

原 著

Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP) における ステロイド治療反応性規定因子の検討

獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

降旗 友恵 石井 芳樹 福田 健

要 旨 胸腔鏡下肺生検にて病理組織学的に非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP) と診断された 18 例 (特発性 NSIP : 7 例, 膠原病に伴う NSIP : 11 例) を, ステロイド治療の反応性によって 2 群に分け, 臨床上改善が得られた群を responder, 得られなかった群を non-responder とし, 2 群間の病理組織所見, 呼吸機能, 血液ガス, バイオマーカー, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), 胸部 high-resolution CT (HRCT) 所見の比較検討を行った. responder 群は 10 例, non-responder 群は 8 例であり, 両群共に女性に多い傾向はあったが, 平均年齢, PaO₂ に有意差は認められなかった. 病理組織所見では, non-responder 群において組織学的により線維化が強い傾向があり, 画像上 reticulation 優位のパターンが 8 例中 4 例に認められた. また, non-responder 群における診断時の KL-6, SP-D は, responder 群と比較して高値を示していた. 胸部 CT において consolidation を示す部位はステロイドによる初期治療に反応する 경우가多く, 画像所見は治療反応性規定因子として重要であると思われる.

Key Words : nonspecific interstitial pneumonia, high-resolution CT, ステロイド, 治療反応性規定因子

緒 言

非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP) は, 1994 年に Katzenstein らによって提唱された概念である. 線維化と細胞浸潤の程度から, 彼らは 3 つのグループに亜分類したが¹⁾, 2002 年の American Thoracic Society/European Respiratory Society の共同声明以降, 実臨床では, Travis らにより提唱された, 細胞浸潤が主体の cellular pattern (cellular NSIP) と, 線維化病変が主体の fibrosing pattern (fibrotic NSIP) の 2 つに分類して検討される傾向がある^{2,3)}. NSIP は, 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) と比較して予後は良好とされているが^{4,5)}, 線維化が進行した fibrotic NSIP の一部には予後不良の症例も存在する⁶⁾. 組織学的な診断は重要と考えられるが, 単一箇所から採取された検体はその個体のすべての病変の所見を代表しているとは限らない. また, 採取される部位に

よって組織所見が異なることはしばしばあり, 所見が非典型的で分類が困難な場合もある. 一方, HRCT は, 病理組織との対比データの蓄積により, 臨床像の一定レベルの判断は可能と考えられ, 簡便で侵襲度が低く, 繰り返し施行可能であることから, 間質性肺炎の診断及び治療管理における中心的役割を担っている. 従って, 画像所見から治療反応性を予測し, 臨床像を検討することは, 治療法の決定や予後予測といった観点から重要と考えられる. 今回我々は, 胸腔鏡下肺生検で NSIP と診断された症例における HRCT 所見を中心とした臨床像と, ステロイド反応性との関連についての検討を行った.

対象と方法

対象は, 1997 年 5 月から 2003 年 12 月までの間に, 獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科を受診し, 胸腔鏡下肺生検にて病理組織学的に NSIP と診断された 18 例とした. 検体は, 術前 HRCT にて病変の程度と分布の評価を行い, 主治医及び呼吸器外科医により部位を検討し, 軽度~高度病変を含む複数 (2 か所以上) の肺葉から採取した. NSIP の病理組織学的所見は, Katzenstein らの分類に準じて, 軽度から中等度の炎症細胞浸潤が広汎に認められる group 1, 細胞浸潤と肺胞構造の消失を

平成 24 年 5 月 7 日受付, 平成 24 年 5 月 21 日受理
別刷請求先: 降旗友恵

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

表1 患者背景：特発性症例（IIP）と膠原病症例（CVD）の比較

	IIP	CVD
n (male/female)	n=7 (3/4)	n=11 (1/10)
Age	59.4±9.1	50.4±12.9
KL-6	2715±1643	2075±2231
SP-D	309±172	440±505
VC	2.1±0.3	1.8±0.4
% VC	73.6±16.7	67.1±18.5
DLco	11.3±2.0	8.7±2.7
% DLco	62.6±8.1	49.9±18.6
PaO ₂	78.0±13.5	78.6±11.7
BALF 分画		
Mφ	49.3±15.5%	47.1±32.4%
Neu	3.4±2.8%	8.2±6.1%
Lym	41.1±14.9%	40.2±26.8%
Eo	4.9±4.6%	4.2±4.1%

伴う疎な線維化病変が併存する group 2, 密あるいは疎な線維化病変が主体の group 3 の3つに分類した。初期治療として全例にステロイドが投与されており, それぞれの患者の治療前及び1カ月後の自覚症状, 呼吸機能, 血液ガスもしくは SpO₂, HRCT 所見の変化を評価し, 改善が得られた群を responder, 得られなかった群を non-responder とした。ステロイドによる治療効果の判定は, IPF: diagnosis and treatment international consensus statement⁷⁾ を参考にし, 以下の2項目を満たす場合に responder と定義した。

1. 治療前と比較し, 自覚症状 (呼吸困難, 咳嗽) の改善が認められる。
2. 胸部 X 線または HRCT において陰影の改善が認められる。
3. 次のうち2項目以上合致する
 - ・全肺気量または肺活量の改善が10% (もしくは少なくとも200 ml) 以上である。
 - ・diffusion capacity for carbon monoxide (DLco) の改善が15% (もしくは少なくとも3 ml/min/Torr) 以上である。
 - ・SpO₂ の改善が4%もしくはPaO₂ の改善が4Torr 以上である。

responder 群と non-responder 群における, 間質性肺炎のバイオマーカー (KL-6, SP-D), 病理組織所見, 呼吸機能, 血液ガス, BALF, HRCT 所見について retrospective に比較検討を行った。なお, HRCT 所見は, 呼吸器内科医2名により① ground glass opacity (GGO) ② consolidation, ③ traction bronchiectasis (TBE), ④ reticulation ⑤ honeycomb の有無を評価し, さらに

表2 患者背景：responder と non-responder の比較

	responder	non-responder
n (male/female)	n=10 (3/7)	n=8 (1/7)
Age	57.2±8.8	49.8±14.8
KL-6	1653±1127	3162±2568
SP-D	238±149	552±527
VC	2.0±0.3	1.7±0.4
% VC	74.7±12.6	63.4±21.7
DLco	11.1±1.5	8.1±3.1*
% DLco	62.6±9.3	45.2±18.7
PaO ₂	81.2±7.2	74.9±16.2

*p<0.05 vs responder

表3 ステロイド治療反応性と病理組織結果

	group 2	group 2/3+3	total
responder	8	2	10
non-responder	2	6	8
total	10	8	18

χ² 検定

p=0.0196

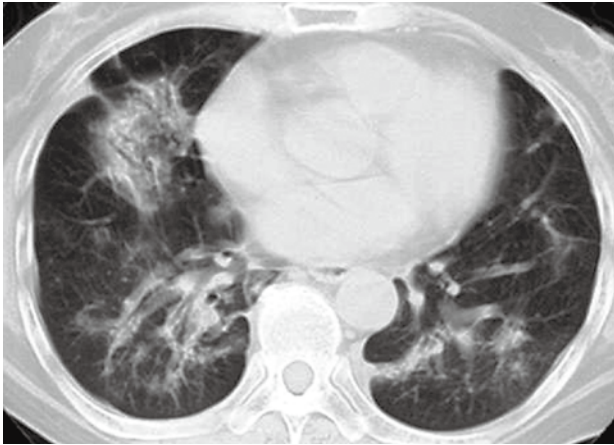
consolidation が優位な群と reticulation が優位な群に分類した。

統計学的解析として, 2群間の比較には, χ² 検定および Wilcoxon 順位和検定を用い, 結果は, 平均値±標準偏差で示した。なお, 統計解析ソフトは JMP[®] 7.0.1 を使用し, 有意差水準は5%未満とした。

結 果

胸腔鏡下肺生検により NSIP と診断された18例のうち, 特発性 NSIP が7例, 膠原病に伴う NSIP が11例認められた。そこで, まずは特発性症例と膠原病症例の臨床像の比較を行った。結果を表1に示す。特発性症例では7例中5例 (71.4%), 膠原病症例では11例中5例 (45.5%) が responder であった。症例数が少なく, ステロイド使用量の違いもあったものの, 検査所見および治療反応性に統計学的な有意差を認めなかったため, 以後の検討は, 特発性と膠原病症例を併せて行った。

responder 群と non-responder 群の患者背景の比較を表2に示す。responder 群は10例, non-responder 群は8例であり, 両群共に女性が多く, 平均年齢, PaO₂ に有意差は認められなかった。また, 診断時の血清 KL-6 および SP-D の比較では, 有意差はなかったものの, non-responder 群で高値を示す傾向があった (KL-6; p=0.11, SP-D; p=0.10)。呼吸機能検査においては, vital capacity (VC), % VC は non-responder 群で低く,



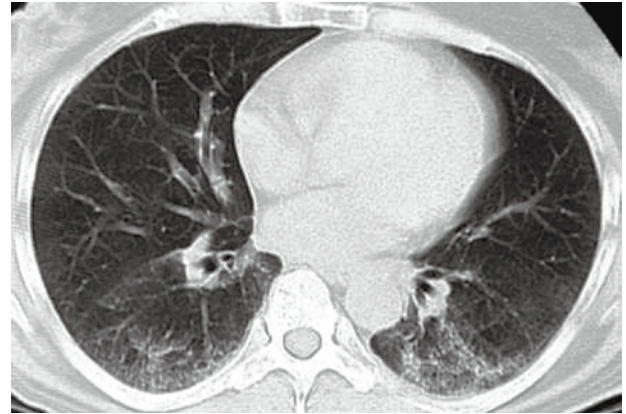
【診断時】



【治療後】

図1 症例：65歳，女性，特発性NSIP ground glass opacity (GGO) と consolidation が認められる。consolidation pattern を示し，治療後画像所見は改善している。

DLco が有意に低値を示していた。病理組織所見では，全例が fibrotic NSIP (group 2 or 3) であり，cellular NSIP は認めなかった。responder 群では10例中8例 (80%) が group 2 と診断され，残りの2例は group 2 と group 3 が混在していた。group 2 と3 が混在する場合は，group 3 と判断して分類すると，responder 群では group 3 が10例中2例 (20%) であったのに対して，non-responder 群では，group 3 が8例中6例 (75%) となり，group 3 が有意に多かった ($p=0.0196$) (表3)。画像所見において，responder 群では図1に示すような consolidation を主体としたパターンを示すものが10例中8例 (80%) であったのに対して，non-responder 群では，8例中4例 (50%) と少なく，有意差は認められなかったものの，半数は図2に示すような reticulation パターンであった (表4，表5)。BALF の結果では，表6に示すように両群間で有意差は認められなかった。



【診断時】



【治療後】

図2 症例：55歳，女性，多発性筋炎に伴うNSIP ground glass opacity (GGO) と reticulation が認められる。reticulation pattern を示し，治療後も画像上の改善が乏しい。

初期治療は，ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1000 mg/day, 3日間) もしくは経口プレドニゾン 0.5~1 mg/kg が投与された (表7)。responder 群のうち，膠原病の2症例については，1ヶ月後の効果判定以降，原病の治療およびステロイド減量に伴う再燃防止を目的に免疫抑制剤が投与された。経過観察期間中に non-responder 群の2名が死亡し，いずれもステロイドパルス療法施行後に，cyclosporin, cyclophosphamide を使用したが血液ガスや呼吸機能，画像所見の改善が得られなかった。呼吸状態は進行性に悪化し，呼吸不全で死亡した。一方，non-responder 群の生存症例に関しては，画像上の改善は乏しいものの，自覚症状及び酸素化の著明な悪化はなかったため，ステロイド剤のみで経過観察された。

考 察

NSIP は，従来確立されていた usual interstitial pneumonia (UIP)，desquamative interstitial pneumonia

表 4 画像所見と組織所見の比較

	症例	組織	GGO	consolidation	TBE	reticulation	honeycomb	pattern	
responder	1	IIP	group 2	+	+	+	-	-	C
	2	IIP	group 2	+	+	+	-	-	C
	3	IIP	group 2	+	+	+	-	-	C
	4	IIP	group 2	+	+	-	-	-	C
	5	IIP	group 2	+	+	+	-	-	C
	6	SSc	group 2	+	+	+	+	-	R
	7	RA	group 2	+	+	+	-	-	C
	8	DM	group 2	+	+	+	-	-	C
	9	SSc	group 2/3	+	+	+	+	-	R
	10	DM	group 2/3	+	+	+	-	-	C
non-responder	11	SjS	group 2	+	+	-	-	-	C
	12	DM	group 2	+	+	+	-	-	C
	13	IIP	group 2/3	+	+	+	+	-	C
	14	PM	group 2/3	+	+	+	-	-	C
	15	PM	group 2/3	+	-	+	+	-	R
	16	IIP	group 3	+	-	+	+	-	R
	17	MCTD	group 3	+	-	+	+	-	R
	18	SSc	group 3	+	-	+	+	-	R

IIP : idiopathic interstitial pneumonia, SSc : systemic sclerosis, RA : rheumatoid arthritis, DM : dermatomyositis, SjS : sjögrens syndrome, PM : polymyositis, MCTD : mixed connective tissue disease, GGO : ground glass opacity, TBE : traction bronchiectasis, C : consolidation pattern, R : reticulation pattern.

表 5 ステロイド治療反応性と画像分類

	consolidation pattern	reticulation pattern	total
responder	8	2	10
non-responder	4	4	8
total	12	6	18

χ^2 検定
p=0.179

(DIP), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) などの既存の組織診断⁸⁾に分類できない病理組織パターンとして、1994年にKatzensteinらによって提唱された概念である。病理学的に炎症および線維化病変が空間的・時間的に均一であることが特徴とされ、彼らはそれらの病変の程度により3つのグループに分類した。その後、Travisらや小橋ら⁹⁾によりcellular pattern (cellular NSIP)とfibrosing pattern (fibrotic NSIP)の2つの亜分類も提唱されたが、未だ一定した分類法はない。また、特発性NSIPと膠原病性NSIPの臨床像に類似点が多く、fibrotic NSIPの予後はどちらも同等であるとの報告があり、両者の関連を指摘する報告も散見される¹⁰⁾。自験例においても、18例中11例が膠原病性例であったが、治療反応性に統計学的有意差を認めなかったことから、

表 6 BALF 結果

BALF 分画	responder (n=8)	non-responder (n=5)		
Mφ	50.8±22.4 %	44.2±27.7 %	p=0.714	
Neu	5.5±5.8 %	5.9±4.5 %	p=0.606	
Lym	39.4±17.9 %	46.0±24.8 %	p=0.421	
Eo	5.7±4.8 %	3.0±2.9 %	p=0.240	

今回の研究では、特発性および膠原病性例において、病理組織学的にNSIPと診断された18例を対象とし、ステロイド反応性の有無によりresponderとnon-responderの2群に分け、臨床像と治療反応性の関連についての検討を行った。responder群とnon-responder群の両群の比較で、血液ガス、BALF所見には有意差は認められなかったが、non-responder群においてDLcoが低値を示しており、線維化の強い病変を反映していると考えられた。IPFでは、1年間にDLcoが基準値から15%以上低下する場合や、VCもしくはforced vital capacity (FVC)が5~10%低下する場合は予後不良とする報告があり¹¹⁾、NSIP症例においても、数ヶ月毎に呼吸機能検査を行うことが望ましいと思われる。また、間質性肺炎のバイオマーカーとして有用性が高いKL-6とSP-Dの比較では、non-responder群において、有意差

表 7 治療経過

	症例	組織	初期治療	Cs	CPA	転帰	
responder	1	IIP	group 2	SP	-	-	生存
	2	IIP	group 2	SP	-	-	不明
	3	IIP	group 2	SP	-	-	不明
	4	IIP	group 2	SP	-	-	生存
	5	IIP	group 2	SP	-	-	生存
	6	SSc	group 2	PSL 20 mg	-	+	生存
	7	RA	group 2	PSL 40 mg	-	-	不明
	8	DM	group 2	SP	+	-	生存
	9	SSc	group 2/3	SP	-	-	生存
	10	DM	group 2/3	PSL 60 mg	-	-	生存
non-responder	11	SjS	group 2	SP	+	-	死亡
	12	DM	group 2	SP	+	+	不明
	13	IIP	group 2/3	SP	-	-	不明
	14	PM	group 2/3	SP	-	-	生存
	15	PM	group 2/3	PSL 55 mg	-	-	生存
	16	IIP	group 3	SP	-	+	死亡
	17	MCTD	group 3	SP	-	-	生存
	18	SSc	group 3	SP	-	-	生存

IIP : idiopathic interstitial pneumonia, SSc : systemic sclerosis, RA : rheumatoid arthritis, DM : dermatomyositis, SjS : sjögrens syndrome, PM : polymyositis, MCTD : mixed connective tissue disease, SP : steroid pulse therapy, Cs : ciclosporin, CPA : cyclophosphamide.

は認められなかったものの、診断時の KL-6 および SP-D が共に高値を示していた。これらは、ステロイド反応性の予測因子となり得る可能性があるが、感度・特異度などそれぞれに特性があり、マーカー間の乖離が認められることもあるため、検査値の解釈には注意が必要である。

病理組織学的所見に関しては、non-responder 群において、より線維化の強い病変の存在する割合が高く、画像上 reticulation パターンが 8 例中 4 例に認められた。NSIP の頻度の高い HRCT 所見として、GGO, consolidation, traction bronchiectasis, reticulation や病変のある肺葉の容積減少などがある。honeycomb は少ないとされているが、線維化が主体の NSIP では honeycomb や reticulation の範囲が広いほど予後が悪いとする報告がある¹²⁾。今回の研究では、症例数が少ないため、統計学的な有意差は認められなかったが、consolidation パターンがステロイドに反応しやすい所見であると考えられ、画像所見は、治療反応規定因子として重要であると思われた。これまで、特発性間質性肺炎のステロイド治療への反応予測因子として、ガリウムシンチグラフィの肺への集積などが検討されてきたが¹³⁾、その有用性は明確にされていない。間質性肺炎の診断に際し、臨床情報、画像所見、病理所見の 3 つを統合して判断するこ

とが重要と考えられるが、身体的理由などから、肺生検を行うことが困難な場合もある。HRCT は、間質性肺炎の診療において、必要不可欠で汎用されているものであり、その画像所見によってステロイドの効果がある程度予測できることは、臨床的に極めて有用であると考えられる。また、線維化が強いステロイド不応例に対する治療として、特発性間質性肺炎診断・治療の手引きでは、免疫抑制剤の併用が推奨されている^{14,15)}。自験例においても、non-responder 群で免疫抑制剤が著効した症例もあり、併用時期や使用薬剤、投与量に関しては個々の患者で検討すべきではあるが、難治性の NSIP と考えられる場合には、治療の選択肢として免疫抑制剤の投与を考慮する必要がある。

結 論

今回我々は、NSIP の管理及び治療法を確立していくため、NSIP の臨床像について画像所見を中心に検討を行った。HRCT において consolidation を示す部位はステロイドによる初期治療に反応する 경우가多く、reticulation は強い線維化を示す所見と考えられ、治療反応性は低かった。画像パターンの解析は、治療効果予測の手段のひとつとして有用であると考えられた。

文 献

- 1) Katzenstein AL, Fiorelli RF : Non-specific interstitial pneumonia/fibrosis. *Am J Surg Pathol* **18** : 136-147, 1994.
- 2) Travis WD, Matsui K, Moss J, et al : Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia : Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol* **24** : 19-33, 2000.
- 3) American Thoracic society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* **165** : 277-304, 2002.
- 4) 小橋陽一郎 : 未分類間質性肺炎 : NSIP は単一の疾患か. 厚生科学研究, 特定疾患研究事業, びまん性肺疾患研究班, 平成 11 年度研究報告書 : p25-29, 2000.
- 5) 中村祐太郎, 千田金吾, 須田隆文, 他 : 原因不明の間質性肺炎および特発性 BOOP 症例における組織学的分類による予後の比較本邦例での検討. *日本呼吸器学会雑誌* **38** : 442-446, 2000.
- 6) Latsi PI, du Bios RM, Nicholson AG, et al : Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia : the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* **168** : 531-537, 2003.
- 7) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* **161** : 646-664, 2000.
- 8) Liebow AA : Definition and classification of interstitial pneumonia in human pathology. *Prog Resp Res* **8** : 1-33, 1975.
- 9) 小橋陽一郎 : NSIP, BOOP の位置づけ ; 病理の立場から. 第 62 回間質性肺疾患研究会討議録, p44-53, 2000.
- 10) Park JK, Kim DS, Park IN, et al : Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia : idiopathic versus collagen vascular disease related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* **175** : 705-711, 2007.
- 11) Raghu G, Collard HR, Egan J, 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* **183** : 788-824, 2011.
- 12) Johkoh T, Muller NL, Colby TV, et al : Nonspecific interstitial pneumonia : correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* **225** : 199-204, 2002.
- 13) Grijm K, Verberne HJ, Krouwels FH, et al : Semiquantitative ⁶⁷Ga scintigraphy as an indicator of response to and prognosis after corticosteroid treatment in idiopathic interstitial pneumonia. *J Nucl Med* **46** : 1421-1426, 2005.
- 14) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第 2 版. 東京 : 南江堂, 2011.
- 15) Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, et al : Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* **25** : 528-533, 2005.

Predictive Factors for Response to Steroid Therapy in Patients with Nonspecific Interstitial Pneumonia

Tomoe Furihata, Yoshiki Ishii, Takeshi Fukuda

*Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology
Dokkyo Medical University School of Medicine*

Eighteen patients of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) were evaluated retrospectively to know the predictive factors for response to corticosteroid therapy. The diagnosis was established based on lung biopsy performed by video-assisted thoracoscopic surgery. Early phase response (after 1 month) to therapy was determined by pretreatment and post-treatment clinical (dyspnea), radiographic (chest HRCT), and physiologic (pulmonary function and blood gas analysis) scores (CRP). Ten (55.6%) patients were responders, 8 (44.4%) were non-responders. Patients

with cellular pattern were more likely to respond compared to patients with fibrosing pattern after treatment with prednisolone. The presence of advanced fibrosis was the most important factor influencing responsiveness to steroid. Consolidation pattern on HRCT indicated better response to steroid whereas reticular pattern indicated poor response.

Key words : nonspecific interstitial pneumonia, high-resolution CT, steroid, predictive factors