



3. IPAFの枠組みを考える

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-12-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 榎本, 紀之, 須田, 隆文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004243

解説 / WASOG-ILD でのトピックス

3. IPAF の枠組みを考える

榎本紀之 MD., PhD.^{1,2}, 須田隆文 MD., PhD.¹

Key Words: connective tissue disease; interstitial pneumonia with autoimmune features; idiopathic interstitial pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis

英文題名 : Framework of the criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features
(IPAF)

Noriyuki Enomoto, MD., PhD.^{1,2}, Takafumi Suda, MD., PhD.¹

- 1: 浜松医科大学内科学第2講座
- 2: 浜松医科大学保健管理センター

1: Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine.

2: Health Administration Center, Hamamatsu University School of Medicine.

住所 : 〒431-3129
静岡県浜松市東区半田町1-2-0-1

電話 : 053-435-2263

FAX : 053-435-2449

E-mail : norieno@hama-med.ac.jp

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) の診断において、膠原病 (CTD) は最も重要な鑑別疾患の一つである。しかし、CTD を疑う肺外症状や自己抗体は陽性であるが、各 CTD の診断基準を満たさない、いわゆる膠原病的 IIPs 症例が IIPs 全体のおよそ 20~30% に認められる。現在までに、undifferentiated connective tissue disease 関連の間質性肺炎 (UCTD-IP) (1, 2) のような多くの膠原病的 IIPs の診断基準が提唱されてきた。しかし、予後に関する多くの後ろ向き研究結果では、膠原病的 IIPs の存在と予後との関連は一致しておらず混乱が生じている。また、近年、interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) (3) という新たな診断基準が提唱され注目を集めているが、IPAF に関しても多数例を集積した前向き研究は現時点において報告されておらず、未だに結論には達していない。本稿においては、予後および治療反応性の予測に重要な膠原病的 IIPs、特に IPAF 診断基準の枠組みについて考察し、その改善点について議論する。

IIPs における IPAF 診断の意義

実臨床における IIPs の診断には、原因の明らかな他疾患の除外が重要である。この除外診断において、粉塵や抗原の吸入による塵肺および過敏性肺炎、薬剤性肺障害と共に CTD は最も重要な鑑別疾患の一つである。特に 70 才未満のびまん性肺疾患症例において、CTD-IP は IIPs に次いで頻度の高い間質性肺炎 (IP) であるとされている (4)。CTD は自己免疫的機序を背景とし、関節や皮膚など多臓器に炎症・障害を引き起こす全身疾患であり、特に IP は予後を悪化させる最も重要な合併症である。CTD-IP では IP 以外にも気道病変 (細気管支炎) や血管病変 (肺高血圧症)、リンパ増殖性疾患、胸水・心嚢水 (胸膜炎・心外膜炎) などを合併する症例もしばしば認められる。このため IIPs と比較し CTD-IP 症例の高解像度 CT (HRCT) 画像や肺病理組織所見は多彩である。各 CTD は明確な診断基準を有しており、当初 IIPs と診断されてもその後の経過中に CTD を発症する症例も少なくない。さらに IIPs と診断された症例の中には、CTD の診

断基準は満たさないが、CTD と関連した症状および検査所見 (5)を示す患者群が存在する (図 1) . これらのいわゆる膠原病的 IIPs には、以下のような多くの診断基準が提唱されている: UCTD-IP (1, 2), lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD) (6), autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD) (7), IPAF (3) など、報告者によってそれぞれ異なる診断基準が提唱されている. 特に IPAF はアメリカ胸部疾患学会・ヨーロッパ呼吸器学会のワーキンググループから 2015 年に Fischer らが報告した新たな基準であり、現在も注目を集めている. しかし、この診断基準は呼吸器内科医やリウマチ内科医、放射線医、病理医からのエキスパートオピニオンにより作成されており、エビデンスに裏付けされた診断基準ではないため、今後の前向き研究において修正を要する膠原病的 IIPs 診断のプラットフォームとして提案されている. さらに、IPAF に関する後ろ向き研究の結果からは、予後との関連についての矛盾した結果もみられ (後述) , その有用性は未だに明らかではない.

IIPs 症例における IPAF 等の膠原病的 IIPs 診断の意義は、その基準を満たすかどうかにより予後や治療反応性に違いが認められるかどうかという点にある (図 2) . もし違いが無いのであれば、実臨床において膠原病的要素を詳細に考慮する意義は乏しいと思われる.

膠原病的 IIPs の予後に関するエビデンス

前述の膠原病的 IIPs の各診断基準においては、予後に関する報告の多くが後ろ向き研究でありエビデンスレベルは高くない. しかし、臨床病型 (組織型) 別にまとめると、特発性肺線維症 (IPF) 症例において膠原病的 IIPs は予後予測に貢献しないとの報告が多い (8-14). 一方で、非特異性間質性肺炎 (NSIP) あるいは NSIP が多数を占める症例群 (non-IPF) において、膠原病的 IIPs は予後良好との報告が多い (14-17). IPAF 基準は他の膠原病的 IIPs と比較してもより正確に予後を予測可能であったが、後ろ向き研究では他の膠原病的 IIPs と同様、IPF よりも non-IPF 症例において良好な予後と強く関連していた (11-14, 17). 本稿執筆時点において、IPAF に関する前向き研究が 2 つ報告されている. Sambataro ら (18)の研究は IPAF と診断するまでの前向きの検討であり、IPAF 症

例は若年女性、非喫煙者、NSIP パターンが多かったと報告しているが、その後の観察と予後に関する検討はされていない。また、Sebastiani ら (19) は IPAF 52 症例を前向きに経過観察し、IPF 症例と比較して予後は良好であったと報告した。しかし、この研究では IPAF 症例における CTD 様症状や自己抗体の詳細は不明であり、また IPF 以外の IIPs との比較はされていない。IPAF 診断時の information bias, 特に lead-time bias を低減するためにも、IP 診断時に CTD 様症状や自己抗体などを網羅的に確認する前向き研究が望まれている。我々は IIPs 症例の診断時に CTD 様症状・所見、自己抗体、画像および組織所見を網羅的に確認する全国の多施設共同・前向き観察研究を実施した。この研究において、IPAF および LD-CTD 診断は non-IPF 症例の予後予測因子となったが、IPF 症例では陽性者数も少なく有意な予後因子とはならなかった（論文投稿中）。欧米ではこれらの膠原病的 IIPs を IPF, non-IPF を区別せずに IIPs 全体で論ずる傾向があるが、一般的に IPF と比較して、NSIP や COP などを含む non-IPF 症例の方がより若年、女性優位、非喫煙者優位、かつ膠原病発症も多いとされている。さらに CTD-IP では HRCT および肺病理での UIP パターンよりも NSIP パターンの方が優位である。以上の特徴や複数の研究結果を考慮すると、膠原病的 IIPs 診断を IPF と non-IPF で同等に議論することには限界があるかもしれない。

膠原病的 IIPs の診断基準の枠組みについて

前述のように膠原病的 IIPs の診断においては、CTD 様の肺外症状および検査所見等の評価が重要である（図 1）。関節や皮膚の肺外病変についてはリウマチ内科医や皮膚科医へ、乾燥所見については眼科医や耳鼻科医への適切なコンサルテーションが望ましい。各膠原病的 IIPs の診断基準とその構成を図 3 に示す。UCTD (broad), UCTD (strict), および AIF の基準においては、CTD 様症状・所見と自己抗体の両者を同時に満たす必要がある。特に UCTD (strict) の基準は、項目がより CTD 特異的なものに限定されているため、陽性となる患者数は最も少ない。一方で、LD-CTD の基準は自己抗体または膠原病的な組織所見のみにより判定可能であり、CTD 様の症状・所見は必要ない。従って陽性となる患者数は最多である。一方で 2015 年に登場し注目されている IPAF は、CTD 様症状・

所見, 自己抗体, HRCT および肺組織所見など包括的かつバランスの良い基準となっている. IPAF 基準は3つのドメインから構成され, このうち2つのドメインを満たすと診断される. 3つのドメインは 1) 臨床ドメイン, 2) 血清ドメイン, 3) 形態ドメインから成る (図 4). IPAF 陽性例においては, 血清ドメインと形態ドメインの組み合わせが最も高頻度である. 前述のように, IPAF 診断基準は呼吸器内科医やリウマチ内科医, 放射線医, 病理医からのエキスパートオピニオンにより作成されており, エビデンスに裏付けされた診断基準ではない. さらに IPAF 診断基準には以下の様な多くの疑問点が存在する: 1) IPF 症例と non-IPF 症例を同様にこの基準により評価しても良いのか?, 2) 3つのドメインの組み合わせのみで良いのか? 性別や年齢, 喫煙歴などは考慮しなくても良いのか?, 3) 臨床ドメインにおいて, シェーグレン症候群を疑うような乾燥症状は必要ないのか?, 4) 血清ドメインに MPO-ANCA/PR3-ANCA は必要ないのか?, 抗核抗体 ≥ 320 倍やリウマチ因子 \geq 正常上限の2倍というカットオフ値は適切なのか?, 5) 形態ドメインの HRCT と肺病理所見に UIP パターンは必要ないのか?, 気道病変や血管障害を含むマルチコンパートメントの項目は適切なのか? 以上のように近年最も注目され有望視されている IPAF 基準においても多くの疑問点が生じており, 予後を正確に判定するためにはその修正が必要である.

IPAF の新たな枠組みと治療方針

繰り返しとなるが, IIPs 症例における膠原病的 IIPs 診断の意義は, その基準を満たすかどうかにより, 予後や治療反応性に違いが認められるかどうかという点にある. 前述のように最も注目されている IPAF 診断基準においても, 解決すべき多くの疑問や問題点が存在する. 従って, 特に以下の点において重点的に IPAF 基準を再検討する必要があるかもしれない:

- 1) IPF 症例と non-IPF 症例を同様に IPAF 基準により評価しても良いのか?:
欧米では IPAF を一つの診断名のように考え, IIPs 全体で論ずる傾向が強い.
しかし, 複数の研究結果を考慮すると, 恐らく non-IPF 症例において IPAF は

予後を良く反映するが、IPF 症例での予後因子としての有用性には疑問が残る。さらには、IPF を中心とした国際的 IIPs 分類という既存のパラダイムは、IPAF 判定よりも予後因子としての重要性は高いことが予想される。従って、まずは IPF または non-IPF かを判定し、その上で IPAF の有無を判定すべきかもしれない。この点は IPAF 形態ドメインの HRCT・肺病理パターンとも関連する。さらに、高齢や低肺機能により外科的肺生検を実施できない分類不能型 IIP (non-IPF) における予後予測にも IPAF 基準は貢献できる可能性がある。

- 2) 性別や年齢、喫煙歴などは考慮しなくても良いのか？：IIPs, 特に IPF 症例と比較し、CTD 症例はより若年、女性優位、非喫煙者優位という特徴を有する。従って、IPAF の3つのドメインとは別に、このような背景を考慮すべきかもしれない。特に女性という因子は、IPF, non-IPF に関わらず良好な予後と関連しており、特に IPF 症例では強力な予後良好因子である。

治療に関して、CTD-IP および、IIPs の中でも non-IPF 症例ではステロイドなどの免疫抑制療法が有効である症例が多い。一方で、IPF 症例に対する免疫抑制療法はほぼ無効と結論付けられている (20)。この IPF 症例においては新規の抗線維化薬（ピルフェニドン (ピレスパ®), ニンテダニブ (オフェブ®)) 投与が推奨されている (20)。しかし、修正・改良した IPAF 基準により意義のある膠原病的 IPF 症例が抽出可能となれば、免疫抑制療法が有効な IPF 症例を見つけることができるかもしれない。一方で、国際的な臨床試験 (INBUILD 試験) により、CTD-IP を含む進行性の間質性肺炎症例 (PF-ILD) に対し、ニンテダニブが有効であったと報告された (21)。しかし、IPAF 症例において、免疫抑制療法と同様にニンテダニブが有効かどうかは不明である。実臨床では費用対効果も配慮する必要があるため、この疑問点も今後の課題であると思われる。

おわりに

IPAF は膠原病的 IIPs の臨床的意義を検証するプラットフォームとして提唱されているが、今後も修正が必要な未完の基準である。膠原病関連の肺外症状・

所見を早期に発見し、かつ IPAF 基準の今までの枠組みを修正することにより、さらに正しい治療選択（precision medicine）が可能となり、最終的には予後改善に繋がることが期待される。

文献

1. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7.
2. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2012;39(3):661-8.
3. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-87.
4. Patterson KC, Shah RJ, Porteous MK, Christie JD, D'Errico CA, Chadwick M, et al. Interstitial Lung Disease in the Elderly. *Chest.* 2017;151(4):838-44.
5. 三嶋理晃, 吾妻安良太. 膠原病肺 : IPAF を考える. 呼吸器疾患・診断治療アプローチ : 間質性肺炎・肺線維症と類縁疾患. 2018.
6. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6.
7. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292-9.
8. Kim HC, Ji W, Kim MY, Colby TV, Jang SJ, Lee CK, et al. Interstitial pneumonia related to undifferentiated connective tissue disease: pathologic pattern and prognosis. *Chest.* 2015;147(1):165-72.
9. Omote N, Taniguchi H, Kondoh Y, Watanabe N, Sakamoto K, Kimura T, et al. Lung-Dominant Connective Tissue Disease: Clinical, Radiologic, and Histologic Features. *Chest.* 2015;148(6):1438-46.
10. Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA, Raddaoui E, Al-Hajjaj MS, Hajjar W, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2012;106(11):1575-85.
11. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1767-75.

12. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med.* 2017;123:56-62.
13. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology.* 2018.
14. Yoshimura K, Kono M, Enomoto Y, Nishimoto K, Oyama Y, Yasui H, et al. Distinctive characteristics and prognostic significance of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2018;137:167-75.
15. Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med.* 2010;104(10):1527-34.
16. Nunes H, Schubel K, Piver D, Magois E, Feuillet S, Uzunhan Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J.* 2015;45(3):746-55.
17. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med.* 2016;119:150-4.
18. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, Vancheri A, Colaci M, Pavone M, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med.* 2019;150:154-60.
19. Sebastiani M, Cassone G, De Pasquale L, Cerri S, Della Casa G, Vacchi C, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center prospective follow-up study. *Autoimmun Rev.* 2019:102451.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
21. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.*

2019;381(18):1718-27.

図の解説

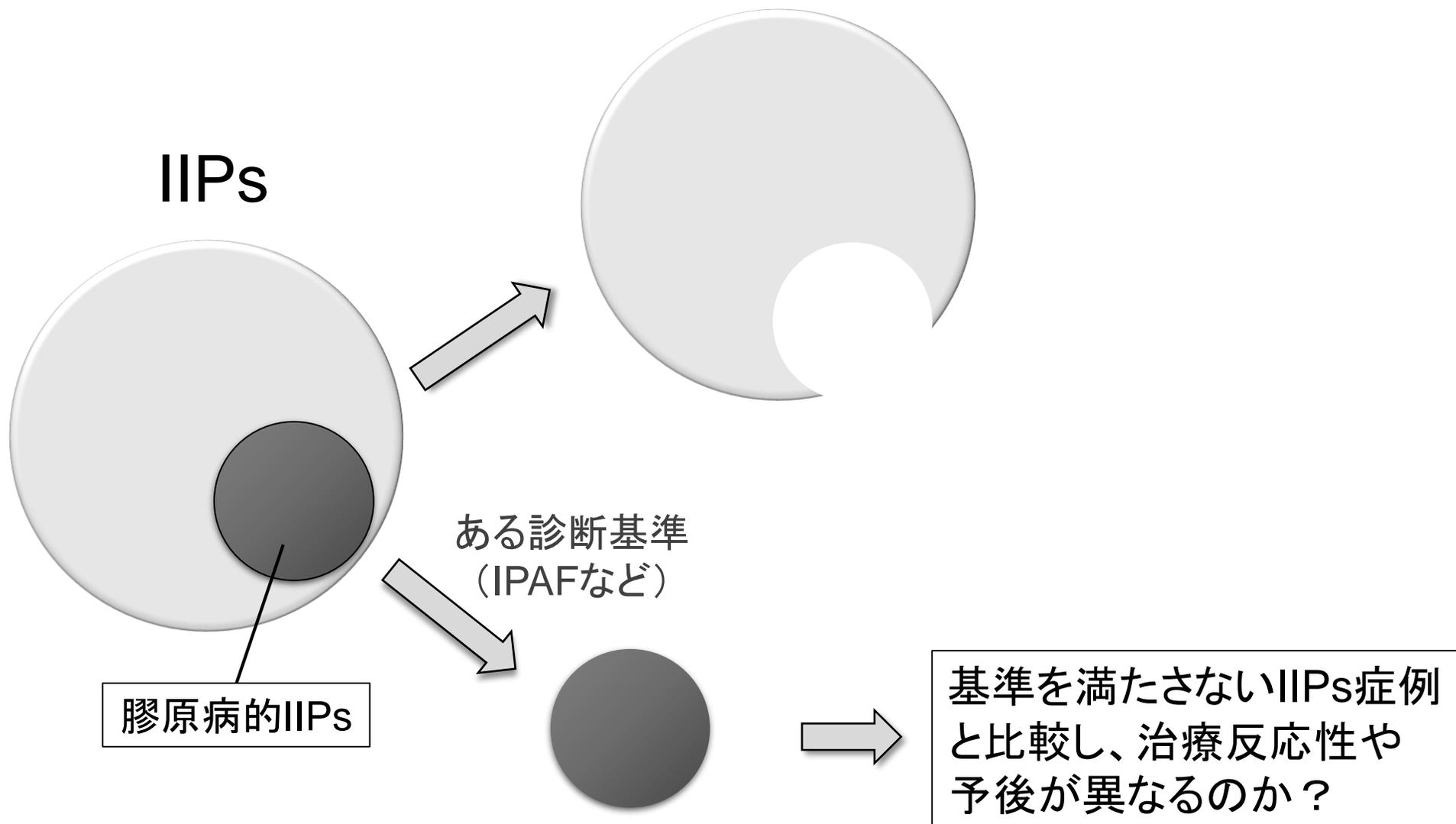
図 2 : 膠原病的 IIPs の意義. IIPs 症例における IPAF 等の膠原病的 IIPs 診断の臨床的意義は, その基準を満たすかどうかにより予後や治療反応性に違いが認められるかどうかという点にある.

1. IIPs診断時に確認すべき膠原病的症状および所見

病変の部位と種類	症状および所見の詳細
関節病変	多発関節痛、多発関節腫脹、朝のこわばり(60分以上)、手のX線による手/指関節の骨びらん・骨萎縮
皮膚・粘膜病変	光線過敏、頬部紅斑・蝶形紅斑、円板状皮疹、口腔内潰瘍、レイノー症状、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、メカニックハンド、舌小体短縮、手指の硬化、指尖の陥凹癬痕、爪上皮延長、全身色素沈着、顆粒状角化、爪周囲紅斑・爪郭部毛細血管異常、肘・膝伸側面の軽度隆起性の赤紫色紅斑、紫斑、指趾・皮膚の潰瘍・壊死、脱毛(非アンドロジェン性)、手掌の毛細血管拡張、手指の浮腫
乾燥症状・徴候	眼や口腔内乾燥による不快感、齲齒の増加、口内炎、慢性咽喉頭炎、唾液腺の腫脹疼痛
その他	原因の特定できない体重減少、原因の特定できない繰り返す発熱、胃食道逆流、嚥下困難、対称的な近位筋筋力低下・筋痛、下肢の腫脹、多発単神経炎、漿膜炎(原因の特定できない胸膜炎、心外膜炎)

間質性肺炎・肺線維症と類縁疾患. 2018, 274⁵⁾ から引用

2. 膠原病的IIPs



3. 膠原病的IIPsの各診断基準の構成

診断基準	報告年	膠原病様の 症状・所見	自己抗体	肺組織	HRCT	肺機能
UCTD (broad) ¹⁾	2007	●	●			
UCTD (strict) ²⁾	2012	●	●			
LD-CTD ⁶⁾	2010		●	●	△	
AIF-ILD ⁷⁾	2011	●	●			
IPAF ³⁾	2015	●	●	●	●	△

●: 主要な評価項目、△: 限定的な評価項目

4. IPAF診断基準

1. HRCTまたは外科的肺生検で間質性肺炎が存在
2. 他疾患の除外
3. 膠原病の診断基準を満たさない
4. 以下のドメインのうち少なくとも2つのドメインから、少なくとも1つの特徴を満たす:
 - A: 臨床ドメイン
 - B: 血清ドメイン
 - C: 形態ドメイン

A. 臨床ドメイン

1. 手指遠位部皮膚の亀裂 (メカニックハンド)
2. 指尖部潰瘍
3. 関節炎または多関節の朝のこわばり (60分以上)
4. 手掌の毛細血管拡張
5. レイノー現象
6. 説明のつかない手指の浮腫
7. 説明のつかない手指伸側の皮疹 (ゴットロン徴候)

B. 血清ドメイン

1. ANA \geq 320倍のdiffuse, speckled, homogeneousパターン、または
 - a. nuclearパターン (倍率は問わず)
 - b. centromereパターン (倍率は問わず)
2. RF \geq 正常上限の2倍
3. 抗CCP抗体
4. 抗ds-DNA抗体
5. 抗Ro(SS-A)抗体
6. 抗La(SS-B)抗体
7. 抗ribonucleoprotein(RNP)抗体
8. 抗Smith(Sm)抗体
9. 抗topoisomerase(Scl-70)抗体
10. 抗tRNA合成酵素(ARS)抗体 (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. 抗PM-Scl抗体
12. 抗MDA-5抗体

C. 形態ドメイン

1. HRCTパターン
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
2. 外科的肺生検の病理学的パターンまたは特徴
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
 - e. 胚中心を伴う間質へのリンパ球集簇
 - f. リンパ球・形質細胞のびまん性浸潤 (リンパ濾胞の有無は問わず)
3. マルチコンパートメントの関与 (間質性肺炎に加えて)
 - a. 説明のつかない胸水または胸膜肥厚
 - b. 説明のつかない心嚢水または心膜肥厚
 - c. 説明のつかない内因性気道病変 (肺機能検査、画像、病理)
 - d. 説明のつかない肺血管障害