

気管支鏡検査を用いた気管支肺胞洗浄後による間質性肺炎の急性増悪発症の危険因子の検討

研究分担者 寺田 二郎

千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授  
(国際医療福祉大学医学部 呼吸器内科学 教授)

**研究要旨**

【背景】気管支鏡を用いた気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) は、びまん性肺疾患の診断や呼吸器疾患の鑑別ないし診断補助に有用な検査である。しかし稀ながら検査後に間質性肺炎、特に特発性肺線維症の急性増悪が発症することが知られ注意喚起がなされているが、どのような例に急性増悪が生じやすいかは不明な点が多い。

【目的】間質性肺炎、特発性肺線維症の可能性のある患者の診断および疾患鑑別目的に行った BAL 後の急性増悪発症の危険因子を検討すること。

【方法】2013年1月から2018年12月までに当院でBALを行った安定期（非急性増悪期）間質性肺炎、特発性肺線維症疑いの患者155名について、臨床情報、気管支鏡検査における要素を後方視的に解析した。特にBAL後30日以内に急性増悪を発症した群とそれ以外の群で各臨床パラメータを比較検討した。

【結果】155名中5名（3.2%）でBAL後30日以内に急性増悪を発症した。検査から発症までの期間は平均7.8日（2-16日）であった。BAL後に急性増悪発症をきたした群は、急性増悪を生じなかった群と比較して、検査前のGender-Age-Physiology (GAP) stagesが高く（I/II/III: 0/3/2名 vs. 87/51/12名,  $P = 0.0086$ ）、%DLCOが低かった（ $39.6 \pm 9.1\%$  vs.  $67.9 \pm 23.1\%$ ,  $P = 0.0074$ ）。また検査ではBAL液の回収率が低く（ $35.2 \pm 17.6\%$  vs.  $52.0 \pm 13.4\%$ ,  $P = 0.029$ ）、BAL液の好中球比率が高かった（ $13.1 \pm 10.5\%$  vs.  $4.3 \pm 8.6\%$ ,  $P = 0.0059$ ）。単変量解析ではBAL中の好中球  $> 7\%$  ( $P = 0.0061$ )、 $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg ( $p = 0.028$ )、%DLCO  $< 50\%$  ( $P = 0.019$ )、GAP stage III ( $P = 0.0034$ )、BALの回収率  $< 30\%$ ,  $P < 0.001$ ) が有意な危険因子であった。

【結論】特発性肺線維症の可能性のある患者に対するBALは、急性増悪のリスクがあるため十分な安全管理が必要である。中でも検査前に重症であること、BAL液中の好中球比率が増加していること、BAL液の回収不良は急性増悪発症のリスクを示唆している可能性があり、患者側の状態に応じた慎重な症例選択や検査手技向上にも注意する必要があると考えられた。

共同研究者：

安部光洋，津島健司，鹿野幸平，吉岡慶一郎，酒寄雅史，平澤康孝，石綿司，川崎剛，伊狩潤，巽浩一郎

**A. 研究目的**

気管支鏡検査を用いた気管支肺胞洗浄後による間質性肺炎の急性増悪発症の危険因子を検討すること

**B. 研究方法**

2013年1月から2018年12月まで、千葉大学病院でびまん性肺疾患の診断や疾患鑑別目的に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 検査が行われた患者806例のうち、間質性肺炎、特発性肺線維症の疑いのある安定期155例の臨床情報、検査結果、既存の肺病変の画像、気管支鏡検査手技などについて後ろ向きに解析を行った。特に、検査後30日以内に急性増悪を起こした5例と、起こさなかった150例につ

いて、急性増悪発症の危険因子となりうる要素について比較検討した。

HRCTの肺病変のパターンについては、2018 ATS/ERS/JRS/ALATガイドラインを参考に判定した。性別、年齢、生理学的指標に関しては、Leyらが報告したGender-Age-Physiology (GAP) stagesにて評価した。BALに関しては、オリンパス製の気管支鏡BF-1TQ290もしくはBF-6C260を用いて、通常行われている手技（生食150ml：50ml×3）で施行した。127例が中葉もしくは舌区、28例がその他の部位でBALが行われた。間質性肺炎（特発性肺線維症）の急性増悪に関しては、Collardらの報告した基準を用いて診断した。

### C. 結果

対象の155名は、年齢  $68.6 \pm 7.0$  歳、男性110名（70%）、喫煙歴あり113名（72%）、各HRCTパターン [UIP/probable UIP/indeterminate for UIP] 68/57/30名、 $\text{PaO}_2$   $80.5 \pm 12.5$  mmHg、KL-6  $1353 \pm 1200$  U/ml、CRP  $0.4 \pm 1.0$  mg/dl、%FVC  $75.6 \pm 18.3\%$ 、%DLCO  $66.9 \pm 23.3\%$ 、GAP stage [I/II/III] 87/54/14名であった。155名中5名（3.2%）でBAL後30日以内に急性増悪を発症した。検査から発症までの期間は平均7.8日（2–16日）であった。

BAL後30日以内に急性増悪発症をきたした群は、急性増悪を生じなかった群と比較して、検査前のGAP stageが高く（I/II/III: 0/3/2名 vs. 87/51/12名,  $P = 0.0086$ ）、%DLCOが低かった（ $39.6 \pm 9.1\%$  vs.  $67.9 \pm 23.1\%$ ,  $P = 0.0074$ ）。また検査実施に関してはBALの回収率が不良（ $35.2 \pm 17.6\%$  vs.  $52.0 \pm 13.4\%$ ,  $P = 0.029$ ）、BAL液の解析で好中球比率が高かった（ $13.1 \pm 10.5\%$  vs.  $4.3 \pm 8.6\%$ ,  $P = 0.0059$ ）。BAL後30日以内の急性増悪発症のリスク因子に関する単変量解析では、BAL中の好中球  $> 7\%$ （ $P = 0.0061$ ）、 $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg（ $P = 0.028$ ）、%DLCO  $< 50\%$ （ $P = 0.019$ ）、GAP stage III（ $P = 0.0034$ ）、BALの回収率  $< 30\%$ （ $P < 0.001$ ）が有意な危険因子と考えられた。なお、急性増悪を発症した例はステロイドパルス療法+後療法、酸素療法などを受けたが、最終的には全例が回復し退院された。

### D. 考察

本研究では、115名中5名（3.2%）にBAL後30日以内の急性増悪の発症が認められた。それらの解析から、気管支鏡検査のBAL後の急性増悪発症のリスク因子として、(1) BAL中の好中球が7%以上、(2) BALの回収率不良、(3) 疾患の重症度が高い（ $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg, %DLCO  $< 50\%$ , or GAP stage III）などが重要と考えられた。

Atkinsらは、6つの臨床試験の結果を集積したメタ解析を用いて、特発性肺線維症の急性増悪の発症は4.1人/100人・年程度であると報告している。加えて、ニンテダニブの効果を評価した大規模フェーズ III 試験（INPULSIS試験）では、プラセボを服薬していた例を解析し、急性増悪の発症は7.6%/1年程度と報告している。本研究では、3.2人/100人・30日と、これら過去の報告による自然発症よりも頻度が高く、少なからずBALが影響している可能性が考えられた。また急性増悪の危険因子として、活動性炎症を示唆するBAL液の好中球比率の増加が挙げられたが、この結果は過去の報告とも一致している。またGAP stageが高いこと、肺拡散能が低いなど、検査を行う前の患者側の重症度が急性増悪を生じる因子として挙げられた。これらはBALを行う前に、重症例では検査のリスク・ベネフィットを慎重に検討する必要があると考えられた。その他、BALの回収率が低いことも急性増悪の危険因子として挙げられたが、これは検査を受ける患者側の要因ではなく、検査手技に関連している可能性も考えられ、検査術者はできるだけ合併症を減らすためにも良好なBAL液回収に努める必要性を示唆している可能性が考えられた。

### E. 結論

特発性肺線維症の可能性のある患者に対するBALは、急性増悪のリスクがあるため十分な安全管理が必要である。中でも検査前に重症であること、BAL液中の好中球比率が増加していること、BAL液の回収不良は

急性増悪発症のリスクを示唆している可能性があり，患者側の状態に応じた慎重な症例選択や検査手技向上にも注意する必要があると考えられた。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文

Abe M, Tsushima K, Ishii D, Shikano K, Yoshioka K, Sakayori M, Suzuki M, Hirasawa Y, Ishiwata T, Kawasaki T, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. *Adv Respir Med.* 2021; 89: 101–109. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0012

Mitsuhiro Abe<sup>1</sup>, Kenji Tsushima<sup>2</sup>, Daisuke Ishii<sup>1</sup>, Kohei Shikano<sup>1</sup>, Keiichiro Yoshioka<sup>1</sup>, Masashi Sakayori<sup>1</sup>, Masaki Suzuki<sup>1</sup>, Yasutaka Hirasawa<sup>1,2</sup>, Tsukasa Ishiwata<sup>1</sup>, Takeshi Kawasaki<sup>1</sup>, Jun Ikari<sup>1</sup>, Jiro Terada<sup>1,2</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare, School of Medicine, Narita-City, Japan

## Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study

### Abstract

**Introduction:** Bronchoalveolar lavage (BAL) is useful for diagnosing diffuse lung disease and excluding other conditions. However, acute exacerbations (AEs) are recognized as important complications of BAL in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). This study aimed to identify risk factors for BAL-induced AEs in patients with IPF.

**Material and methods:** We retrospectively analyzed the data of 155 patients with suspected IPF who had undergone BAL between January 2013 and December 2018. BAL-related AE was defined as the development of AE within 30 days after the procedure. We compared clinical features and parameters between patients with AE (AE group) and without AE (non-AE group). We also reviewed the relevant reported literature.

**Results:** Among the 155 patients, 5 (3.2%) developed AE within 30 days after BAL. The average duration from BAL to AE onset was 7.8 days (2–16 days). Results from the univariate analysis revealed PaO<sub>2</sub> < 75 mm Hg ( $p = 0.036$ ), neutrophil content in BAL  $\geq 7\%$  ( $p = 0.0061$ ), %D<sub>CO</sub> < 50% ( $p = 0.019$ ), Gender-Age-Physiology (GAP) stage III ( $p = 0.034$ ), and BAL recovery rates < 30% ( $p < 0.001$ ) as significant risk factors for post-BAL AE. All five patients who developed AE recovered and were discharged.

**Conclusions:** Disease severity, high neutrophil levels in BAL, and poor BAL recovery rates may be risk factors for BAL-induced AEs.

**Key words:** bronchoalveolar lavage, C-reactive protein, idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, risk factor

Adv Respir Med. 2021; 89: 1–9

### Introduction

Bronchoalveolar lavage (BAL) is a standard tool for the diagnostic and prognostic evaluation of diffuse lung diseases [1–3]. BAL is useful for differentiating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) from other fibrosing lung diseases, such as non-specific interstitial pneumonia (NSIP), chronic hypersensitivity pneumonia (CHP), and interstitial pneumonia due to collagen and vasculitis disease. Ohshimo *et al.* [4] reported that 8% of patients with a usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) might have BAL findings suggestive of such an alternative diagnosis.

### Clinical rationale for the study

The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Latin American Thoracic Society (ALAT) 2011 guidelines advocated that the most important application of BAL when evaluating patients with suspected IPF is CHP exclusion; prominent lymphocytosis (> 40%) should suggest CHP [5]. The ATS/JRS/ALAT 2020 guidelines on CHP by Raghu *et al.* described the importance of BAL in diagnosing CHP [6]. Per the ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 guidelines [7], BAL is not recommended for patients with a UIP pattern because of the

**Address for correspondence:** Mitsuhiro Abe, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; e-mail: mthrsngm@chiba-u.jp

DOI: 10.5603/ARM.a2021.0012

Received: 14.11.2020

Copyright © 2020 PTChP

ISSN 2451–4934