

主論文の要旨

# Lung-Dominant Connective Tissue Disease Clinical, Radiologic, and Histologic Features

肺病変先行型膠原病  
臨床、放射線、病理学的な特徴

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

表 紀仁

## 【緒言】

特発性間質性肺炎(*Idiopathic interstitial pneumonias: IIPs*)の診療において、自己抗体などの血清学的マーカーのスクリーニング検査が実施されるが、特異的な自己抗体が陽性であるものの膠原病に特徴的な身体所見を認めない症例がしばしば存在する。これらの症例を膠原病の肺病変先行と捉え、*Lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD)* という疾患概念が提唱されているが、LD-CTD が IIPs としての特徴をもつのか、膠原病による間質性肺炎 (*Connective tissue disease related interstitial pneumonia: CTD-IP*) としての特徴をもつのかは臨床において重要な問題である。しかしながら、この LD-CTD の疾患概念を検証した報告は今までにほとんどない。

今回我々は、LD-CTD の疾患概念を検証することを目的として、外科的肺生検を施行された IIPs 患者の中で血清学的に LD-CTD の診断基準を満たした症例において、臨床・放射線・病理学的な特徴を検討した。

## 【方法】

2007 年 1 月から 2011 年 12 月の間に公立陶生病院において外科的肺生検が施行されたびまん性肺疾患症例 206 例を後方視的に調査した。このうち 144 例が IIPs と診断され、初回評価時に膠原病の血清学的な特異的自己抗体が測定された。この結果より最終的に 44 例が LD-CTD と診断された。LD-CTD の診断は、Fischer らの診断基準に基づいて診断した(Fischer A, et al. *Chest*. 2010)。患者背景、肺機能検査結果、PaO<sub>2</sub>、気管支肺胞洗浄液、血清学的マーカー、治療内容、予後を調査した。

高分解能 CT (HRCT) 所見は *Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)*ガイドライン(Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011)に基づき Usual interstitial pneumonia (UIP) としての確信度(*inconsistent UIP pattern, possible UIP pattern, UIP pattern*)を評価した。病理組織は、IIPs のガイドライン(Travis WD, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013)に基づき組織診断を行った。また LD-CTD の診断基準に示されている特異的な病理副所見についても評価した。臨床医・放射線科医・病理医により *multidisciplinary discussion(MDD)*を行い、最終診断を行った。

## 【結果】

対象患者 44 例の主要な病理組織型は、UIP pattern (h-UIP) 25 例、Non-specific interstitial pneumonia (NSIP) pattern (h-NSIP) 13 例、その他 6 例であった(Table 1)。特異的な病理副所見において最も多く認められた所見は *Prominent plasmacytic infiltration*(n=32, 73%)で、LD-CTD の病理基準(≥2 項目以上)を満たした症例は 30 例(68%)であった(Table 2)。

病理組織型別の患者背景において h-UIP 群と h-NSIP 群では、年齢・性別・喫煙歴・PaO<sub>2</sub>・肺機能において有意な差は認められなかった(Table 3)。特異的な自己抗体は、RF・ANA・Nucleolar-ANA 陽性患者が最も多く観察され、それぞれ 12 例に認められた(Table 3)。

HRCTにおける放射線学的な特徴はh-UIP群のうち、UIP patternが5例、possible UIP patternが5例、inconsistent UIP patternが15例で認められた(Table 4)。h-NSIP群では、possible UIP patternが2例、inconsistent UIP patternが11例で認められた。HRCT所見がinconsistent UIP patternであった症例は全体の31例(70%)に認められ、そのうち15例がh-UIP症例であった。

MDDによる最終診断では、h-UIP症例25例のうちunclassifiable IIPが18例、IPFが7例であった。またh-NSIP症例13例のうち、idiopathic NSIP(iNSIP)が12例、unclassifiable IIPが1例であった。

治療内容は、h-UIP群ではステロイド(Corticosteroid: CS)とサイクロスポリン(Cyclosporin: CyA)がそれぞれ13例と11例で導入されていた(Table 5)。h-NSIP群では、CSとCyAがそれぞれ9例と8例において導入されていた。死亡例はh-UIP群とh-NSIP群でそれぞれ10例と1例で認められ、観察期間中央値は3.6年間であった。

肺機能の経過は、h-NSIP群では1年後の%FVCが有意に改善していたのに対し、h-UIP群では有意な改善が認められなかった(Figure 1)。予後に関して、h-UIP群はh-NSIP群よりも有意に予後不良であった( $p=0.03$ ) (Figure 2A)。HRCTパターンと予後に有意な関連は認められなかった(inconsistent UIP pattern vs possible UIP pattern/UIP pattern;  $p=0.79$ )。MDDにおいて、iNSIPと診断された症例はIPFよりも予後良好( $p=0.014$ )で、unclassifiable IIPと診断された症例と比較すると予後が良好な傾向にあった( $p=0.078$ ) (Figure 2B)。

### 【考察】

本研究は血清学的な診断基準を満たしたLD-CTD症例の特徴について調査した初めての研究である。一般的には、CTD-IPにおいては関節リウマチを除き病理学的にNSIP patternが主体と報告されているが、本研究では血清学的LD-CTD症例において病理学的にUIP patternが最も多く占められていた。しかしながら、LD-CTDのh-UIP群では、Prominent plasmacytic infiltrationなどの病理副所見のためにその多くが最終的にはunclassifiable IIPsと診断されていた。LD-CTD症例においては、主要な病理学的分類のみではなく、副所見の有無の評価の重要性が示唆された。

我々の検討では、LD-CTDのh-UIPにおいて約半数がHRCTでinconsistent UIP patternを示した。外科的肺生検によってIPFと診断された症例の画像を検討した過去の報告において、約1/3の症例においてinconsistent UIP patternを示したと言われている。一方で、CTD-UIPとIPF/UIPの画像所見の差異を検討した報告では、CTD-UIPはより高頻度にinconsistent UIP patternを示すと報告されており、我々の報告と同様であった。また自己抗体が陽性のIPFにおいては、自己抗体が陰性のIPFよりも、germinal centerやplasma cellなどの病理学的副所見が多く見られ、画像所見においてもinconsistent UIP patternが多い報告されている。これらの結果は、血清学的LD-CTDにおいてinconsistent UIP patternが多くみられるという我々の研究結果を支持するものである。

病理学的副所見を有する h-UIP 症例が、IPF/UIP よりも予後が良好であるかどうかについては臨床上の大きな課題である。LD-CTD の臨床経過に関しては、h-NSIP において一年間の%FVC の経過が良好であった。さらに予後に関しても h-NSIP が h-UIP よりも良好であった。我々の研究結果は、病理組織型は LD-CTD の臨床経過に影響を与えることを示している。

本研究の制限事項として以下の点が挙げられる。(1) 単施設の後方視的検討で、対象症例が外科的肺生検例に限られており、選択バイアスの可能性を否定できない点。(2) 観察研究であり、治療内容が不均一な点。近年の臨床治験では、IPF/UIP において抗線維化薬が一定の効果を示す一方で、ステロイドや免疫抑制剤による治療は予後を悪化させると報告されている。LD-CTD の h-UIP 症例において、ステロイドや免疫抑制剤やこれらの併用療法が有益かどうかに関しては、今後の検討課題である。

### 【結語】

本検討において血清学的診断基準を満たした LD-CTD 症例の臨床、放射線、病理学的な特徴の検討を行った。主たる病理組織型は UIP pattern で次いで NSIP pattern であった。h-UIP では IPF としては非典型的な画像所見を多くに認め、さらに特異的な病理副所見も多く認められた。臨床経過に関しては、h-NSIP は h-UIP よりも予後良好であった。LD-CTD の h-UIP が、CTD-UIP もしくは IPF/UIP いずれの疾患概念に分類されるかは不明な点が多い。これらの症例の治療戦略や予後に関しては、CTD-UIP や IPF/UIP と比較し検討することが今後の検討課題である。