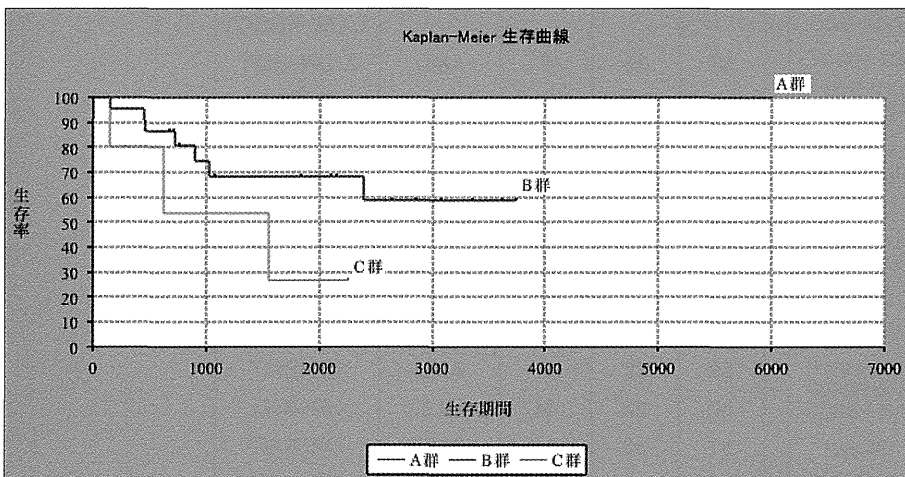


Figure2

IPS 肺障害型 3 画像群の生存率比較

A 群 COP 型
 B 群 気管支周囲浸潤影 / スリガラス影型
 C 群 分類不能型 (全例びまん性すりガラス影)
 A 群と C 群の比較 p=0.016

参考文献

- Palma A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol. 1998; 100:680-7
- Nishio N, Yangasaki H, Takahashi Y, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2009; 44:303-8
- N Yanagawa, F Sakai, N Kamata, et al. High-resolution computed tomography features of pulmonary chronic graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation: histopathological correlation. Jpn J Radiol. 2011; 29: 116-128

PPFE の CT 像と病理組織像の対比

上甲 剛

公立学校共済組合近畿中央病院 放射線診断科

目的

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (iPPFE) の CT 像を記述し、病理組織像と対比検討すること。

Materials and Methods:

外科的生検（15 例）ないし剖検（2 例）が施行され multidisciplinary diagnosis (MDD) で診断の確定した 17 例の iPPFE を対象とした。病理診断は、pure PPFE が 5 例、PPFE with usual interstitial pneumonia (UIP) (PPFE+UIP) が 9 例、PPFE with fibrosing non-specific interstitial pneumonia (NSIP) (PPFE+fNSIP) が 3 例であった。年齢は 30 歳から 85 歳（平均 65 歳）、で性別は男性 10 例、女性 7 例であった。2 名の放射線科医が独立して各種 CT 所見のある無しと広がりを検討した。各 CT 所見は 1 対 1 に組織像と対比された。

結果

拡張した細気管支透亮像を伴う肺尖胸膜直下の consolidation は全例で見られた。両側上葉の容積減少は pure PPFE の全 5 例（100%）、PPFE+UIP の 3 例（33%）で見られたが、PPFE+NSIP では全く見られなかった。病理組織像上の胸膜肥厚は、pure PPFE、PPFE+UIP、PPFE+fNSIP の各 1 例で見られた。肺尖の胸膜下のう胞は、pure PPFE の 3 例（60%）、PPFE+UIP 2 例（22%）で見られたが、PPFE+fNSIP では見られなかった。幾つかのう胞は fibroelastosis に連続していた。Pure PPFE のうち 2 例（40%）は下肺野にも病変が及んでいた。CT 像で胸膜から伸びる太い線状影は病理学的には fibroelastosis が静脈ないし小葉間隔壁に沿って広がることに対応していた。PPFE +UIP or fNSIP では、網状影や蜂巣肺が下肺野に広がっていた。

結論

Pure PPFE は下肺野に進展することがあり、対応する CT 像は胸膜から伸びる線状影である。

PPFE の特徴的 CT 像は、拡張した細気管支透亮像を伴う肺尖胸膜直下の consolidation と上葉の容積減少のみならず、おそらく Fibroelastosis に由来する。胸膜下のう胞もであった。胸膜肥厚像は必ずしも伴わない。

はじめに：

2013 年に 11 年ぶりに American Thoracic Society (ATS) /European Respiratory Society (ERS) International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs) は改訂さ

れた¹⁾。今次改訂で、含まれる主たる疾患はそのままとされたが、いくつかの重要な変更点もあった。特に、IIPs は主要 IIPs、稀な IIPs そして分類不能群の 3 型に分けられたことは注目し値する。このまれな IIPs には lymphoid interstitial

pneumonia (LIP) と idiopathic pleuropulmonary fibroelastosis (iPPFE) が含まれた。

PPFE は上葉の胸膜と胸膜下の肺実質を病変の首座とする稀な疾患である^{2,4)}。本疾患は肺胞腔内の弾性線維に富んだ線維化を組織学的な特徴とする^{2,4)}。本症は成人に多く(中央値 57 歳)であり、性差は無い⁴⁾。約半数の患者には感染症の既往がある。60% の症例が病変進行を示し、40% は死に至る。本邦ではこの PPFE の variant である網谷病が知られているが、網谷病の患者は iPPFE の患者よりも相対的若年で、扁平胸郭を示し、進行性の呼吸不全をきたし予後不良である⁵⁾

本症の画像所見は未だよく知られておらず、その病理学的背景も依然不詳である。そこで、本研究の目的は、iPPFE の CT 像を分析し、病理組織像との対比をおこなうことである。

対象と方法：

A. 症例

2009 年から 2014 年にかけて 3 施設で、外科的生検 (15 例) ないし剖検 (2 例) が施行され multidisciplinary diagnosis (MDD) で診断の確定した 17 例の iPPFE を対象とした。病理診断は、pure PPFE が 5 例、PPFE with usual interstitial pneumonia (UIP) (PPFE+UIP) が 9 例、PPFE with fibrosing non-specific interstitial pneumonia (NSIP) (PPFE+fNSIP) が 3 例であった。年齢は 30 歳から 85 歳 (平均 65 歳)、で性別は男性 10 例、女性 7 例であった。

B. CT 像の評価

CT は全例で臥位、深吸気で撮像された。CT と外科的生検ないし剖検との期間は平均 17 日 (1 日 - 50 日) であった。CT は 0.5 から 2-mm スライス厚、1-2cm 間隔で撮像され、高周波数強調関数で描画された。画像は肺野条件 (window level from -600 to -700 HU; window width from 1200 to 1500 HU) で表示された。

各 26、28 年の経験を有する 2 名の放射線科医が独立して各種 CT 所見のある無しと広がりを検討した。

C. CT 像と病理像との対比

この 17 例の生検ないし剖検組織から、35 検体が得られ、hematoxylin-eosin (HE) 染色と elastica-vangieson (EVG) 染色がなされた。とられた部位は生検後ないし剖検前 CT で確認された。1 名の画像診断医 (経験年数 26 年) と 1 名の病理医 (経験年数 8 年) が一緒に組織像と該当する CT 像とを対比検討した。

D. 統計処理法

CT 所見の有無の再現性は kappa (κ) 検定で検証した。再現性は以下のように評価した: poor, $\kappa = 0 - 0.20$; fair, $\kappa = 0.21 - 0.40$; moderate, $\kappa = 0.41 - 0.60$; good, $\kappa = 0.61 - 0.80$; excellent, $\kappa = 0.81 - 1.00$.

結果

A. CT 所見

所見の取り方の再現性は良好であった (Kappa value > 0.7)。

拡張した細気管支透亮像を伴う肺尖胸膜直下の consolidation (図 1)、胸膜下の小さな楔形陰影 (図 2)、小葉間隔壁の不整な肥厚 (図 3)、胸膜から伸びる短い線状影 (図 4) は全例で見られた。両側上葉の容積減少、肺尖胸膜下嚢胞 (図 5)、厚く肥厚した気管支血管束 (図 6) は、各 8 (48%)、12 (72%)、12 例 (72%) で見られた。両側上葉の容積減少は pure PPFE の全 5 例 (100%)、PPFE+UIP の 3 例 (33%) で見られたが、PPFE+NSIP では全く見られなかった。肺尖胸膜下嚢胞は pure PPFE の 3 例 (60%)、PPFE+UIP の 2 例 (22%) で見られたが、PPFE+NSIP では全く見られなかった。

稀な CT 所見としては、小葉中心性粒状影が 3 例 (18%)、air trapping ないし過膨張が 5 例 (29%)、下肺野網状影が 5 例 (29%) で見られた。

C. CT 像と病理像との対比

CT 像上の肺尖の拡張した細気管支透亮像を伴う肺尖胸膜直下の consolidation は胸膜下肺内の弾性線維の密な凝集 (fibroelastosis) に相当していた (図 1)。CT 像上の肺尖の拡張した細気管支透亮像は fibroelastosis に囲まれた拡張した細気管支

に相当した (図 1)。

胸膜下の小さな楔形陰影は胸膜小葉間隔壁接合部周囲肺実質の fibroelastosis に対応した (図 2)。CT 像上の小葉間隔壁の不整な肥厚は組織学的には小葉間隔壁に沿った肺実質の fibroelastosis を反映していた (図 3)。小葉間隔壁自体の肥厚は組織像では見られなかった。CT で見られる胸膜から伸びる短い線状影は組織学的には小葉内細静脈に沿った肺実質の fibroelastosis であった (図 4)。

Pure P PFE のうち 2 例 (40%) は下肺野にも病変が及んでいた。下肺野で見られる所見は、胸膜下の小さな楔形陰影、小葉間隔壁の不整な肥厚、

胸膜から伸びる短い線状影であった。

組織像で見ると幾つかのこの胞は fibroelastosis に連続していた (図 5)。この所見からは胸膜下嚢胞が、胸膜下肺実質の fibroelastosis に由来すること示していた。CT で見られる厚く肥厚した気管支血管束は、比較的太い気管支血管に沿った肺実質の fibroelastosis (図 6) に対応した。

PPFE +UIP or fNSIP の症例では、下肺野に CT では網状影が見られ、病理学的な UIP や fNSIP の所見に対応した。組織学的な胸膜肥厚は pure PPFE, PPFE+UIP or PPFE+fNSIP の各 1 例でみられたのみであった。

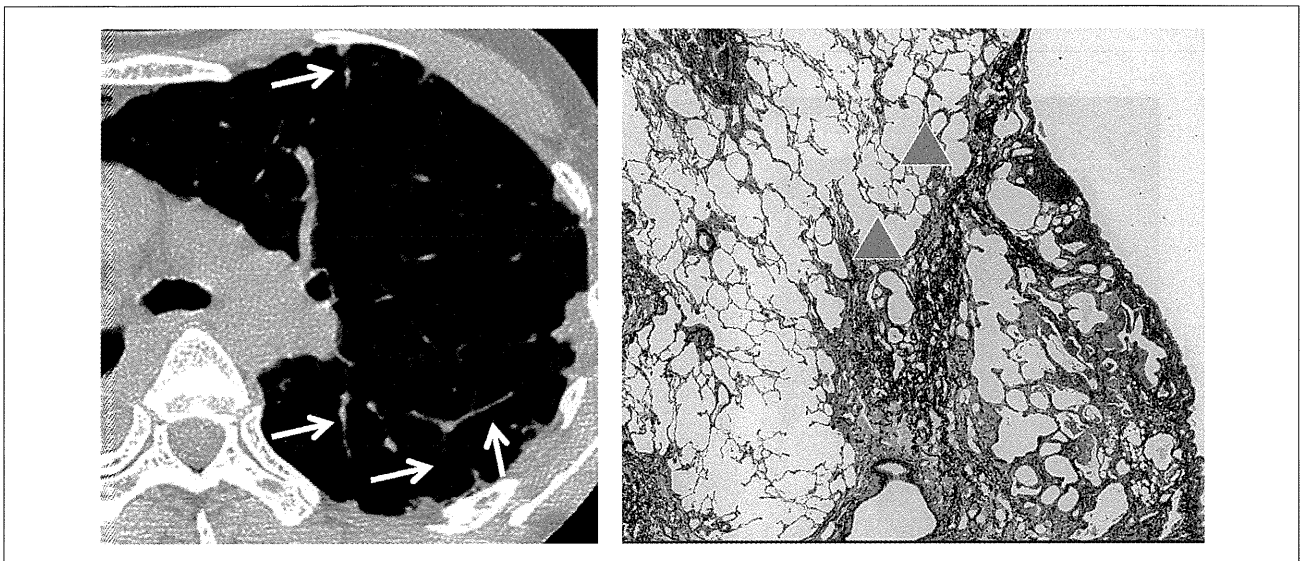


図 1 肺尖の拡張した細気管支透亮像を伴う肺尖胸膜直下の consolidation
A (左) CT 像 B (右) 組織像 (EVG 染色 2 倍)

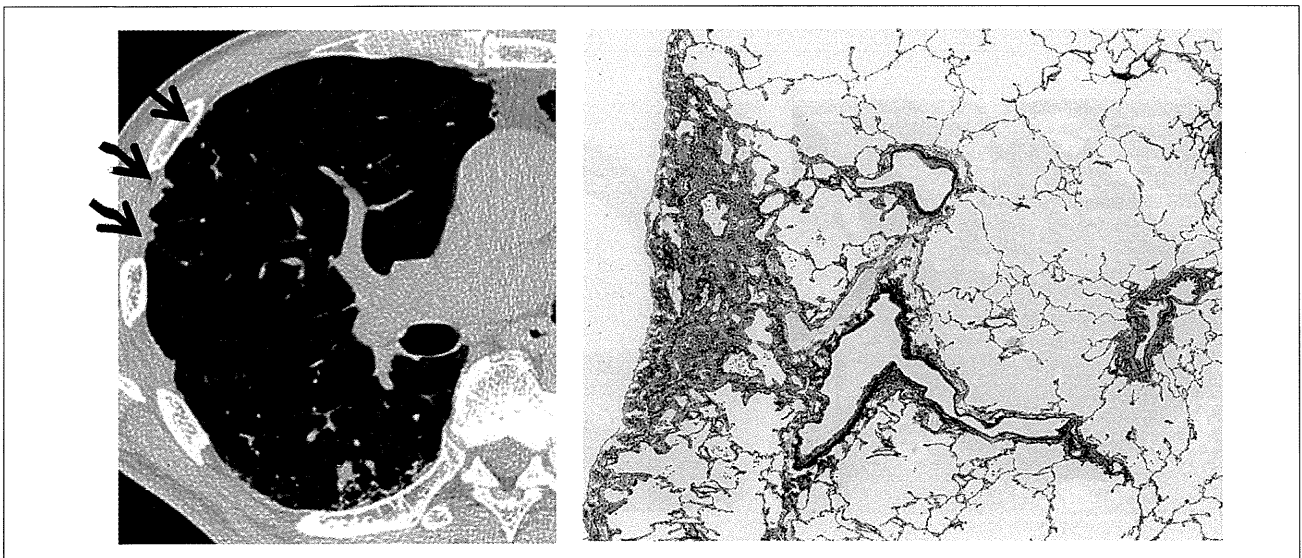


図 2 胸膜下の小さな楔形陰影
A (左) CT 像 B (右) 組織像 (EVG 染色 2 倍)

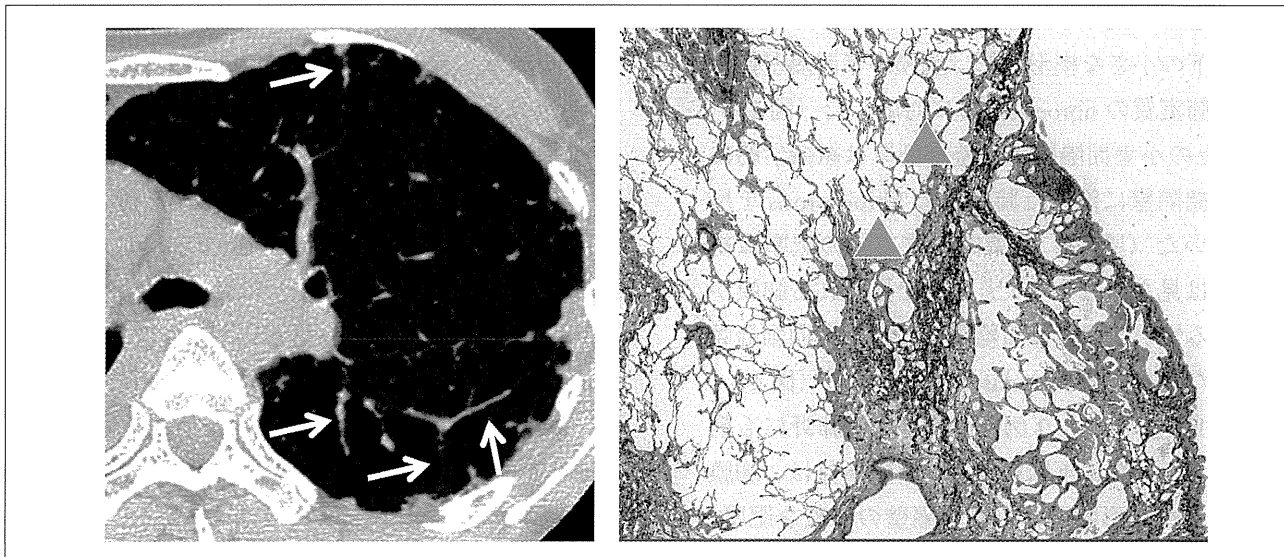


図 3 小葉間隔壁の不整な肥厚
A (左) CT 像 B (右) 組織像 (EVG 染色 2 倍)

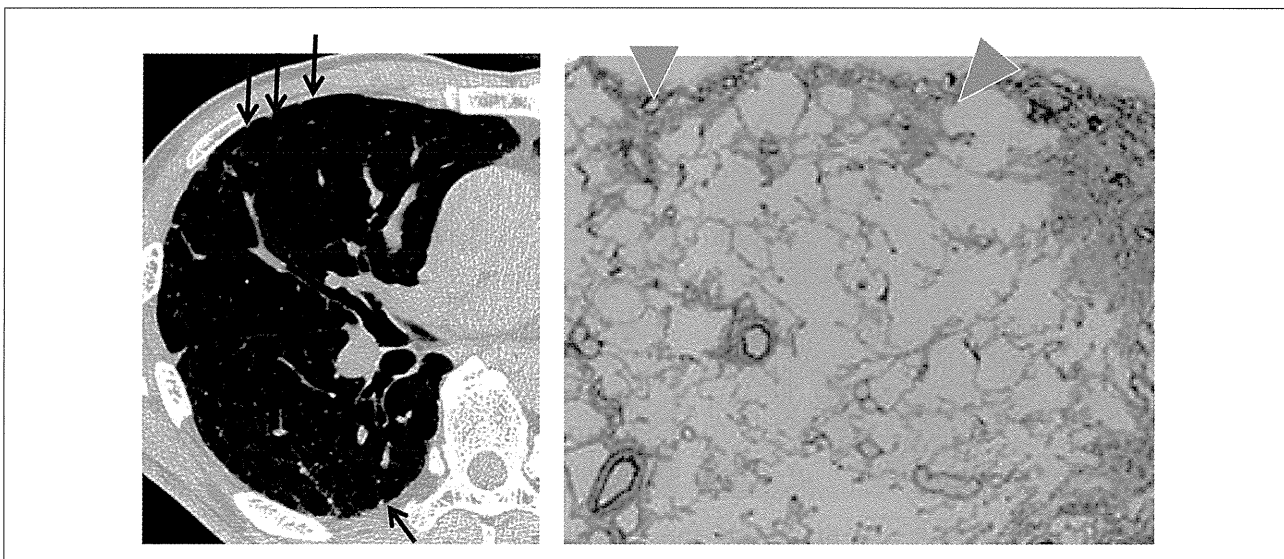


図 4 胸膜から伸びる短い線状影
A (左) CT 像 B (右) 組織像 (EVG 染色 2 倍)

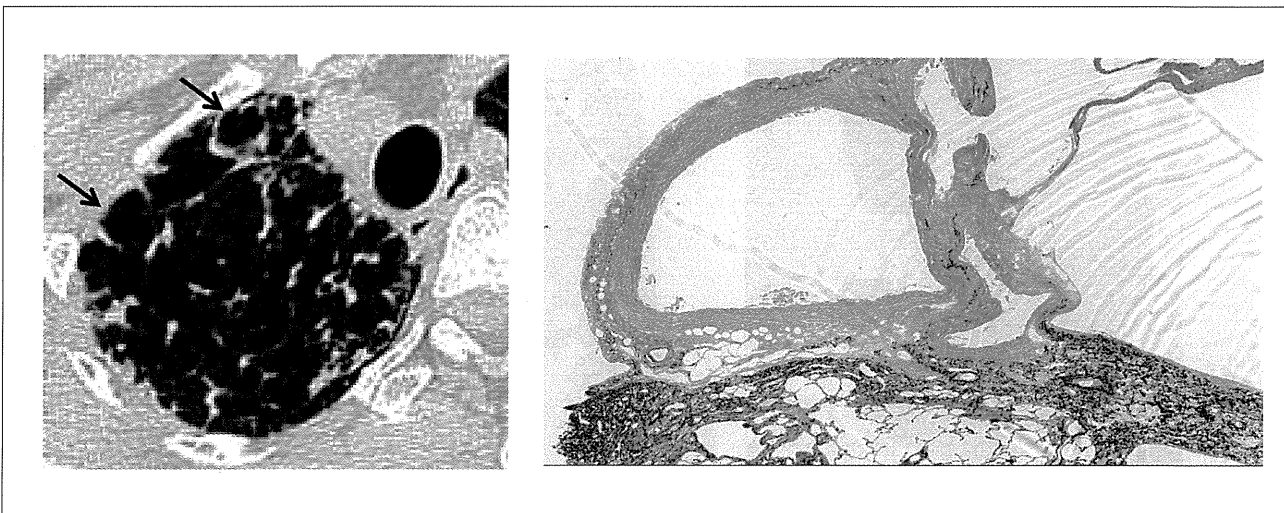


図 5 肺尖胸膜下嚢胞
A (左) CT 像 B (右) 組織像 (EVG 染色 2 倍)

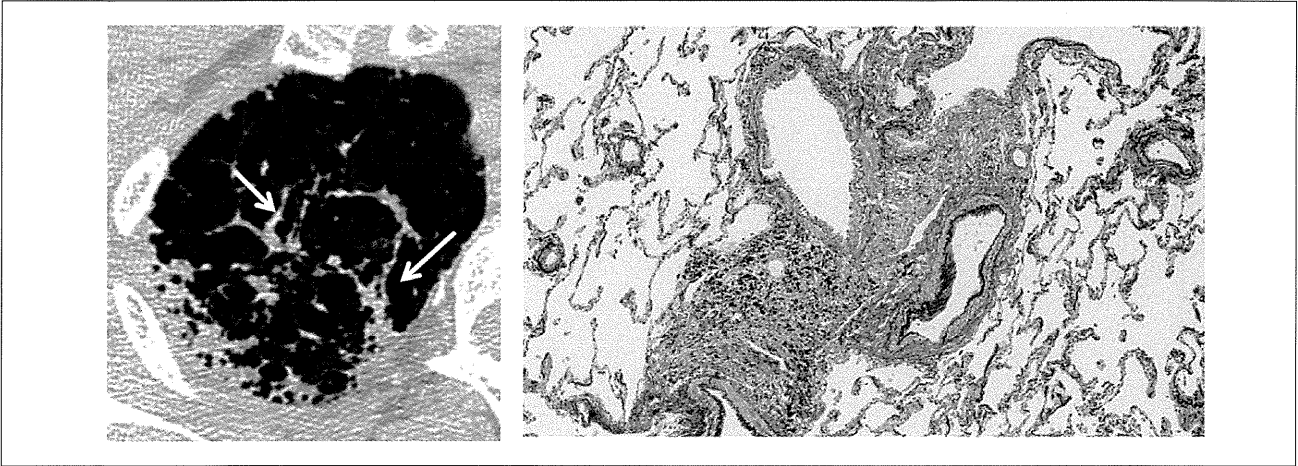


図6 厚く肥厚した気管支血管束
A (左) CT像 B (右) 組織像 (EVG 染色 8 倍)

結論

Pure PPFE は下肺野に進展することがあり、対応する CT 像は胸膜から伸びる線状影である。

PPFE の特徴的 CT 像は、拡張した細気管支透亮像を伴う肺尖胸膜直下の consolidation と上葉の容積減少のみならず、おそらく Fibroelastosis に由来する。胸膜下のう胞もであった。胸膜肥厚像は必ずしも伴わない。

文献

- 1) Travis WL, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *AJRCCM* 2013; 188: 733-748
- 2) Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008;21:784-787.
- 3) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126:2007-2013.
- 4) Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur*

Respir J 2012; 40; 377-385.

- 5) Amitani R, Niimi A, Kuze F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF). *Kokyu* 1992;11:693-699.

PPFE の診断における TBLB の役割

渡辺 憲太郎¹、日高 考子²

1 福岡大学医学部呼吸器内科

2 国立病院機構小倉医療センター 呼吸器内科

上葉優位型肺線維症 (pleruoparenchymal fibroelastosis, PPFE) の病理学的診断には外科的肺生検が必要とされている。PPFE は両側上肺野の胸膜直下に病変の主座があり、PPFE の診断における経気管支肺生検 (TBLB) の有用性は低いと考えられる。しかし、これまでの生検症例の集積から弾性線維の増生は胸膜直下のみならず、内部に伸びる気管支血管束に沿った弾性線維の集簇も観察されている。TBLB を行い、末梢気道壁にそった弾性線維の増生を組織学的に証明し、PPFE の診断に TBLB が有用であった 1 例を経験した。

背景

特発性間質性肺炎は二次小葉における病変の拡がり組織学的診断の重要な手がかりになるために、採取サンプルサイズが小さい TBLB の有用性は低い。

肺胞内線維化と弾性線維の増生という組織学的特徴を有する PPFE において、TBLB が PPFE の組織学的変化を捉え、診断に重要な情報を提供できる可能性がある。

症例

25 歳男性。生来健康。17 歳 (2005 年) の学校検診で胸部 X 線写真の異常陰影を指摘された 4 年後 (2009 年) の就職時の X 線検査で再度異常陰影を指摘された。

当初サルコイドーシスが疑われ、2011 年 TBLB が行われたが、診断確定にいたらず他医で外来フォローアップとなった。4 年後陰影が悪化し、再受診となった。

身長 169cm、体重 43kg、るいそうが著明であった。

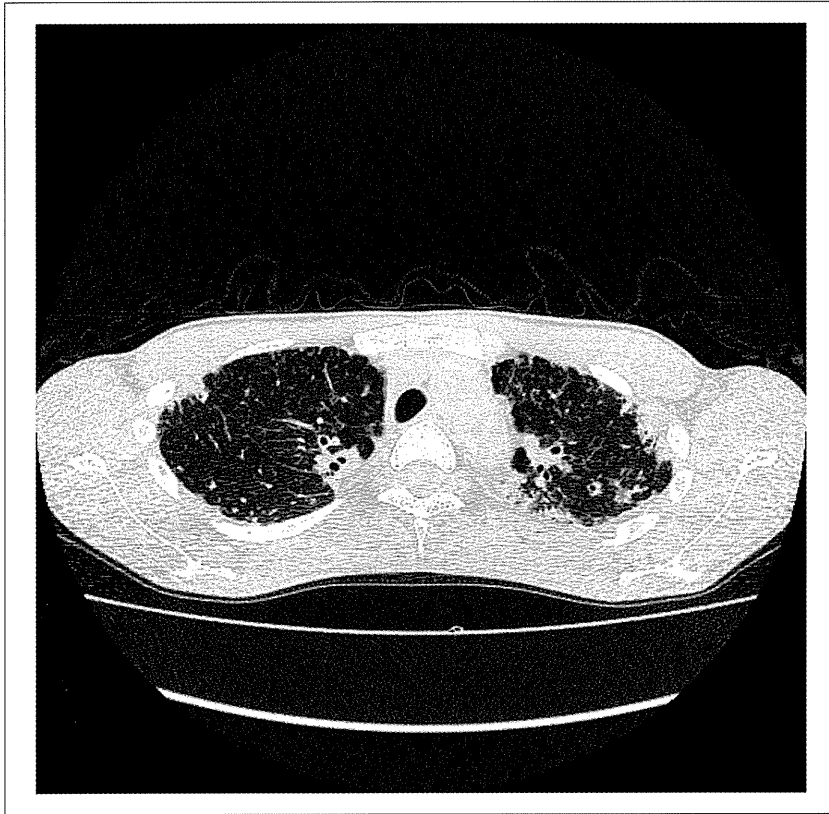
胸部 CT では上肺野優位の線維化病変がある。両肺の肺尖部胸膜に接して結節が多発している。一方、下肺野には上肺野にある胸膜に連続する結節や網状影などはほとんどない (図)。肺機能検

査はスパイロメトリーしか施行できていないが、FVC が 1,820mL (43.5%) であり強い拘束性障害であった。

PPFE を疑い、2011 年に施行された TBLB 標本を取り寄せ検討した。EVG 染色標本を追加作製して検討したところ、末梢気道壁にそって弾性線維の集簇とともに膠原線維で満たされた肺胞 (肺胞内線維化) も確認できた。

考察

PPFE を組織学的に診断するためには外科的肺生検が必要とされている。しかし、全身状態や気胸の遷延化をふくめた術後の合併症の危険を考慮し、外科的肺生検が行われない場合が多い。胸膜下の fibroelastosis を TBLB で証明するには、生検鉗子を胸膜下まで挿入し組織を採取しなければならず、容易ではない。しかし、PPFE における fibroelastosis は胸膜下のみならず末梢気道壁に沿ってみられることもあり、TBLB で証明できる可能性がある。今回の症例のように、気道壁の弾性線維の増生や肺胞内線維化を証明できれば、PPFE の診断率が向上する可能性がある。



図



図

間質性肺炎合併肺癌外科手術症例の臨床アウトカムにおける thin-section CT にて評価された気腫性病変併存の 臨床的意義の検討

橋本 直純¹、長谷川 好規¹、岩野 信吾²、横井 香平³

1 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

2 名古屋大学大学院医学系研究科 放射線科学

3 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学

【要旨】

間質性肺炎合併肺癌外科手術症例における周術期および生存アウトカムに関する情報はあ
るが、thin-section computed tomography (TSCT) によって同定される気腫性病変併存の影
響は明らかではない。名古屋大学医学部附属病院において2006年1月から2011年12月
までに実施された686例の肺癌手術症例に対して施行されたTSCT画像を評価して、線
維化病変における気腫性病変合併の臨床的意義を検討した。本研究対象では、全症例の
11.1% (76例) に線維化所見を認めて、その75%に気腫所見を認めた (CPFE群)。術後
合併症がCPFE群で有意に高く、急性肺傷害はCPFE群でのみ観察された。CPFE群では
病理病期I期症例の再発と癌および他因死による死亡が有意に高かった。CPFEの所見は
有意に全生存期間の悪化と関連を示した。多変量解析では、肺線維症群は独立した予後危
険因子にならなかったが、CPFE群は全生存期間における独立した危険因子であった。間
質性肺炎合併肺癌外科手術症例におけるTSCTによって同定される気腫性病変の併存は
肺癌外科手術症例における周術期および生存アウトカムの悪化をもたらす。

背景

間質性肺炎合併肺癌外科手術症例は、間質性肺炎非合併症例と比較して有意な周術期合併症増加と予後不良を示す^{1,2)}。一方、気腫合併・chronic obstructive pulmonary disease 合併肺癌外科手術症例においても、その併存は非併存群と比較して有意な周術期合併増加と予後不良を示す³⁻⁷⁾。combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) は、さまざまな臨床アウトカムの観点から、気腫単独、線維症単独とは異なる疾患と考えられている⁸⁾。CPFE 合併肺癌外科手術症例におけるCPFE併存の臨床アウトカムに関する情報は十分ではない。thin-section computed tomography (TSCT) は、2mm以下のスライス厚のイメージ再構成をhigh-speed multi-detector row CT スキャンで実現してより正確

な慢性呼吸器疾患の評価を可能とする^{9,10)}。今回、TSCTによって診断された線維症における気腫性病変の併存とその重症度が肺癌外科手術症例に与える臨床的意義を検討した。

研究対象

名古屋大学医学部附属病院において2006年1月から2011年12月までに実施された肺癌手術症例においてTSCTで慢性呼吸器疾患の評価がなされた686例。

研究方法

TSCTにて、気腫性病変と線維化病変の存在を評価した。気腫性病変の程度はGoddard分類に基づいて、0, normal; 1, mild; 2, moderate; and 3,

severe と重症度評価を行なった¹¹⁾。線維化病変の程度は、0, normal; 1, possible UIP pattern; 2, UIP pattern と重症度評価を行なった¹²⁾。これらは、2名の放射線読影医の診断後に、20年のCT読影歴を有する放射線科医によって最終評価がなされた。急性肺傷害 (ALI) の発症は、(a) 増加する呼吸困難と (b) 線維症に伴う新たなスリガラス状陰影や浸潤陰影で (c) 心不全や肺塞栓などのその他の疾患の除外ができるものとした^{1,13)}。

結果

本 study population で正常肺群、気腫群、線維化群、CPFE 群は、それぞれ 56.5%, 32.4%, 2.8%, 8.3% であった (表 1)。全症例の 11.1% (76 例) に線維化所見を認めて、その 75% に気腫性病変を認めた。222 症例は線維化所見を伴わない気腫症例 (Emphysema 群) であった。388 例が肺正常所見であった。CPFE 群は、Normal 群と比較して男性優位で高率に喫煙歴を伴っていた (表 1)。CPFE 群では診断時により進行期の病期を示して扁平上皮癌の割合が多かった (表 1)。本研究対象では、術後合併症が CPFE 群で有意に高く、急性肺傷害は CPFE 群でのみ観察された。CPFE 群では病理病期 I 期症例の再発と癌および他因死による死亡が有意に高かった。CPFE の所見は有意に全生存期間の悪化と関連を示した (図 1A, 1B, 1C)。年齢、性別、病理病期、組織型によって調

整された多変量解析では、肺線維症群は独立した予後危険因子にならなかったが、CPFE 群は全生存期間における独立した危険因子であった (表 2)。

考察

既報では肺癌外科手術症例の間質性肺炎合併は約 6% であったが¹¹⁾、TSCT を用いた本研究では 11.1% (76 / 686 例) であった。その内、気腫合併症例は 75% (57 / 76 症例) であった。間質性肺炎合併肺癌外科手術症例における間質性肺炎の急性増悪に関する報告はなされているが¹⁾、気腫性病変の併存についての解析は十分にされていない。TSCT を用いた本研究において、間質性肺炎群の中で気腫を併存している CPFE 群の 6 例が ALI を合併した (10.5%; 6 / 57 症例)。肺癌外科手術における長期予後は、病理病期に依存するとされているが¹⁴⁾、多変量解析で線維化群が予後危険因子にならなかったことに対して、気腫と線維化の併存する CPFE 群は病理病期とは独立した予後危険因子であることが明らかになった。これは、CT で線維化が存在する場合に、気腫性病変の存在はその重症度が軽症であることもあり臨床的意義が明らかでなかった。現在、肺癌外科手術症例は全例登録されていて、間質性肺炎の急性増悪に対するリスクスコア評価に対する validation 検証がなされている。本研究は、間質性肺炎にお

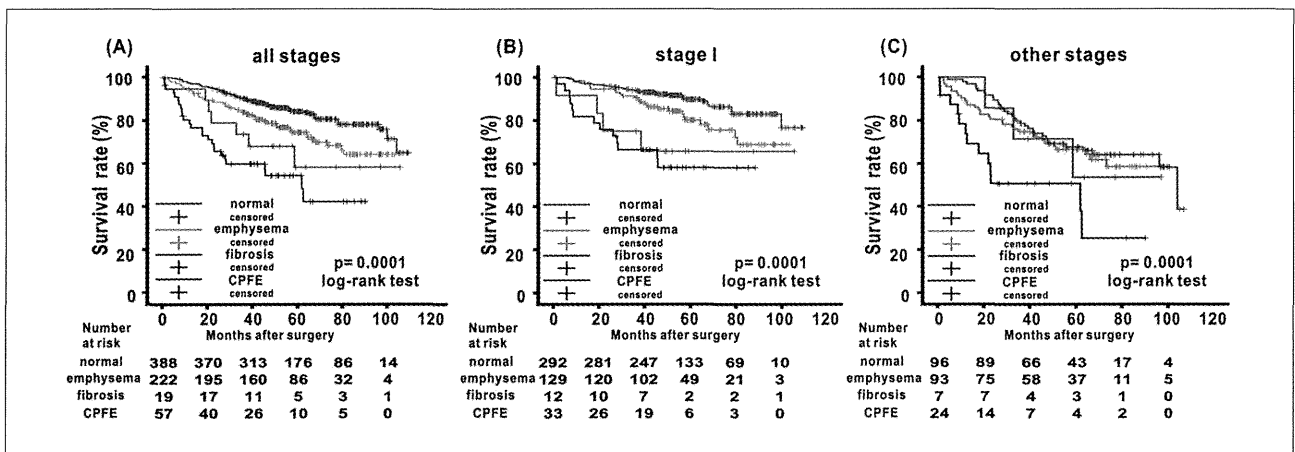


図 1 TSCT 所見に基づく予後曲線 (A) 全病期、(B) 病理病期 I 期、(C) その他の病理病期

表1 TSCT診断分類による臨床的特徴と病変の重症度

	All cases (n=686)	Normal (n=388)	Emphysema (n=222)	Fibrosis (n=19)	CPFE (n=57)	P value
割合 (%)	100	55.6	32.4	2.8	8.3	
Age, years*	67.4 (26-87)	66.9 (26-87)	67.4 (41-85)	70.1 (58-84)	70.0 (52-84)	0.065
Gender, male	66.2 (454)	48.2 (187)	90.1 (200)	73.7 (14)	93.0 (53)	0.001
History of smoking	71.5 (491)	51.3 (199)	98.7 (219)	89.5 (17)	98.2 (56)	0.001
Thin section CT						
Emphysema	Goddard分類					
Grade 0	59.3 (407)	100 (388)	0 (0)	100 (19)	0 (0)	
Grade 1	24.8 (170)	0 (0)	59.9 (133)	0 (0)	64.9 (37)	
Grade 2	11.5 (79)	0 (0)	27.9 (62)	0 (0)	29.8 (17)	
Grade 3	4.4 (30)	0 (0)	12.2 (27)	0 (0)	5.3 (3)	
Fibrosis	An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement 2011					
Grade 0	88.9 (610)	100 (388)	100 (222)	0 (0)	0 (0)	
Grade 1 (possible UIP)	8.6 (59)	0 (0)	0 (0)	89.4 (17)	73.7 (42)	
Grade 2 (UIP)	2.5 (17)	0 (0)	0 (0)	10.5 (2)	26.3 (15)	

表2 多変量解析による全生存における危険因子探索
年齢、性別、病理病期、組織型、TSCT画像所見によって調整された。

Variables	Unadjusted HR	95% CI	P value	Adjusted HR	95% CI	P value
Pathological stage						
I	reference			reference		
II	2.188	1.493-3.207	0.001	1.936	1.294-2.896	0.001
III and IV	3.042	2.082-4.444	0.001	2.970	2.015-4.376	0.001
CT findings						
Normal	reference			reference		
Emphysema	1.693	1.190-2.409	0.001	1.307	0.876-1.950	0.189
Fibrosis	2.439	1.119-5.316	0.003	1.679	0.750-3.757	0.207
CPFE	4.313	2.732-3.609	0.001	3.046	1.844-5.031	0.001

けるTSCTによる気腫性病変の併存評価に対する臨床的意義を示唆している。

結論

間質性肺炎合併肺癌外科手術症例におけるTSCTによる気腫性病変評価の臨床的意義を示した本研究は、周術期合併症および長期予後を改善させることを目標とする臨床研究の礎になると考える。

参考文献

- 1) Sato, T., S. Teramukai, H. Kondo, A. Watanabe, M. Ebina, K. Kishi, Y. Fujii, T. Mitsudomi, M. Yoshimura, T. Maniwa, K. Suzuki, K. Kataoka, Y. Sugiyama, T. Kondo, and H. Date. 2013. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147 (5) :1604-1611.e3.
- 2) Sato, T., A. Watanabe, H. Kondo, M. Kanzaki, K. Okubo, K. Yokoi, K. Matsumoto, T. Marutsuka, H. Shinohara, S. Teramukai, K. Kishi, M. Ebina,

- Y. Sugiyama, O. Meinoshin, and H. Date. 2015. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149 (1) :64-70 e2.
- 3) Matsuzaki A., N. Hashimoto, S. Okachi, T. Taniguchi, K. Kawaguchi, T. Fukui, K. Wakai, K. Yokoi, Y. Hasegawa. 2015. Clinical impact of the lower limit of normal of FEV1/FVC on survival in lung cancer patients undergoing thoracic surgery *Respir Investig In Press*, DOI: 10.1016/j.resinv.2015.11.006.
- 4) Ueda, K., M. Jinbo, T. S. Li, T. Yagi, K. Suga, and K. Hamano. 2006. Computed tomography-diagnosed emphysema, not airway obstruction, is associated with the prognostic outcome of early-stage lung cancer. *Clin Cancer Res* 12(22):6730-6.
- 5) Matsuo, M., N. Hashimoto, N. Usami, K. Imaizumi, K. Wakai, T. Kawabe, K. Yokoi, and Y. Hasegawa. 2012. Inspiratory capacity as a preoperative assessment of patients undergoing thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 14 (5) :560-4.
- 6) Hashimoto, N., A. Matsuzaki, Y. Okada, N. Imai, S. Iwano, K. Wakai, K. Imaizumi, K. Yokoi, and Y. Hasegawa. 2014. Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. *BMC Pulm Med* 14:14.
- 7) Osuka, S., N. Hashimoto, K. Sakamoto, K. Wakai, K. Yokoi, and Y. Hasegawa. 2015. Risk stratification by the lower limit of normal of FEV1/FVC for postoperative outcomes in patients with COPD undergoing thoracic surgery. *Respir Investig* 53 (3) :117-23.
- 8) Cottin, V., H. Nunes, P. Y. Brillet, P. Delaval, G. Devouassoux, I. Tillie-Leblond, D. Israel-Biet, I. Court-Fortune, D. Valeyre, and J. F. Cordier. 2005. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 26 (4) :586-93.
- 9) Matsuo, K., S. Iwano, T. Okada, W. Koike, and S. Naganawa. 2012. 3D-CT lung volumetry using multidetector row computed tomography: pulmonary function of each anatomic lobe. *J Thorac Imaging* 27 (3) :164-70.
- 10) Kitano, M., S. Iwano, N. Hashimoto, K. Matsuo, Y. Hasegawa, and S. Naganawa. 2014. Lobar analysis of collapsibility indices to assess functional lung volumes in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9:1347-56.
- 11) Goddard, P. R., E. M. Nicholson, G. Laszlo, and I. Watt. 1982. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 33 (4) :379-87.
- 12) Raghu, G., H. R. Collard, J. J. Egan, F. J. Martinez, J. Behr, K. K. Brown, T. V. Colby, J. F. Cordier, K. R. Flaherty, J. A. Lasky, D. A. Lynch, J. H. Ryu, J. J. Swigris, A. U. Wells, J. Ancochea, D. Bouros, C. Carvalho, U. Costabel, M. Ebina, D. M. Hansell, T. Johkoh, D. S. Kim, T. E. King, Jr., Y. Kondoh, J. Myers, N. L. Muller, A. G. Nicholson, L. Richeldi, M. Selman, R. F. Dudden, B. S. Griss, S. L. Protzko, and H. J. Schunemann. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183 (6) :788-824.
- 13) Saito, H., Y. Minamiya, H. Nanjo, M. Ito, T. Ono, S. Motoyama, M. Hashimoto, and J. Ogawa. 2011. Pathological finding of subclinical interstitial pneumonia as a predictor of postoperative acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 39 (2) :190-4.
- 14) Detterbeck, F. C., D. J. Boffa, and L. T. Tanoue. 2009. The new lung cancer staging system. *Chest* 136 (1) :260-71.

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

14. サルコイドーシスの臨床経過と血清マーカーの比検討

サルコイドーシスの臨床経過と血清マーカーの比較検討

山口 悦郎

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

要旨：サルコイドーシスの臨床経過と、我々が見出した新規血清マーカーであるカテプシン S (CTSS)、従来のマーカーである ACE、リゾチームなどとの関連を、各マーカー間で比較検討した。対象はサ症患者 40 名で、比較した間隔は中央値 1150 ケ月（範囲、178 - 2,976 ケ月）の 2 時点の血清を用いて、各マーカーを測定した。経過は血清を採取した時点での罹患臓器数の増減で判定した。その結果 CTSS は、臨床経過ともっとも良く並行した。ACE は一部の悪化例で経過と解離した変化を示した。リゾチームは自然改善例と悪化例で、経過と並行した変化を示さなかった。CTSS の自然改善例における元値からの変化率は他のマーカーより大きい傾向を示した。CTSS と他のマーカーとの相関は、あまり良くなかった。CTSS は従来のマーカーよりサルコイドーシスの病勢をより忠実に反映する可能性がある。

初めに

カテプシン S (CTSS) は我々がサルコイドーシス（以下サ症）患者肺胞マクロファージの網羅的遺伝子発現研究から見出した血清マーカーである。CTSS はシステインプロテアーゼの 1 種で、その役割は抗原提示に深くかかわっている。抗原提示細胞内では、自己抗原の提示を抑制する目的で、MHC クラス II 分子の抗原結合溝に最初是不変鎖 (invariant chain, Ii) が結合している。CTSS はその一部を切断し、抗原溝に CLIP (Class II-associated invariant chain peptide) を残す。したがって CTSS の活性は抗原提示に大きく影響することが推定される。

われわれは以前の検討でサ症と健常者の識別に関して ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) は、CTSS>ACE>sIL-2R>リゾチームの順で、CTSS が有意に高いことを見出した。サ症と間質性肺炎との鑑別に関しては、AUC はリゾチーム>ACE>CTSS>sIL-2R の順に高いが、サ症と塵肺あるいは肺抗酸菌症の鑑別に関しては、4 種のマーカー間に有意差を認めないことなどを報告し

ている。今回は臨床経過との関連についてそれらのマーカーの比較を行った。

方法

対象はサ症患者 40 名（男性 11 名、女性 29 名）で、臨床経過ごとの対象を表 1 に示す。臓器病変の有無は、通常の内科診察、必要に応じての皮膚科診察、眼科診察、胸部レントゲン写真、生化学検査を含む血液検査、呼吸機能、心電図、心エコー、必要に応じて造影 MRI と ¹⁸F-FDG PET など、身体負担の少ない方法で判定した。臨床経過はこれらで判断した罹患臓器数の増減で判定し、不変は不変例、自然経過で減少した例は自然改善例、副腎皮質ステロイド治療による減少例はステロイド改善例、増加例は悪化例とした。

CTSS は Human Cathepsin S Duo Set (R & D)、ACE 活性は ACE Color (Fuji Rebio)、リゾチームは Human Lysozyme ELISA kit (AssayPro) をそれぞれ用いて測定した。各マーカーの前後の比較統計は、Wilcoxon 符号付き順位検定でおこなった。各マーカーの変化率（後値を前値で除した値）の

表 1. 対象
*中央値 範囲

	n	男 / 女	年齢* (歳)	測定間隔* (日)
全体	40	11/29	53 [27-77]	1150 [178-2976]
不変	9	0/9	54 [27-77]	934 [238-2306]
自然改善	19	7/12	54 [31-76]	1615 [340-2976]
ステロイド改善	7	2/5	51 [33-67]	524 [178-963]
悪化	5	2/3	53 [29-71]	647 [249-1166]

表 1. 2 群鑑別のための各血清マーカーの ROC 曲線下面積 (AUC) と
帰無仮説 0.5 からの有意差の危険率

	Markers	AUC	SE	p value	95% CI	
					lower	upper
Control vs Sarcoidosis	CTSS	.989	.006	.000	.978	1.000
	ACE	.956	.015	.000	.927	.985
	sIL-2R	.884	.026	.000	.833	.936
	lysozyme	.846	.034	.000	.779	.913
Sarcoidosis vs Interstitial Pneumonia	CTSS	.809	.047	.000	.716	.902
	ACE	.895	.040	.000	.818	.973
	sIL-2R	.634	.054	.035	.528	.740
	lysozyme	.989	.007	.000	.975	1.000
Sarcoidosis vs Pneumoconiosis	CTSS	.684	.051	.004	.585	.784
	ACE	.681	.063	.005	.557	.805
	sIL-2R	.727	.043	.000	.643	.811
	lysozyme	.779	.051	.000	.679	.879
Sarcoidosis vs Pulmonary Mycobacteriosis	CTSS	.912	.036	.000	.841	.983
	ACE	.804	.051	.000	.704	.905
	sIL-2R	.645	.058	.040	.531	.759
	lysozyme	.847	.052	.000	.746	.949

表 2. 2 群鑑別のための各血清マーカーの ROC 曲線下面積 (AUC) の
差の検定危険率

	Markers	Lysozyme	sIL-2R	ACE
Control vs Sarcoidosis	CTSS	0.0000	0.0001	0.0019
	ACE	0.0058	0.0917	
	sIL-2R	0.0547		
Sarcoidosis vs Interstitial Pneumonia	CTSS	0.0010	0.0086	0.1800
	ACE	0.0033	0.0011	
	sIL-2R	0.0000		
Sarcoidosis vs Pneumoconiosis	CTSS	0.1142	0.2462	0.2213
	ACE	0.0871	0.0884	
	sIL-2R	0.2642		
Sarcoidosis vs Pulmonary Mycobacteriosis	CTSS	0.4756	0.0033	0.2608
	ACE	0.3469	0.1044	
	sIL-2R	0.0000		

比較は、Kruskal-Wallis 検定後、Mann-Whitney 検定をおこなった。各マーカーの相関は、Spearman 順位相関係数で検討した。

本研究は本学の倫理委員会の承認を得た（本学倫理申請書受付番号 260-3）。

結果

血清 CTSS 濃度は臨床経過と良く相関し、自然ないステロイド投与による改善に際して有意な低下を認め、悪化例では逆に全例上昇した（図 1）。血清 ACE 活性は改善例については有意な低下を示したが、悪化例では一定の傾向を示さなかった（図 2）。血清リゾチーム濃度は、自然改善例と悪化例において、経過を反映する変化を示さなかった（図 3）。

各マーカーで異なった挙動を示した自然改善例と悪化例で、前後の各マーカーの変化率を比較した（図 4）。自然改善例では 3 マーカー間で全体として有意な変動があり、CTSS は他マーカーより低下の程度が大きい傾向があった。一方、悪化例では全体として各マーカー間で有意な変動を認めなかったが、CTSS は上昇程度が高い傾向を認めた。

各マーカーの相関を検討すると、CTSS と ACE 間では、 $\rho = 0.44$, $p = 3.7 \times 10^{-5}$ 、CTSS とリゾチーム間では $\rho = 0.40$, $p = 2.9 \times 10^{-4}$ 、ACE とリゾチーム

間は、 $\rho = 0.46$, $p = 2.2 \times 10^{-5}$ であった。

考察

サルコイドーシスでは単球系細胞の活性化と分化により、類上皮細胞が形成されると考えられている。多くの炎症性疾患の中でこの特徴を反映するマーカーが、サルコイドーシスで比較的特異的に上昇するバイオマーカーとして発見されてきた。その 2 つが ACE とリゾチームである。その後リンパ球系の活性化を反映するものとして可溶性 IL-2 受容体が見出されたが、多くの炎症性疾患とリンパ腫で上昇するため、診断マーカーとしての意義は低い。血清アミロイド A についても同様である。我々は気管支肺胞洗浄によって容易に得られる肺胞マクロファージの網羅的発現遺伝子検索により、新たな血清マーカーのスクリーニングを試みた。その結果発見されたのが CTSS である。これまでの検討では、診断感度は従来の単球・マクロファージ系マーカーより勝り、他疾患との鑑別能は他のマーカーと比較して、全般的にほぼ同等であることを報告している。

今回の検討では、罹患臓器数の変化で判定した臨床経過との関連を、3 マーカー間で比較した。その結果、CTSS はもっとも経過との相関が良好であった。ACE は悪化例で、リゾチームは自然緩解例と悪化例で有意な変化を示さなかった。こ

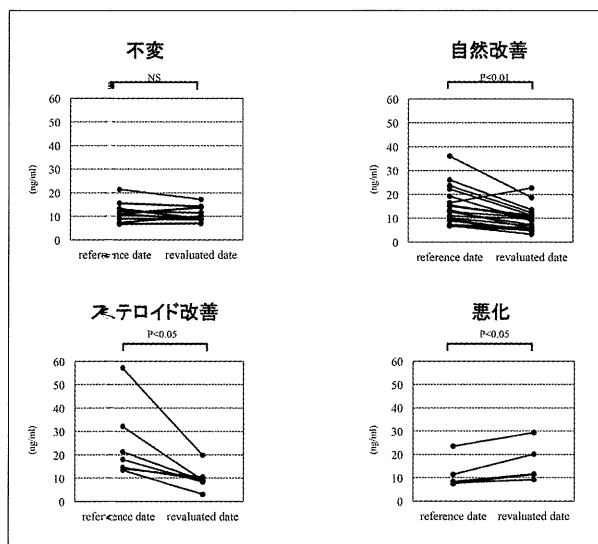


図 1 血清 CTSS 濃度と臨床経過。reference data= 最初の測定日、reevaluated date= 再測定日。

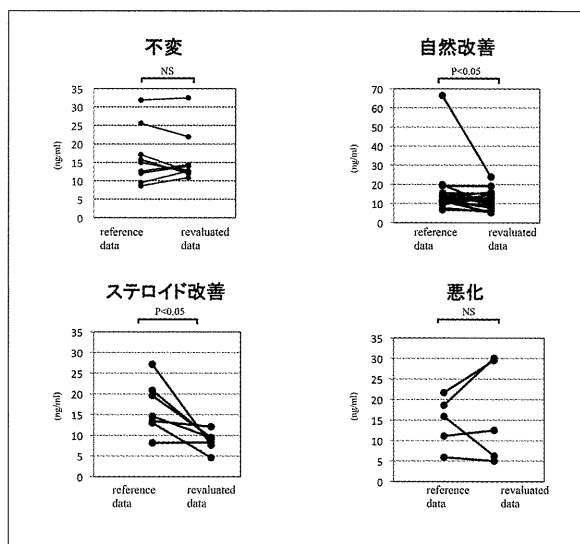


図 2 血清 ACE 活性と臨床経過

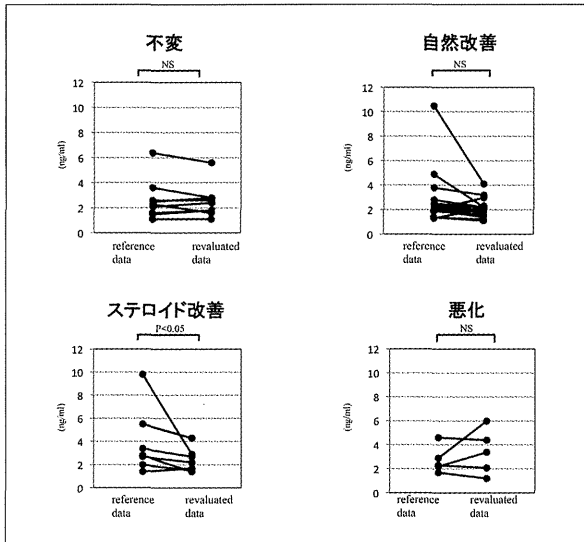


図 3 血清リゾチーム濃度と臨床経過

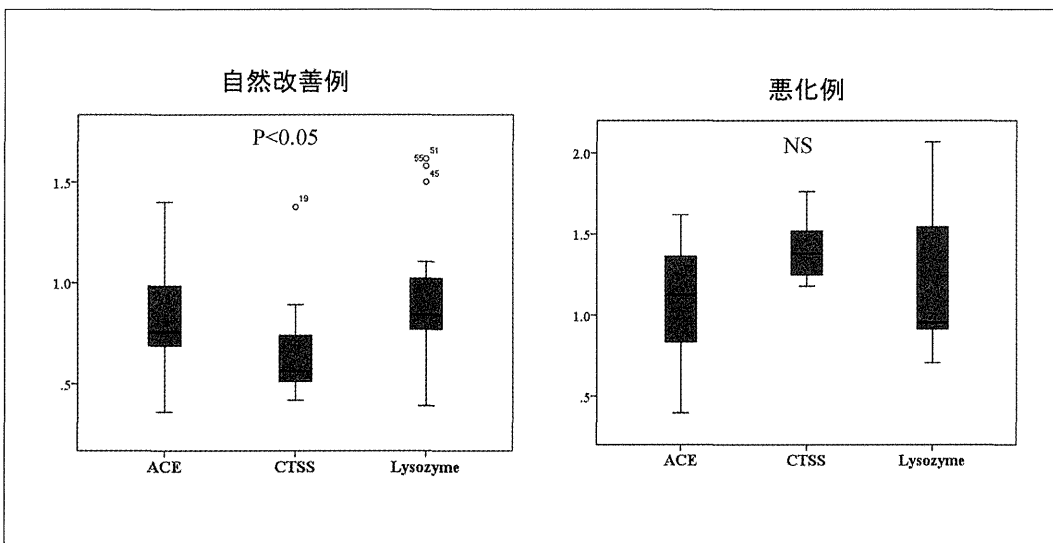


図 4 血清マーカーの前後の変化率 後値を前値で除した数値を示す。

のように他マーカーと CTSS の変化が相違することについては、CTSS と各マーカーとの相関係数 (ρ) が約 0.4 とやや低いために、変化が並行するとは限らないことで説明される。

3 種のマーカーはいずれも類上皮細胞で発現されていることが、免疫組織学的検討で証明されている。にもかかわらず臨床経過との関連が相違する機序は今後の課題であるが、それぞれのマーカーの誘導因子の相違による可能性が高い。その点、CTSS はサルコイドーシスでの発現上昇が古典的に証明されている IFN- γ により誘導される。また不変鎖を分解する機能から抗原提示過程に他のマーカーより強く関与している可能性が高く、

その結果サルコイドーシスの免疫反応ひいては類上皮細胞肉芽腫の形成をより密接に反映すると推定される。実際以前の検討では、血清 CTSS 濃度と罹患臓器数には、トレンド検定で有意な正の傾向を示した (データ未提示)。今回の判定基準が罹患臓器数であることから、臨床経過とより並行する結果が導かれたと考えられる。

結論

新しい血清マーカーである CTSS は、ACE やリゾチームよりサ症の経過を反映する可能性がある。

研究成果の刊行に 関する一覧表