

膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎の多施設共同コホート研究
～中間解析2018～

須田隆文（浜松医科大学教授）、榎本紀之（浜松医科大学講師）

研究要旨

【背景】近年、確立した膠原病の診断基準を満たさないが膠原病との関連が疑われる間質性肺炎症例が注目されている。これらの疾患群は、報告者によって undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変, lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD), autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD) などと呼ばれ、それぞれ異なる診断基準が提唱されている。また、interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) という新たな診断基準も提唱され、今後は前向き研究が期待されている。しかし、特発性間質性肺炎 (IIPs) においてこの患者群の頻度や予後は未だに十分解明されていない。【目的】IIPs において、UCTD, LD-CTD, AIF-ILD, IPAF など膠原病的背景を有する症例の頻度や臨床像、予後の違いを明らかにする。【対象と方法】2013年4月から新規にIIPsと診断された連続症例を登録し、多施設共同、前向きを追跡調査を行う。診断時の関節症状や自己抗体などの膠原病的所見を網羅的に確認し、1年毎に経過を登録する。今回は2018年10月までの登録データの中間解析を行った。【結果】全国43力所の研究協力施設からIIPs 376症例（男性248例、女性128例、年齢中央値71才）が登録された。IIPs 組織型の内訳は、IPF 117例（31.2%：組織診断29例、臨床診断88例）、NSIP 28例（7.4%）、COP 23例（6.1%）、AIP 1例（0.3%）、PPFE 1例（0.3%）、unclassifiable（外科的肺生検あり）20例（5.5%）、unclassifiable（外科的肺生検なし）186例（49.5%）であった。各診断基準を満たした症例の割合は、全症例のうちUCTD (broad definition) 87例（23.1%）、UCTD (strict definition) 21例（5.6%）、LD-CTD 130例（34.6%）、AIF-ILD 54例（14.4%）、IPAF 70例（18.6%）であった。全症例の上記診断基準における生存曲線ではIPAFを満たした症例のみが有意に予後良好であったが、IPAF陽性群ではIPF症例が少数であった。臨床病型別では、IPF症例のみに限るとすべての診断基準において予後の有意差は認めなかった。一方で、non-IPF症例ではIPAFおよびLD-CTDを満たした症例の予後が有意に良好であった（それぞれ $p=0.030$, $p=0.007$ ）。【結論】新規IIPs症例の5.6～34.6%が膠原病的背景に関連したいずれかの診断基準を満たしており、non-IPF症例におけるIPAFおよびLD-CTDを満たした症例のみが予後良好であった。今後、2019年3月まで経過観察を継続する予定である。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎 (IIPs) は原因不明の間質性肺炎であり、この中で特発性肺線維症 (IPF) が多くを占め、かつ最も予後不良であることが知られている。膠原病もまた間質性肺炎の原因となり得るが、その予後は同じ usual interstitial pneumonia (UIP) でもIPFと比較して良好との報告が多い^{1, 2)}。近年、IIPsと診断された症例において、膠原病の確立した診断基準を満たさないが、膠原病と関連した症状や検査所見を示す間質性肺炎の患者群が注目されてきている。これらの患者群は報告者によって、undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変^{3, 4)}, lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD)⁵⁾, autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD)⁶⁾などと呼ばれ、それぞれ異なる診断基準が提唱されている。また、interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)⁷⁾という新たな診断基準も提唱され、今後は前向き研究による検証が期待されている。

我々はUCTDを満たすidiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)は、満たさない症例と比較し予後良好であることを報告した⁸⁾。その他の予後に関する報告では、膠原病的な診断基準を満たす症例は予後が良好であるという報告^{3, 9-11)}や、

対照的に予後と関連しないとの報告も認められ^{4, 6, 12-14)}結果は一致していない。以上のように、IIPsの中で膠原病との関連が疑われる患者群の治療反応性、予後などが報告により異なるため、より詳細な検討が望まれている。また、今までの報告の多くは後向き研究であり、症例選択や各診断基準における項目の欠損などによって診断にバイアスがかかっている可能性がある。そこで今回我々は、全IIPs連続症例を対象として、診断時に膠原病と関連した所見を網羅的にチェックした上で経過を観察する前向き調査を計画した。本研究によって、IIPsにおけるUCTD、LD-CTD、AIF-ILD、IPAFなどの頻度や、このような症例の臨床像、予後などを明らかにすることができると思われる。

B. 研究方法

新規にIIPsと診断された連続症例を登録し、多施設共同、前向きを追跡調査を行った。現在までに、当施設も含め全国43施設から研究協力の了解を得られ、倫理委員会において承認された施設において2013年4月から2016年12月まで登録を実施した。紙面にて同意を得られた症例を登録した。診断時に膠原病を疑う症状や理学的所見、自己抗体を含む血液検査の結果などを網羅的に確認し、

high-resolution computed tomography (HRCT) 所見および外科的肺生検の組織所見などを記入した。皮疹や関節痛、乾燥所見などは、可能な範囲で皮膚科、膠原病内科および耳鼻科・眼科の医師へコンサルトし検討した。また、1年毎にその経過を確認した。登録時にいずれかの膠原病の診断基準を満たした症例、過敏性肺炎や塵肺など明らかな原因を有する症例は除外した。IIPsの臨床病型診断はATS/ERS/JRS/ALAT - IPF国際ステートメント2011¹⁵⁾およびATS/ERS- IIPs国際ステートメント2013¹⁶⁾に準じた。観察研究であり、登録症例の不利益や危険性は認めない。

C. 結果

1) 臨床像および一般検査成績

2013年4月から2016年12月までに376症例の登録が完了し、現在経過観察中である。IIPs診断時の臨床像および呼吸機能検査をTable 1に示す。男性248例、女性128例、診断時の年齢中央値は71才であった。観察期間の中央値は27ヶ月であった。受診動機は症状受診が229例と最多であり、272例が慢性の経過であった。Forced vital capacity (FVC)は中央値2.34L (81.8%)、肺拡散能 (DLCO)は中央値66.2%と比較的保たれていた。また、安静時の酸素化は室内気で中央値PaO₂ 80.3 mmHgと保存されており、6分間歩行テストでも、歩行距離の中央値417mにて最低 SpO₂ 91.0%と運動耐容能は比較的保存されていた。

2) 登録症例の臨床病型

外科的肺生検は85例 (22.4%) に実施された。登録症例における臨床病型の内訳をFigure 1に示す。特発性肺線維症 (IPF) 117例 (31.2%: 組織診断 (clinical IPF) 29例、臨床診断 (IPF/UIP) 88例)、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 28例 (7.4%)、cryptogenic organizing pneumonia (COP) 23例 (6.1%)、acute interstitial pneumonia (AIP) 1例 (0.3%)、pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) 1例 (0.3%)、外科的肺生検を実施した unclassifiable (SLB+) 20例 (5.5%)、外科的肺生検を実施していない unclassifiable (SLB-) 186例 (49.5%)であった。臨床病型の判明している症例に限定するとIPFが61.2%を占めていた。

3) 診断時における膠原病的背景の検討

全登録症例において各診断基準を満たした症例の頻度は、UCTD (broad definition) 87例 (23.1%)、UCTD (strict definition) 21例 (5.6%)、LD-CTD 130例 (34.6%)、AIF-ILD 54例 (14.4%)、IPAF 70例 (18.6%)であった (Figure 2)。この中では、症状や所見が診断に必要なLD-CTDでの頻度が最も高値であった。一方で、UCTD (strict definition) の診断基準を満たす症例の頻度は最も低値であった。各

臨床病型における各診断基準の頻度をFigure 3に示す。IPFと比較し、それ以外の臨床病型において各診断基準を満たした症例を多く認め、特に特発性NSIPおよびCOPにおけるLD-CTDおよびIPAFは約半数が満たしていた。

次に反対の視点から、各診断基準における各臨床病型の頻度をFigure 4に示す。外科的肺生検を実施していない unclassifiable を除くと、IPAF以外の診断基準ではIPFが約半数を占めていた (40~56%)。一方、IPAFではNSIPとCOPが多くを占めていた (それぞれ38%と30%)。

4) 膠原病発症例の検討

経過を観察できた症例のうち、膠原病を発症した症例は19/365例 (5.2%)であった。発症した膠原病の内訳は、6例が関節リウマチと最多であり、次にシェーグレン症候群4例、皮膚筋炎2例、顕微鏡的多発血管炎2例と続いた。

5) 予後と死因の解析

全症例における臨床病型別の生存曲線を示す (Figure 5)。1例のAIP症例を除くとIPFが最も予後不良であり、NSIP症例との間に有意差を認めた (p=0.009)。Unclassifiable症例の予後はIPFとNSIPの中間に位置した。死亡66例のうち、死因では急性増悪25例 (37.9%)と最多であり、慢性増悪20例 (30.3%)、肺癌7例 (10.6%)と続いた。全例における各診断基準別の生存曲線を示す (Figure 6)。IPAFを満たした症例のみが有意に良好な予後を示した (p=0.003)。しかし、IPAFにはIPF症例が少数例しか含まれなかったため (Figure 4)、IPF 117例に限定して生存分析を実施したところ、いずれの診断基準においても有意差は認められなかった (Figure 7)。特にUCTD (strict definition) を満たした症例は2例、IPAFを満たした症例は7例のみであり、IPFにおいては非常に少数例であった。

IPF症例における予後因子をCox比例ハザードモデルにて検証した。年齢・性別調整後も%FVC (HR 0.948, p<0.001)、%DLCO (HR 0.969, p=0.001)、急性増悪 (HR 5.55, p<0.001)、6分間歩行距離と最低SpO₂ (HR 0.995, p=0.00; HR 0.867, p<0.001)などは有意な予後因子であった (Table 2)。各診断基準はいずれも有意な予後因子とはならなかった。膠原病的な症状や自己抗体ではリウマチ因子 (正常上限の2倍以上, HR 0.209, p=0.047)のみが年齢・性別調整後も有意な因子であった。

続いてnon-IPF 258症例における各診断基準別の生存分析を実施したところ、LD-CTD (p=0.030) およびIPAF (p=0.007) を満たした症例の予後が有意に良好であった (Figure 8)。non-IPF症例における予後因子をCox比例ハザードモデルにて検証したところ、年齢・性別調整後も%FVC (HR 0.958, p<0.001)、6分間歩行時の最低SpO₂ (HR 0.916, p=0.040)、急

性増悪 (HR 6.646, $p < 0.001$)、%FVC in 1 year (HR 0.928, $p = 0.001$) などは有意な予後因子であった (Table 3)。膠原病的な症状や自己抗体および各診断基準は、多変量 Cox 比例ハザードモデルでは IPAF (HR 0.224, $p = 0.011$) のみが有意な予後因子であった。

D. 考察

特発性間質性肺炎において膠原病的要素を有する UCTD (broad definition)³⁾、UCTD (strict definition)⁴⁾、LD-CTD⁵⁾、AIF-ILD⁶⁾ はそれぞれ異なる診断基準を有し、これらの基準を満たす症例の予後も条件設定や報告者により様々である^{3, 4, 6, 8, 9, 12, 13)}。このため、この患者群の臨床像や治療法、予後に関しては未だに結論に至っていない。また、これらの研究の多くは後ろ向き研究であり、各診断基準の項目欠損なども憂慮される。従って選択バイアスのない詳細な前向き検討が望まれている。近年、IPAF⁷⁾ という新たな診断基準も提唱されているが、暫定的かつその診断意義は不明であり、予後に関する後ろ向き研究の結果も一致していない^{11, 14)}。このような患者群において最も重要な点は、治療反応性や予後が各診断基準により影響されるかどうかという点に尽きる。本研究では、多施設において新規に IIPs と診断された連続症例を前向きに登録し、膠原病的所見や抗体も網羅的に確認した。この前向き研究により、上記診断基準を満たした症例における臨床像や予後が判明するものと期待される。

各診断基準と臨床病型の関連では、IPAF に占める特発性 NSIP と COP の比率が明らかに高値であり、他の基準では IPF を多く認めた。これは IPAF の診断項目に NSIP と COP が含まれている⁷⁾ 影響が大きいと思われる。

各診断基準を満たした症例の生存に関しては、non-IPF 症例において IPAF または LD-CTD を満たした症例は予後が有意に良好であった。また、多変量 Cox 比例ハザードモデルでも IPAF の診断は良好な予後と関連していた。従って、non-IPF 症例における予後予測において、IPAF 診断基準は有用であると思われる。一方で IPF 症例においては、いずれの診断基準においても満たした症例と満たさない症例の予後に有意差は認めなかった。この最も大きな理由としては、non-IPF と比較し IPF において各診断基準

- 1) Enomoto N, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 130: 22-9.
- 2) Strand MJ, et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest* 2014; 146: 775-85.
- 3) Kinder BW, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.

を満たす症例が明らかに少ないことが挙げられる。IPF 117 例のうち、UCTD (strict definition) は 2 例、IPAF は 7 例のみしか満たしておらず、non-IPF 症例とは異なるアプローチが必要である。多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、リウマチ因子高値は有意な予後良好因子であり、関節リウマチと関連した背景も疑われる。

UCTD や IPAF など従来の診断基準では強皮症や皮膚筋炎の存在を意識し、経験的に診断基準が作成された経緯がある。強皮症や皮膚筋炎の臨床病型では、UIP と比較して NSIP パターンが多いため¹⁷⁾、これが IPF/UIP ではなく non-IPF においてのみ予後を反映した原因かもしれない。一方で関節リウマチは他の膠原病と比較し UIP パターンが多く^{17, 18)}、また当初 IPF/UIP と診断された肺病変先行型の関節リウマチも多く報告されている¹⁹⁾。IPF/UIP 症例においては関節リウマチの特徴に焦点を合わせる事が予後予測の観点から有用かもしれない。

本研究のリミテーションとしては以下の点が挙げられる：(1) 画像所見や病理組織像の中央解析は実施していないため、両者の詳細な検討および multidisciplinary discussion は困難である。(2) 治療内容や時期を統一しておらず各主治医に一任しているため、治療反応性の正確な判定が困難である。(3) 本研究は膠原病的な症状や所見、自己抗体などを網羅的に確認しているものの、2015 年に新たに提案された暫定的な診断基準である IPAF⁷⁾ の診断項目はごく少数であるが欠損がある。今後、海外の IPAF 前向き研究にも注目し、包括的かつ客観的な解釈が望まれる。

繰り返しとなるが、膠原病的背景を有する症例の各種診断基準において最も重要な点は、それが治療反応性や予後と関連するかどうかである。よって、連続症例において皮膚科や膠原病内科等の医師と連携した詳細な所見の検討に加え、今後の経過観察が重要となる。本研究によって、混沌としている膠原病的背景の診断基準が整理され、予後の改善を期待できる有効かつ適切な治療選択に繋がることが望まれる。今後も引き続き登録症例の追跡調査を継続する予定である。

E. 文献

- 4) Corte TJ, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39: 661-8.
- 5) Fischer A, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138: 251-6.
- 6) Vij R, et al. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011; 140: 1292-9.

- 7) Fischer A, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-87.
- 8) Suda T, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med* 2010; 104: 1527-34.
- 9) Kim HC, et al. Interstitial Pneumonia Related to Undifferentiated Connective Tissue Disease: Pathologic Pattern and Prognosis. *Chest* 2014.
- 10) Assayag D, et al. Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: A comparison of proposed criteria. *Respir Med* 2015; 109: 1326-31.
- 11) Chartrand S, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med* 2016; 119: 150-54.
- 12) Alhamad EH, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med* 2012; 106: 1575-85.
- 13) Kondoh Y, et al. Broader criteria of undifferentiated connective tissue disease in idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2015; 109: 389-96.
- 14) Oldham JM, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2016; 47: 1767-75.
- 15) Raghu G, et al. 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.
- 16) Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
- 17) Kim EJ, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397-405.
- 18) Nakamura Y, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med* 2012; 106: 1164-9.
- 19) Kono M, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2014; 9: e94775.

F. 健康危険情報：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：なし

Table 1. 診断時の臨床像と呼吸機能検査

| | n = 376 (median (range)) |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| 性別, 男性 / 女性 | 248 / 128 |
| 診断時の年齢, 才 | 71 (24, 90) |
| 観察期間, 月 | 27 (0, 65) |
| 喫煙歴 current / ex / never / unknown | 46 / 185 / 141 / 4 |
| 受診動機 症状受診 / 検診発見 / その他 | 229 / 118 / 29 |
| 発症形式 急性 / 亜急性 / 慢性 / 不明 | 27 / 57 / 272 / 20 |
| 外科的肺生検, n (%) | 84 (22.3%) |
| FVC, % predicted | 81.8 (33.7, 136.3) |
| DLCO, % predicted | 66.2 (11.4, 139.1) |

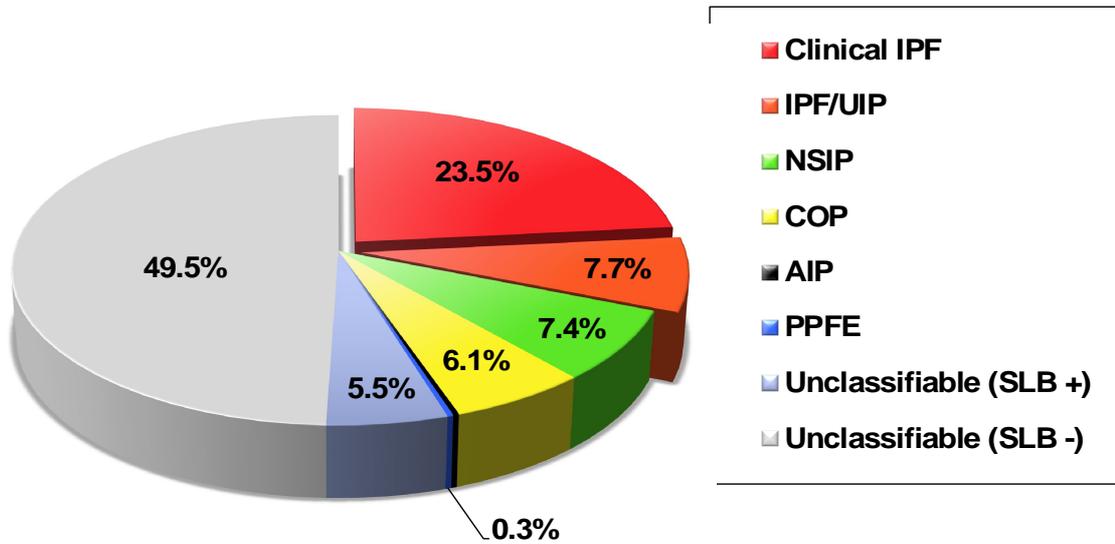
Table 2. IPF症例における、年齢・性別調整後のCox比例ハザードモデル

| Variable | Hazard ratio | 95% CI | | p Value |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| | | Lower | Upper | |
| FVC, % pred. | 0.948 | 0.925 | 0.970 | < 0.001 |
| DLCO, % pred. | 0.969 | 0.948 | 0.988 | 0.001 |
| Distance in six-minute walk test, m | 0.995 | 0.991 | 0.998 | 0.005 |
| Minimum SpO ₂ in six-minute walk test, % | 0.867 | 0.809 | 0.927 | < 0.001 |
| Acute exacerbation, + | 5.548 | 2.604 | 11.608 | < 0.001 |
| RF ≥2x upper limit of normal, + | 0.209 | 0.011 | 0.982 | 0.047 |

Table 3. non-IPF症例における、年齢・性別調整後のCox比例ハザードモデル

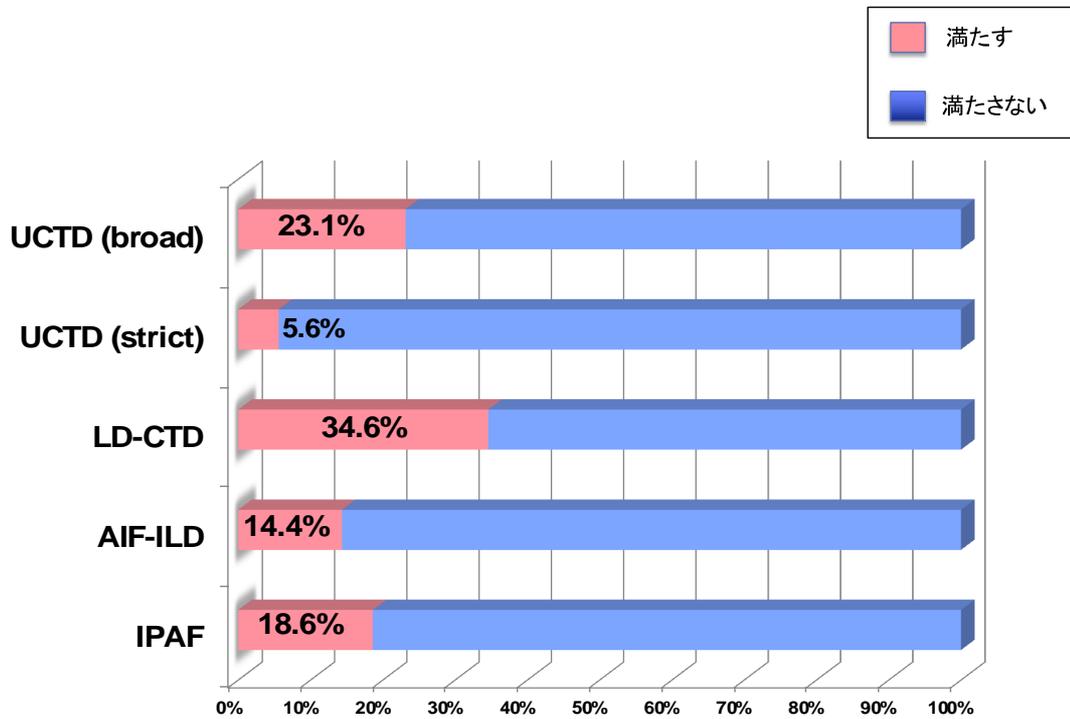
| Variable | Hazard ratio | 95% CI | | p Value |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| | | Lower | Upper | |
| FVC, % pred. | 0.958 | 0.938 | 0.977 | <0.001 |
| Distance in six-minute walk test, m | 0.995 | 0.992 | 1.000 | 0.055 |
| Minimum SpO ₂ in six-minute walk test, % | 0.916 | 0.851 | 0.995 | 0.040 |
| Serum SP-D, ng/mL | 1.001 | 0.999 | 1.002 | 0.074 |
| Acute exacerbation, + | 6.646 | 3.109 | 13.339 | <0.001 |
| ΔFVC 1y, % pred | 0.928 | 0.882 | 0.973 | 0.001 |
| Mucocutaneous lesion, + | 0.336 | 0.055 | 1.108 | 0.077 |
| LD-CTD, + | 0.490 | 0.207 | 1.032 | 0.061 |
| IPAF, + | 0.224 | 0.036 | 0.742 | 0.011 |

Figure 1. 登録症例における臨床病型の内訳 (n=376)



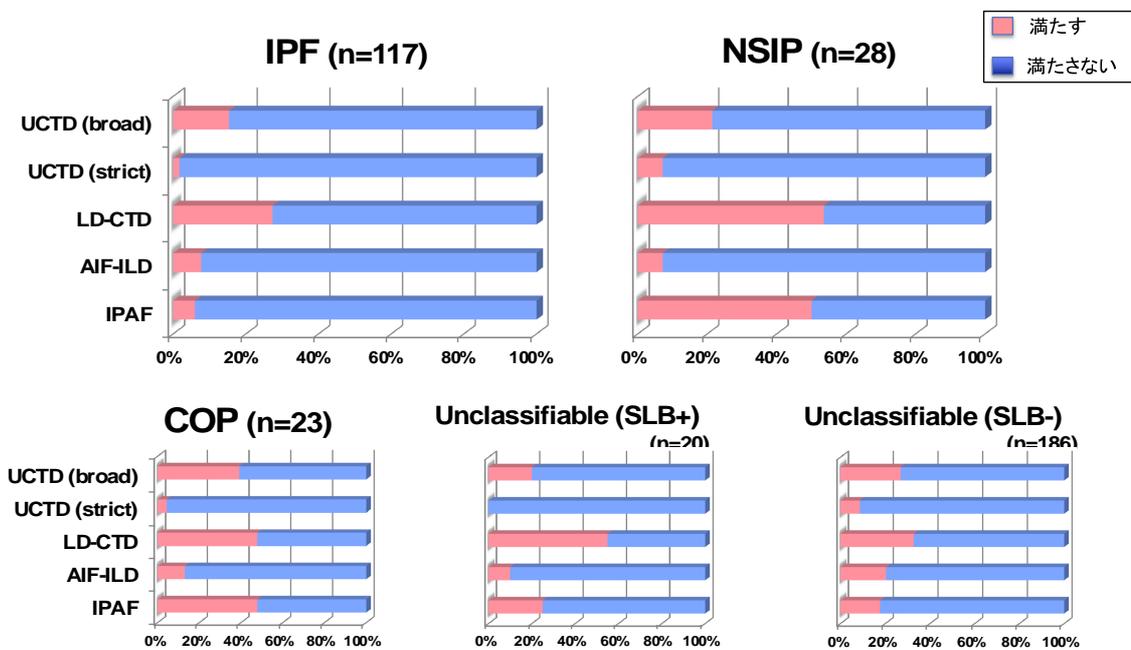
臨床病型の内訳は、特発性肺線維症 (IPF) 117 例 (31.2%: 組織診断 (clinical IPF) 29 例、臨床診断 (IPF/UIP) 88 例)、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 28 例 (7.4%)、cryptogenic organizing pneumonia (COP) 23 例 (6.1%)、acute interstitial pneumonia (AIP) 1 例 (0.3%)、pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) 1 例 (0.3%)、外科的肺生検を実施した unclassifiable (SLB+) 20 例 (5.5%)、外科的肺生検を実施していない unclassifiable (SLB-) 186 例 (49.5%)であった。臨床病型の判明している症例に限定すると IPF が 61.2%を占めていた。

Figure 2. 全登録例において各診断基準を満たした症例の頻度 (n=376)



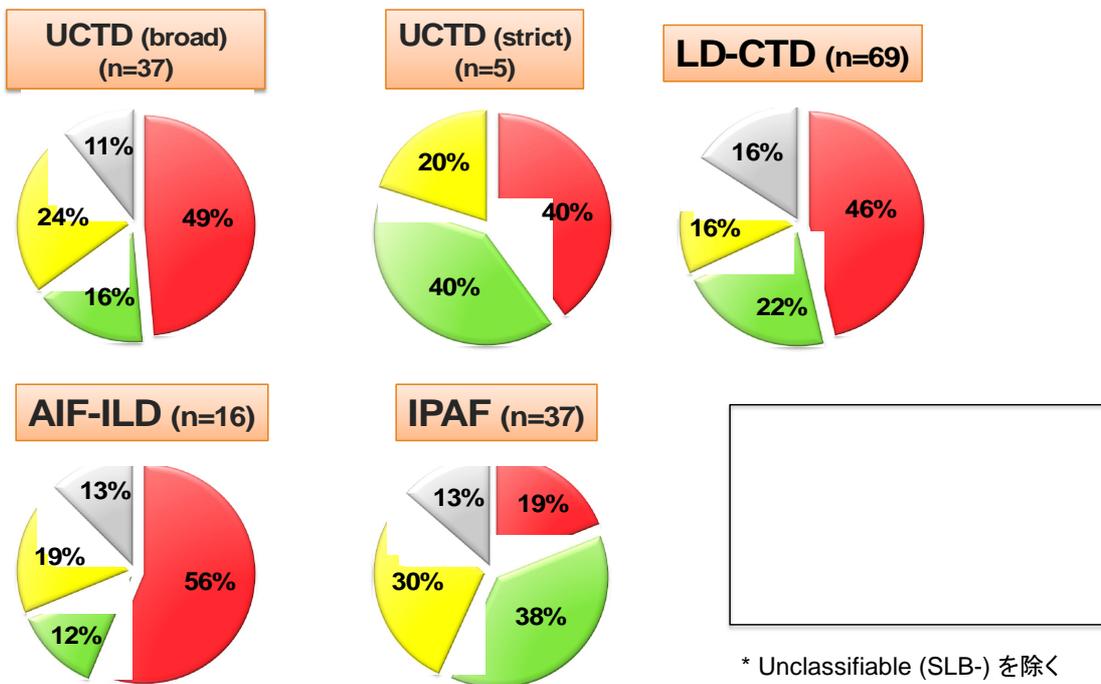
全登録症例において各診断基準を満たした症例の頻度は、UCTD (broad definition) 87 例 (23.1%)、UCTD (strict definition) 21 例 (5.6%)、LD-CTD 130 例 (34.6%)、AIF-ILD 54 例 (14.4%)、IPAF 70 例 (18.6%) であった。

Figure 3. 各診断基準を満たした症例の頻度（臨床病型別）



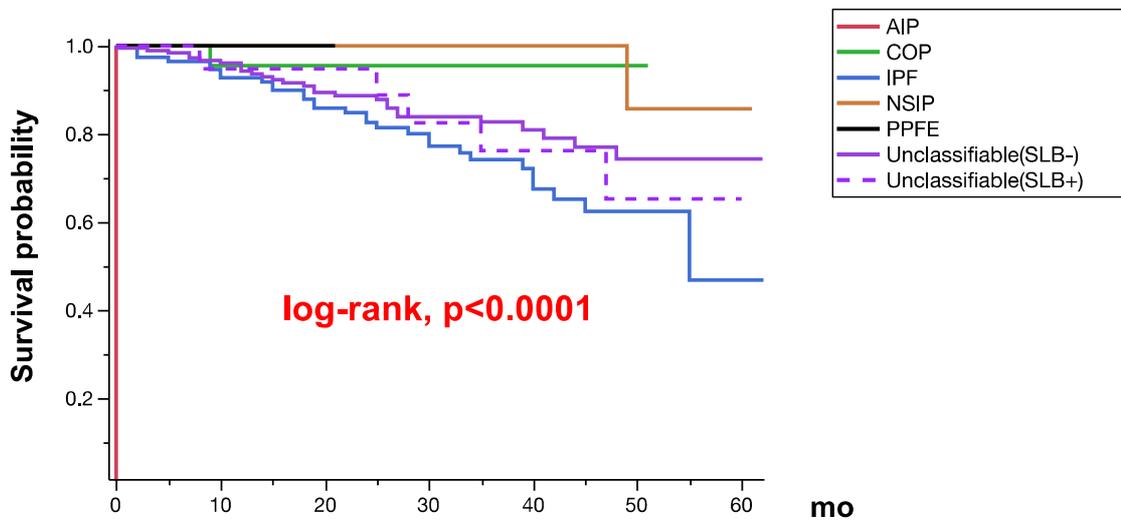
IPF と比較し、それ以外の臨床病型において各診断基準を満たした症例を多く認めた。特に NSIP および COP における LD-CTD および IPAF は約半数が診断基準を満たしていた。

Figure 4. 各診断基準における臨床病型の割合



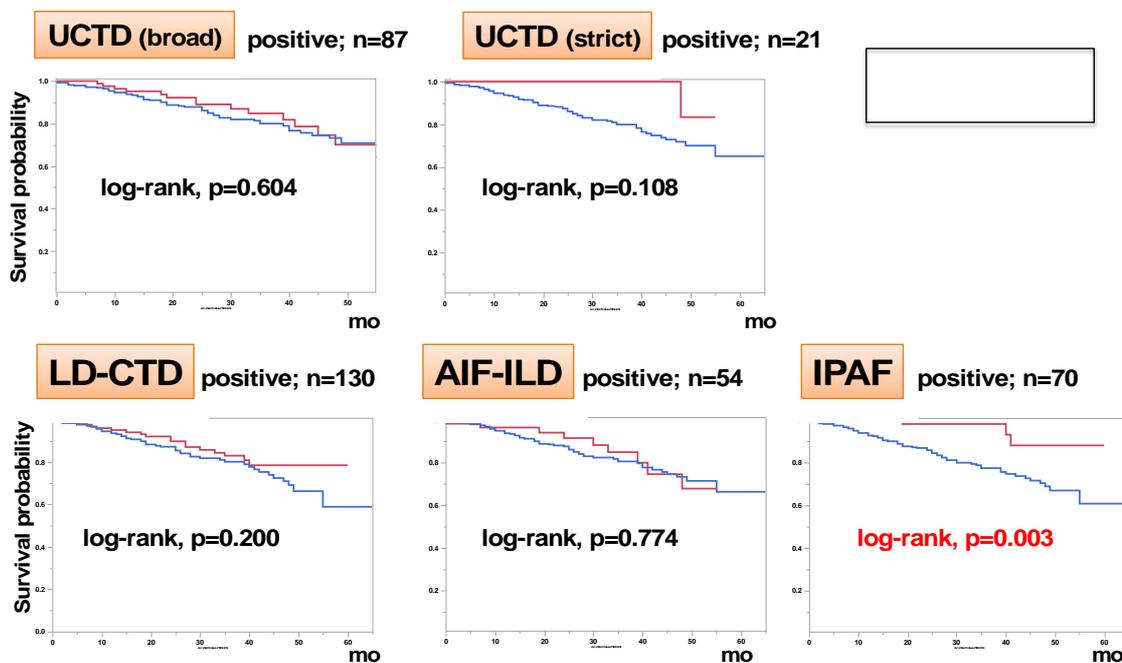
外科的肺生検を実施していない unclassifiable を除くと、IPAF 以外の診断基準では IPF が約半数を占めていた (40~56%)。一方、IPAF では NSIP と COP が多くを占めていた (それぞれ 38%と 30%)。

Figure 5. 全例における臨床病型別の生存曲線 (n=376)



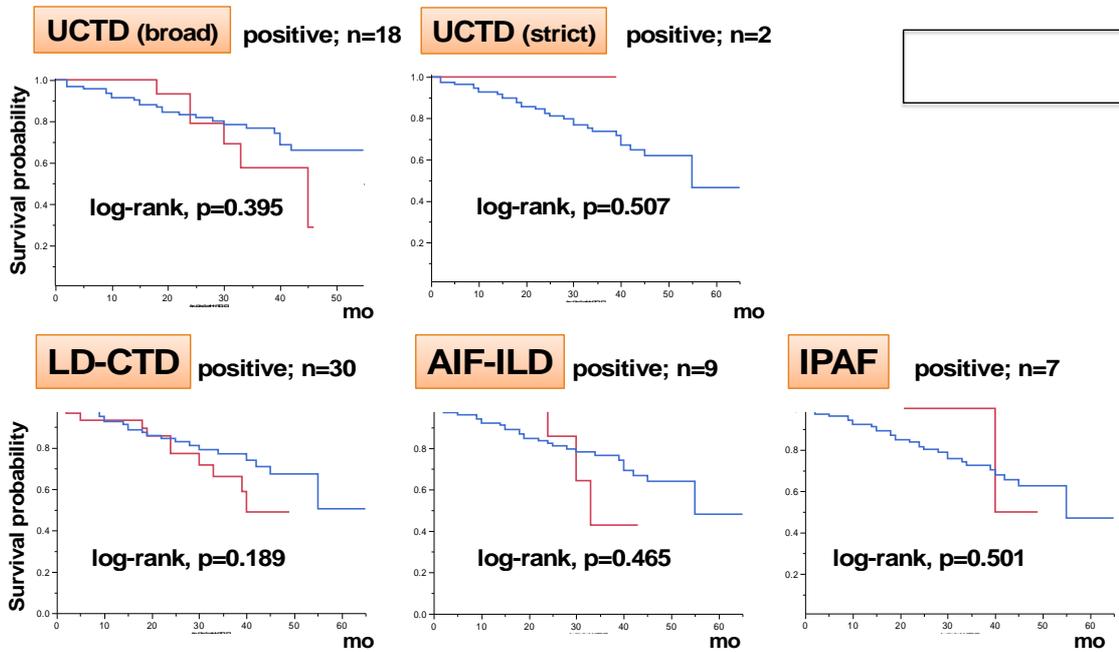
全 376 例において一年毎の経過観察を実施した。1 例の AIP 症例を除くと IPF が最も予後不良であり、NSIP 症例との間に有意差を認めた ($p=0.009$)。Unclassifiable 症例の予後は IPF と NSIP の中間に位置した。

Figure 6. 全例における各診断基準別の生存曲線 (n=376)



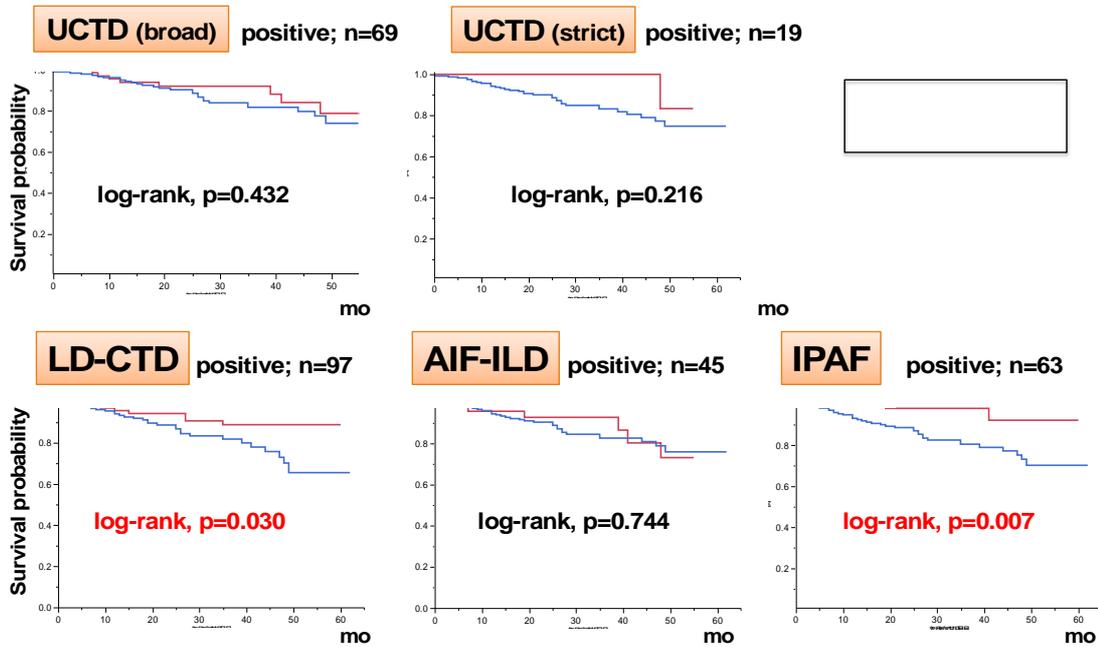
全 376 例において一年毎の経過観察を実施し、IPAF を満たした症例は有意に予後良好であった ($p=0.011$)。その他の診断基準では予後の有意差は認めなかった。

Figure 7. IPF症例における各診断基準別の生存曲線 (n=117)



IPF 117 例において一年毎に経過観察を実施した。いずれの診断基準においても予後の有意差は認められなかった。特に UCTD (strict definition) を満たした症例は 2 例、IPAF を満たした症例は 7 例のみであり、IPF においては非常に少数例であった。

Figure 8. non-IPF症例における各診断基準別の生存曲線 (n=258)



non-IPF 258 例において一年毎に経過観察を実施した。LD-CTD ($p=0.030$) および IPAF ($p=0.007$) を満たした症例の予後が有意に良好であった。