

International Section

## 特発性肺線維症：診断と治療

### International Consensus Statement

米国胸部疾患学会

#### はじめに

この米国胸部疾患学会 (ATS) と欧州呼吸器学会 (ERS) の共同声明は、1999年7月にATS理事会で、1999年10月にERS執行委員会で採択された。

さまざまな程度の肺の炎症や線維化を伴う多数の急性、慢性肺疾患を総括して間質性肺疾患 (ILD) あるいはびまん性肺疾患と呼ぶ。特発性肺線維症 (あるいは cryptogenic fibrosing alveolitis [idiopathic pulmonary fibrosis: IPF] または Cryptogenic fibrosing alveolitis: CFA) は特発性間質性肺炎の一種である。現在、IPF は特別に他と区別して取り上げなければならない臨床的課題である。われわれが肺線維症の病因解明に大きく貢献してきたにもかかわらず<sup>1)</sup>、IPF 患者の診断と治療はまだ重大な難問のままである<sup>2)-4)</sup>。

#### 目 的

これは、IPF 患者の診断、検査、治療について定義した国際コンセンサス声明で、米国胸部疾患学会 (ATS)、欧州呼吸器学会 (ERS)、米国胸部医師会 (ACCP) により共同作製された。このコンセンサス声明の目標は、特発性肺線維症 (IPF) の診断と治療にあたる臨床医を援助することである。呼吸器の準専門医を対象としている。

#### 参 加 者

委員会は、各後援協会から推薦された成人肺疾患のエキスパートで構成されている。委員長は米国胸部学会から選出した。委員団のメンバーは、間質性肺疾患への関心や専門知識によって、また意見や専門知識、地理的に偏りがないように選出された。

#### 証 拠

専門委員会には、これまでの科学的証拠を概説した背景論文を提供した。該当する医学論文を MedLine 検索で英語あるいは英語の要約付き論文 (1966年~1998年12月) から割り出し、さらにその論文の引用文献、著者らの資料から探し出した。また、引用文献から英語以

外の文献も検索して、この分野に詳しい呼吸器内科医にレビューや翻訳を依頼した。IPF と確認された全論文をこの概説に入れた。3,500以上の発表論文のIPF関連情報について批判的に概説した。その情報は、生理学的所見、X線所見、病理所見、病因、疫学、臨床症状、臨床病期、遺伝性や家族性、治療 (肺移植を含む)、予後などから構成される。委員会をサブグループに分けて、データレビューや特記事項について責任分担した。全体委員会後に最終声明を草案した。

本声明中の推奨案を支える証拠は、主として合意により展開された専門意見レベルであり、十分管理された無作為化試験による証拠はない。最良の証拠は、十分管理されたコホート試験あるいはケースコントロールスタディから得られる。しかし、こういう試験でさえ、IPFの診断が十分確立されていることは少なく、他の疾患の患者や肺線維症の素因を持つ患者が含まれていることが多い。

#### 確 証

文書は、米国胸部疾患学会、米国胸部疾患医師会、欧州呼吸器学会が認めた同等の校閲者による外部校閲を受けなければならないので、米国胸部疾患学会、欧州呼吸器学会、米国胸部疾患医師会の理事会に提出され、校閲と承認を受けた。

#### 結 果

推奨案は免疫能が正常な成人IPF患者にしか適用できない。IPFの診断に用いられた全検査方法の役割を再評価することも、本声明の目的の一つである。このため、IPFの定義が真のIPF症例を取りこぼさないほど十分感度が高く、またIPFと最も混同されやすい疾患を除けるほど十分特異的となるよう、定義を改正する。この合意委員会による重大な結論や推奨案は次の通りである。

1. 委員会は、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) が患者をIPFと診断する組織病理学的パターンであると結論する。剥離型間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia: DIP)、呼吸細気

管支炎関連性間質性肺疾患 (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: RBILD), 非特異型間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP), リンパ球性間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia: LIP), 急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP), 特異性閉塞型細気管支炎・器質化肺炎 (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia:特異性 BOOP) は別の疾患とみなされ, IPF 患者グループから除外するべきである.

2. IPF の仮診断を下すために, また IPF と他のびまん性肺疾患とを鑑別するために臨床的な判定基準を明記した.

3. 委員会は, たいていの患者, 特に IPF に典型的ではない臨床所見や生理学的所見, X 線所見がみられ手術が禁忌でない IPF の疑いがある患者では, 外科的肺生検 (開胸術またはビデオ誘導胸腔鏡検査) を実施した方がよいという結論を下す. 組織学的検査の主目的は, UIP とそれより治療に反応しやすい特異性間質性肺炎の組織学的サブセットとを鑑別することである.

4. 委員会は, 現在の治療法が IPF 患者の生存やクオリティ・オブ・ライフを改善するために十分なデータはないと結論する.

5. 委員会は, IPF の全患者に治療が必要というわけではないと考える. 患者を治療した方がよい場合は, 障害の臨床徴候や生理学的徴候, あるいは肺機能低下が初めて認められたときに治療を開始すべきだと委員会は提案する. IPF 患者の治療についての推奨案を作成する.

6. 委員会は, IPF の臨床経過や治療効果を評価するのに臨床的, 放射線学的, 生理学的パラメータを組み合わせて用いることを推奨する.

7. 委員会は, 進行性に悪化していく患者や肺移植の適用基準に合致する患者では, 肺移植の検討を推奨する.

8. 委員会は, IPF 患者管理における疾患の自然経過および最適な治療法を決定するために, 多施設国際協会の設立を推奨する.

## 定 義

IPF は肺に限局し, その外科的 (胸腔鏡または開胸) 肺バイオプシーの組織像は, 通常型間質性肺炎 (UIP) と考え得る慢性線維性間質性肺炎の特殊な型と定義されている. 外科的バイオプシー像が UIP を示す場合, IPF 確定診断には次のような方法がある.

1. 薬物傷害, 環境曝露, 膠原病など, 間質性肺疾患の他の既知原因の除外

2. 拘束性障害 ( $FEV_1$  [1 秒量] / FVC [努力性肺活量] 比の上昇を伴うことが多い VC [肺活量] の低下) やガス交換障害 [安静時や運動時の  $AaPo_2$  (肺泡 - 動

脈血酸素分圧較差) の増大または DLco (肺拡散能) の低下] など, 肺機能検査の異常

3. 一般胸部 X 線検査や高解像 CT (HRCT) スキャンでの異常 (後述)

IPF 初期の肺機能検査や肺画像診断結果は, 正常か異常がみられても軽度である. 喫煙習慣のある患者は, 慢性閉塞性肺疾患を併発することがある. これを併発すると, 肺機能検査や胸部画像診断でみられる疾患の所見が変わるだろう.

外科的肺生検が実施されなければ, IPF という診断は確定できないままである. ただし, 免疫能が正常な成人では, 次の主診断基準すべてと 4 つの副診断基準のうち少なくとも 3 つを満たしていれば, IPF という臨床診断が正しい可能性が高くなる.

### 主診断基準

- ・ある種の薬物中毒, 環境曝露 20688 曝露, 膠原病など, 間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) の他の既知原因の除外
- ・拘束性障害 ( $FEV_1$ /FVC 比の上昇を伴うことが多い VC の低下) やガス交換障害 [安静時や運動時の  $AaPo_2$  の増大または DLco の低下] など, 肺機能検査異常
- ・HRCT スキャンで軽微なすりガラス状陰影を伴う両肺底部網状変化
- ・経気管支肺生検や気管支肺泡洗浄 (BAL) で, 他の診断を裏付けるような所見がみられない

### 副診断基準

- ・年齢 > 50 歳
- ・他に説明し難い労作性呼吸困難が知らぬ間に発症
- ・罹病期間 3 カ月
- ・両肺底部の吸気性クラックル (乾性または「ベルクロ」型)

## IPF の疫学

### 発症率と罹患率

IPF の正確な発症率と罹患率は不明である. これまでの推定 IPF 罹患率は, 一般人 100,000 人につき 3~6 症例である<sup>5,6)</sup>. ごく最近ニューメキシコ州ベルナリ口郡で実施した間質性肺疾患すべてに関するポピュレーション・ベースの試験によると, 男性の IPF 罹患率は 100,000 人につき 20.2 症例, 女性では 100,000 人に 13.2 症例と判明した<sup>7)</sup>.

IPF の推定発症率はかなり低く, 年間で男性 100,000 人につき 10.7 症例, 女性 100,000 人につき 7.4 症例と推測されてきた<sup>7)</sup>. ただし, このようなデータの基礎となる診断基準は厳密に定義されていない.

### 性別と年齢

IPF は, 女性よりも男性の報告が多い<sup>5,6,8)-11)</sup>. IPF 患

者はたいてい中年，通常 40～70 歳の間である．IPF 患者のおよそ 3 分の 2 が来院時すでに 60 歳を超えていて，診断時の平均年齢は 66 歳である<sup>6,9,11-16</sup>．高齢なほど疾患発症率が高くなる<sup>6,10</sup>．ある研究によると，発症例は罹患例よりも高齢の傾向がある<sup>9</sup>．35～44 歳成人での罹患率は 100,000 人につき 2.7 人だったが，75 歳以上では 100,000 人につき 175 人を超えていた<sup>7</sup>．IPF に類似した別の疾患が小児で起こるかどうかは不明だが，もし起こったとしてもまれである<sup>17,18</sup>．

### 地域分布と民族性

IPF には独特の地域分布はない．IPF の発生は田舎でも都市でも世界的に報告されており，起こりやすい人種や民族の報告はない．しかし，年齢別死亡率は白人で高く，黒人で低いようである<sup>10</sup>．この死亡率の差は原因不明だが，黒人と白人との疾患経過の差ではなく報告不十分によるものではないかと思われる．

肺線維症による年齢別死亡率には地域差がある．この差は職業曝露や環境曝露を反映している可能性がある．合衆国では，肺線維症による年齢別死亡率は，中西部と北東部で最も低く，西部と南東部で最も高い<sup>10</sup>．英国で IPF による死亡率が最も高いのは，イングランドとウェールズの工業中心地帯である<sup>19</sup>．

### 人口統計

肺線維症の人口統計にはそれほど価値がないことがわかっているので，あまり実施されていない．肺線維症による死亡は加齢に伴って増加する<sup>10</sup>．日本での IPF による死亡率は，100,000 人あたり男性で 3.3 人，女性で 2.5 人，男女総合して 3.0 人と推定された<sup>5</sup>．同様に，イングランドとウェールズでは CFA による年間死亡者数は，1979 年から 1988 年にかけて 2 倍になった<sup>19</sup>．さまざまな試験の要約では，診断確定後の平均生存期間は 3.2～5 年間で報告されている<sup>20</sup>．別の試験では，呼吸器症状発現後の生存期間の中央値は 28.2 カ月であった<sup>21</sup>．英国<sup>15,22,23</sup>および合衆国<sup>24</sup>の試験でみられたように，死亡診断書では IPF の診断が少なめに報告されている．

## IPF のリスクファクター

### 喫煙

ケースコントロール・スタディによると，世界各地での喫煙常習者<sup>5,9,25</sup>の IPF 発症オッズ比 (OR) は 1.6～2.9 なので，喫煙は IPF のリスクファクターとされた．英国の試験では，年間喫煙箱数に伴って IPF 発症の比率が上昇したが，有意差はみられなかった<sup>9</sup>．一方，合衆国の試験では，年間 21～40 箱喫煙する人の OR は 2.3 だった (95% 信頼区間 [CI], 1.3～3.8)<sup>25</sup>．

### 一般処方薬への曝露

抗うつ薬への曝露と肺線維症発症リスクとの関連性が

ケースコントロール・スタディから示唆された<sup>26</sup>．これが IPF の病因にどのような意義を持つかは不明である．

### 慢性吸引

胃食道逆流による慢性吸引は，肺線維症の発症に影響する<sup>27</sup>．慢性吸引が IPF の病因にどういう役割を果たしているかは明らかではない．

### 環境因子

田舎の農業地域や都市部の製造地域におけるさまざまな環境曝露は，明らかな塵肺が認められなかった患者の肺線維症発症リスクの上昇と関連している<sup>5,9,28</sup>．金属や木の粉塵曝露は，喫煙とは関係なく最も顕著に肺線維症発症リスクの上昇と関係している<sup>6,9,28</sup>．肺線維症発症リスクは，曝露年数に伴って上昇する．スチール，真鍮，鉛，松の木を含む粉塵がとりわけ強く肺線維症の発症と関連している．溶媒への曝露<sup>29</sup>およびアトピー<sup>30</sup>の肺線維症発症との関係も示唆されてきた．残念ながら，肺線維症発症の環境リスクを明らかにしようという多数の研究は，HRCT スキャンの実施や肺生検による UIP の確認をしないで臨床的な診断を拠りどころにしているため限界がある．したがって，これらのデータは注意して検討しなければならない．

### 感染性因子

多数のウイルスが IPF の病因として挙げられてきたが，ウイルスが原因という明白な証拠はない<sup>31,32</sup>．Vergnon らは Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染と IPF とに関係があることを突きとめた<sup>33</sup>．EBV ウイルスカプシド抗原も免疫蛍光染色により肺組織に証明された<sup>34</sup>．IPF 患者では，EBV<sup>33-35</sup>，インフルエンザ<sup>36-39</sup>，サイトメガロウイルス (CMV)<sup>40</sup>，C 型肝炎<sup>41-43</sup>の感染率が高めであることも報告されてきた．IPF 患者での C 型肝炎感染率の上昇は，他の感染症ほどではない<sup>43</sup>．パラインフルエンザウイルス 1 型 (センダイウイルス)<sup>31</sup>，ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1)<sup>44</sup>，麻疹ウイルス<sup>45</sup>，パラインフルエンザウイルス 3 型<sup>46</sup>，ヘルペスウイルス 6 型<sup>47</sup>，マイコプラズマ<sup>48</sup>，レジオネラ病<sup>49</sup>も，IPF の原因に関与しているとされてきた．しかし，こういう報告は主に非特異的な肺の線維化の証拠を示したもので，こういう余病がどの程度 IPF に似ているかは不明である．

### IPF の遺伝的素因

遺伝的因子は IPF 発症リスクに影響することがある<sup>50-54</sup>が，特定の遺伝標識は確認されていない<sup>55</sup>．IPF の家族性発症の報告は，遺伝的因子の関与があると強く納得させられる証拠となる．家族性 IPF (FPF) は，組織学的に確認された IPF の臨床像を 2 人以上の血のつながった主要家族 (親，子，兄弟) が発症することと定義されている<sup>55,56</sup>．明らかに呼吸器症状を示す家族メン

バーの病歴を再検討すると、実際にはもっと多くの家族が家族性肺線維症や他の遺伝性ILDを起こしていることが明らかである。家族性IPFはおそらく、さまざまな浸透度で常染色体性優性形質として継承される<sup>54)</sup>。男性にも女性にも同様に継承される。ヒト白血球抗原(HLA)との明らかな関連はない<sup>53, 57)-59)</sup>。第14染色体上の $\alpha 1$ -アンチトリプシン抑制(Pi)対立遺伝子とIPFとの関係を報告した研究者もいる<sup>60)-62)</sup>。

### IPF 診断へのアプローチ

ILDの鑑別診断は広範囲で、急性経過や慢性経過という異なるグループを含んでいる。ILDの鑑別診断について記載し、ILD患者の検討に役立つ診断アルゴリズムについて記載した概説は多数ある<sup>3)</sup>。びまん性肺疾患患者の診断は、まず詳細で広範な病歴の調査から始めなければならない。この病歴には、全身性疾患を示唆する症状や徴候、職業曝露や環境曝露、薬物投与、家族の病歴の概要が含まれるべきである。

#### 既往歴と身体検査

適切な治療を施すには正確な診断が不可欠だが、ILD評価における重要な診断方法が詳細な臨床評価にあることを医師は認識しておかなければならない。来院時の患者の年齢も有用な手がかりとなる。例えば、IPFは一般に50歳以上の患者で発生するほぼ完全な成人病であり、サルコイドーシスは若成人や中年によくみられる疾患だが高齢患者に発生することもあり、肺ヒスチオサイトーシスXは一般に若い喫煙者で発生し、呼吸細気管支炎関連性間質性肺疾患(RBILD)は年齢層に関係なく主としてヘビースモーカーで発生し、リンパ管筋腫症(LAM)は主に閉経前の女性で発生するまれな疾患である。

IPFは一般にいつの間にか発生し、喀痰を伴わない咳や呼吸困難を徐々に発症する。たいてい呼吸困難が最も顕著で消耗させる症状である。この症状は一般に進行性で、たいていの患者が来院する6カ月以上前から症状を示していたと報告されている。患者は鎮咳薬ではおさまりにくい発作性乾性咳を訴えることもある。

身体検査の胸部聴診では、患者の80%以上でクラックルが聴取される。これは質的には典型的な「乾性」の吸気終末の「ベルクロ」ラ音で、肺底部で最もよく聴取される。疾患が進行するにつれて、ラ音が聞かれる領域は肺の上方へと広がっていく。患者の25~50%で太鼓ばち指が認められる<sup>11, 75)</sup>。チアノーゼ、肺性心、第2音肺動脈成分の増強、右心室の拡張、末梢性浮腫が疾患の後期にみられることがある<sup>11, 20)</sup>。

肺以外の症状はみられないが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。発熱はめったにみられないの

で、発熱している場合は他の診断が示唆される。膠原病を示唆するような症状や徴候(関節痛や腫脹、筋骨格痛、衰弱、疲労、発熱、光線過敏、レイノー現象、胸膜炎、ドライアイ、口内乾燥)を、慎重に聞き出すべきである。

#### 臨床検査と血清検査

IPFが疑われる患者では、ルーチンの臨床検査はびまん性肺疾患の他の原因を「除外」するのに役立つ以外、ほとんど役に立たない。慢性低酸素症がよくみられるにもかかわらず、赤血球増多症はまれにしかみられない。赤血球沈降速度の上昇および高 $\gamma$ -グロブリン血症がみられるが、診断を確定できる所見ではない。乳酸脱水素酵素(LDH)の上昇がみられるが、肺疾患(例;肺胞蛋白症、特発性肺線維症)ではよく認められる非特異的所見である。アンギオテンシン変換酵素(ACE)濃度の上昇、あるいは有機抗原に対する抗体や抗好中球細胞質抗体の存在は、診断確定できる所見ではないが、他の診断を示唆するのに役立つ。

IPF患者の10~20%で循環血中に抗核抗体(ANA)やリウマチ因子がみられるが、抗体価が高いのはまれである。高い抗体価( $>1:160$ )は膠原病を意味すると思われる<sup>63)-70)</sup>。こういう患者がIPFの臨床像を呈することはめったにないことで、後に明白な膠原病を発症する。こういう症例では、疾患がこれまで診断されてなかった膠原病(例;「リウマチ肺」という基礎疾患によるもの)であり、IPFという病名を使い続けることはできない。こういうさまざまな検査結果は、肺線維症の拡がりや活動性とは相関していないため、治療効果を予測することもできない<sup>20)</sup>。

肺性高血圧や心疾患を併発していない限り、一般に心電図検査で異常はみられない。

#### 胸部X線検査

事実上、IPF患者すべてで初診時の胸部X線検査に異常がみられる<sup>11)</sup>。発症前数年間の胸部X線写真をさかのぼって調べると、実は肺底部に網状陰影がみられることが多い。こういう無症候性異常の患者では、生理学的検査や高解像CTスキャンによる検査でIPFの早期発見、早期治療が可能となる。逆に、胸部X線像が正常でも、肺生検でUIPの組織所見がみられないとは言えない<sup>71, 72)</sup>。しかし、HRCTスキャンなら胸部X線像が正常な症例でもたいてい疾患の徴候がわかるようである。

肺底部で特に顕著な末梢部網状陰影は、IPF患者の胸部X線像の特徴的所見である<sup>73)</sup>。こういう陰影は一般に両側性で、左右対称的なことが多く、よく肺容量の減少を伴う。IPF患者の胸部X線像で融合性肺胞陰影がみられるのはめずらしく、みられた場合は、DIPやBOOPなどの他の診断が示唆される<sup>73, 74)</sup>。肺気腫とIPFが合併している患者では肺容量が正常かあるいは増加し、上葉

の血流が減少（すなわち，明らかな血管影減少）を起こすことがある．肺底部網状陰影の鑑別診断としては，石綿肺，膠原病（強皮症やリウマチ性関節炎など）などが挙げられる．IPFの「確定」診断を胸部X線像に基づいて下す場合「不確か」あるいは「可能性の低い」IPF診断と比べて，症例の48%<sup>75)</sup>～87%<sup>76)77)</sup>で診断的中している．胸膜病変やリンパ節腫張のX線像はIPF患者では一般にみられない．

IPFが無症状の経過をたどれるときには，追跡胸部X線検査の臨床上的有用性と最適な実施時期はわかりにくい．臨床状態の悪化がみられる場合は，X線検査を実施して疾患の進行を評価したり，重感染や悪性腫瘍を確認したりしなければならない．肺陰影の程度は，国際労働機関（ILO）の改訂塵肺基準を用いて視覚的に定量される<sup>78)</sup>．しかし，この方法には時間がかかり，臨床的な有用性も証明されていない<sup>79)</sup>．

### 高解像CTスキャン

高解像CT（HRCT）スキャンによりIPF患者の診断検査は変化してきた<sup>72)80)81)</sup>．空間分解能を最大限にする改良アルゴリズムとともに高解像CT法を用いると，厚さ1～2mmのスライスで肺実質を詳細に検査することができる．HRCTはIPFの早期診断を可能にし，CT像で可能性のある鑑別診断を絞るのに役立つ，併発した肺気腫がどの程度か確認できる<sup>72)82)83)</sup>．臨床像やX線像がはっきりしない場合，HRCTでIPF診断の信頼性も高まる．

IPFのX線像：IPFの一般的HRCT像は，斑状の主に末梢部胸膜下両肺底部の網状変化である．さまざまな程度のすりガラス陰影もみられることがあるが，たいてい軽度である．異常が重度な部位では，牽引性気管支拡張症や細気管支拡張症，胸膜の蜂巣状変化が認められることが多い．

HRCT診断の正確性：CTスキャンによるIPF診断の正確性を検討した試験より，胸部X線よりもCTの方が診断能力が高いことがわかった．熟練した観察者によるHRCTでのUIPという確定診断の正確度は約90%と思われる<sup>75)～77)84)</sup>．ただし，HRCTによりIPFの確定診断が実施された患者は，組織学的にUIPと確認された患者のわずか3分の2にすぎないので<sup>85)</sup>，CT診断にだけたよるとUIPの1/3を誤診する可能性がある．また，経験の少ない観察者は熟練した観察者よりもかなり正確性が低い<sup>75)</sup>．

HRCT像の鑑別診断：石綿症患者で実質性線維帯と胸膜斑がみられることを除いては，膠原病（特に強皮症とリウマチ性関節炎）<sup>86)87)</sup>と石綿症<sup>88)～91)</sup>のCT像は，一般にIPFと似ている．亜急性あるいは慢性過敏性肺炎患者でも，同様の網状陰影や蜂巣状変化がみられるが，

IPFのような両肺底部主体ではないことが多い<sup>84)</sup>．IPFのCT像は，サルコイドーシス<sup>92)</sup>や特発性BOOP<sup>77)</sup>とも類似している．

CTで肺に広範な（肺の30%以上）すりガラス状陰影がみられる場合は，IPFではなく別の疾患，特に剥離型間質性肺炎（DIP）を疑うべきである<sup>93)</sup>．呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患（RBILD）<sup>94)</sup>や過敏性肺炎<sup>84)95)</sup>，特発性BOOP<sup>77)</sup>，非特異型間質性肺炎（NSIP）<sup>96)</sup>の患者で，肺底部や末梢部主体ではない同様のすりガラス状陰影がみられる．主に肺の中葉と上葉に小葉中心性粒状影がみられ，蜂巣状変化がみられない場合は，IPFよりも過敏性肺炎が本命と予想される<sup>84)</sup>．最も大切なことはCT像はすべての臨床検査結果と合わせて解釈しなければならないことである．

疾患活動性の検討におけるHRCTの役割：HRCTはIPFの「活動性」を検討する手段として推薦されてきた<sup>97)</sup>．すりガラス状陰影（別称，淡い肺野濃度の上昇）というCT所見は，肺陰影の均一なびまん性増強に相当する．この所見が網状のライン，気管支や細気管支の拡張（気管支拡張症や細気管支拡張症）とともにみられる場合は，例外なく肺線維症とわかる．IPF以外の疾患でみられる孤立性すりガラス状陰影は一般に，肺泡中隔や肺胞腔の炎症性細胞（すなわち，胞隔炎）によるものである<sup>98)</sup>．

一部のIPF患者のHRCTでみられるすりガラス状陰影は，胞隔炎が原因のこともある<sup>97)</sup>が，肺泡中隔の斑状線維性肥厚，および肺胞腔内肉芽組織が主因である<sup>99)</sup>．すりガラス状の透過性減弱がステロイド治療後の生理的改善の予兆だと示唆する研究もある<sup>81)</sup>．組織学的にDIPと認められた患者のCTでみられるすりガラス状陰影は，治療すればたいていみられなくなるが，組織学的にUIPと認められた患者の場合はそう簡単には回復しないだろう<sup>100)</sup>．経過観察によると，すりガラス状陰影のみられる部分は網状陰影や蜂巣状陰影へと進行することがある<sup>79)</sup>．網状陰影あるいは蜂巣状陰影が主体の患者は通常，治療しても悪化する<sup>81)100)～103)</sup>．CTによる肺線維症の程度の把握は，生存を予測するための重要な因子である<sup>103)</sup>．

疾患の程度を検討するうえでのHRCTの役割：CTは疾患の程度の定量にさかんに使用されるようになってきた．CTによる疾患の程度の主観的半定量的評価は，観察者によってかなり差がある．この半定量的評価は，生理学的障害の徴候と相関する<sup>104)105)</sup>．ある研究によると，総合的な肺傷害の程度およびHRCTスキャンのすりガラス像の程度は，最大運動時の努力性肺活量（FVC）と動脈血酸素分圧とだけ中程度に相関している<sup>103)</sup>．CTのデジタルデータから取り出した指標を使用すること

で、疾患の程度をもっと客観的に評価することができる<sup>106)</sup>。

初期または軽度な浸潤性肺疾患の発見という点では、胸部X線検査よりもHRCTの方が明らかに感度が高い<sup>107)</sup>。しかし、IPFを含むいかなる肺疾患も、初期には実質性浸潤の程度が軽すぎるのでCTでもまったく異常がとらえられない<sup>72)</sup>。実際、過敏性肺炎<sup>107)</sup>、サルコイドーシス<sup>108)</sup>、石綿肺<sup>109)</sup>、IPF<sup>72)</sup>とバイオプシーで確認された患者がHRCTでは正常なこともあるということがわかってきた。こういう例は非常にまれではあるが、ゼロではないので、HRCTが正常でも浸潤性肺疾患を除外することはできない。

### 他の画像診断法

肺の磁化率は極度に不均一なので、肺実質への磁気共鳴イメージング(MRI)の適用は阻まれてきた。そのうち、この方法は肺の炎症と肺線維症とを鑑別する有用な手段となるだろう<sup>110)</sup>。ガリウム・イメージングのIPF評価における価値はまったく証明されていない。肺の血管透過性が上昇していると、親水性の<sup>99m</sup>Tc-DTPA含有エアロゾルの消失速度が速くなるので、肺の炎症の指標となるだろう<sup>111)-113)</sup>。しかし、このエアロゾルの臨床上の役割は立証されていない。

### 肺機能検査

肺機能検査の典型的所見は、体幹プレチスモグラフィにより拘束性障害(肺活量[VC]と全肺容量[TLC]の減少)が認められる<sup>114)</sup>。気道疾患を合併しないかぎり、等肺気量性流量がよく維持されている。ヘモグロビン補正した肺CO拡散能(DLCO)は低下することが多く、DLCOの低下は肺容量の異常よりも先にみられるだろう。安静時動脈血ガスは正常か、あるいは低酸素血症(換気や血流の不均衡に起因)および呼吸性アルカローシスが明らかである。こういう異常は運動によって誘発されたり、悪化したりする。

肺容量: IPF患者の肺容量(TLC, 機能的残気量[FRC], 残気量[RV])は、必ず疾患経過のどこかで低下している。慢性閉塞性肺疾患を合併した患者では、肺容量が早くから正常化する患者が多い。喫煙IPF患者の肺容量は、喫煙経験のないIPF患者よりも大きい<sup>115)</sup>。

圧容研究ではたいてい、右下方にシフトした曲線が得られる。この曲線は、コンプライアンスの低下した硬化した肺に該当する。一般に疾患の進行に伴って、肺コンプライアンスは低下して肺容量が減少する<sup>116)-122)</sup>。喫煙者の圧容曲線は左上方にシフトし、あらゆる肺容量での肺内外圧差が非喫煙IPF患者よりも有意に低い。その結果、喫煙IPF患者の肺弾性収縮率は、非喫煙患者のIPFより低い<sup>115)</sup>。

気道力学: IPF患者では嚙呼吸がみられることが多

い。呼吸は疾患の進行に伴ってもっと早く浅くなり、呼吸の負荷が増加する<sup>123)124)</sup>。過換気を示す明らかな科学的根拠はみられていないので、この嚙呼吸は、肺弾性負荷の上昇や迷走神経メカニズムによる機械的反射の変化に起因すると思われる<sup>125)-132)</sup>。呼気流量、1秒量(FEV<sub>1</sub>)、努力性肺活量(FVC)は、肺容量の減少によってたいいてい低下するが、IPFでは1秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC比)は変わらないか上昇する。しかし、IPF患者でみられる静的肺コンプライアンスが上昇するため、肺容量の割に流量が上昇していることが多い。IPFを始めとするさまざまな間質性肺疾患患者で、末梢気道病変に該当する機能のおよび病的変化が報告されてきた<sup>116)118)133)134)</sup>。しかし、慢性気道閉塞はもっぱら喫煙IPF患者で報告されてきた<sup>123)124)135)</sup>。

安静時と運動時のガス交換: DLco(ヘモグロビン濃度補正)は低下する。これは、実際には肺容量減少に先だってみられるだろう。DLcoの低下は、おそらく肺毛細管容積の制限および換気や血流異常の両者が原因と考えられる。安静時動脈血ガスは初期には正常か、軽度の低酸素血症と呼吸性アルカローシスがみられる。安静時低酸素血症の主因は、換気と血流の不均衡によるもので、当初疑われていたような酸素拡散障害でも解剖学的シャントによるものでもない。運動すると、肺泡気-動脈血酸素分圧較差(AaPO<sub>2</sub>)が上昇し、動脈性酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)および動脈性酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)が低下する。運動中は酸素拡散の部分障害によって、20~30%の運動性AaPO<sub>2</sub>上昇が起こることがある。安静時に認められる異常から、運動時にみられる異常の程度を正確に予測することはできないということが重要である。たとえこういう異常が酸素飽和度測定によって評価されても、動脈血ガス測定で得られるほどの劇的あるいは重大な変化は、この方法では得られないことが証明されてきた。したがって、酸素輸送の異常を検出するには、正式な心肺運動検査の方が安静時生理学的検査よりも感度が高い。また、運動時ガス交換が臨床経過モニタリングの感度の高い指標だということが証明された<sup>122)</sup>。

IPF患者では運動時には主に呼吸数が増加して、分時換気が上昇する。この上昇メカニズムは正常な人とは違う。正常人では、軽い運動時の換気増加は、呼吸数の増加ではなくV<sub>T</sub>の上昇で賄われる。したがって、IPF患者では運動中に分時換気の上昇が起こる。これは、死腔(V<sub>D</sub>)換気の上昇の程度に起因している。同様に、V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>比は安静時に上昇し、運動時に上昇維持か、低下する。時折、硬皮症など、顕著な肺血管成分を含む間質性肺疾患で、V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>比が上昇することがある。IPF患者では、V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>比の上昇がみられたら、肺血管性疾患、特に慢性肺塞栓症、あるいは肺気腫の合併を疑うべきで

ある。

肺の血流力学：初期 IPF 患者で安静時に肺高血圧がみられることはまれである。しかし、IPF の初期には運動時の肺高血圧がよくみられる。VC が予測値の 50% 未満、あるいは DLco が予測値の 45% 未満に低下したとき、安静時肺性高血圧の発症が予想される<sup>136)</sup>。肺線維症の進行期では、聴診で肺高血圧に該当する所見が認められる。安静時の平均肺動脈圧は 23~28 mmHg で、40 mmHg を超えることはめったにない。安静時平均肺動脈圧が 30 mmHg を超えている場合は、予後不良である。

IPF 患者で肺高血圧が発生する正確なメカニズムは不明である。IPF では、肺動脈入圧は正常なままで、遅発型の後遺症として肺性心が起こる。安静時、運動時の酸素補給により肺の血行力学が改善され、運動能力と予後が改善されることが証明されている。しかし、間質性肺疾患の肺性高血圧治療について血管拡張療法が有効かどうかについてのデータはほとんどない。

睡眠障害：IPF 患者、特に日中の SaO<sub>2</sub> が 90% 未満、あるいは睡眠時にいびきをかく患者では、睡眠障害が起こっていることが示唆されてきた。こういう患者では、レム（急速眼球運動、REM）睡眠が減少し、睡眠が浅くとぎれとぎれとなり、レム睡眠中に低酸素血症がみられることがわかった。閉塞性または真性睡眠時無呼吸や呼吸パターンの変化が認められなくても、重度な低酸素血症が発生した。起きているときに頻呼吸を起こしている患者は、睡眠中も頻呼吸を維持する。睡眠中も頻呼吸が続くことより、速迫で浅い呼吸を起こす反射が睡眠中でも同様に活発なことが示唆された。したがって、決定的な試験はないが、睡眠障害の確認と矯正、および睡眠中の酸素補給が推奨される。とりわけ肺高血圧と肺性心を併発した IPF 患者では、こういう手段が患者の罹患率を低下させて生存率を上昇させるからである<sup>137)138)</sup>。

### 気管支肺胞の洗浄

気管支肺胞洗浄 (BAL) は、IPF で炎症反応の中心的な役割を果たす細胞を解明するうえで極めて有用である<sup>139)140)</sup>。多形核白血球 (PMN)、好中球産生物、好酸球、好酸球産生物、活性化肺胞マクロファージ、肺胞マクロファージ産生物、サイトカイン、線維芽細胞の成長因子、および免疫複合体の増加が IPF 患者の BAL 中に認められる。

その検索手段としての善し悪しにかかわらず、IPF における BAL の診断上の有用性には限界がある。BAL は、他の疾患の特徴的な病像（例えば、悪性腫瘍、感染、好酸球性肺炎、ヒスチオサイトーシス X）を明らかにするために適切な検査を行うと、さまざまな他の特定診断に至る可能性がある。さらに、確認された炎症細胞のパターンが、線維化を伴う間質性肺炎に対する鑑別診断のしほ

り込みに役立つかもしれないが、IPF の診断には役立つしない。

好中球の増加（レベル > 5%）は 70~90% の患者に見られ、好酸球の増加（レベル > 5%）は 40~60% の患者に見られ、リンパ球の増加を伴っている例も 10~20% の患者に見られている<sup>21)</sup>。しかしながら、これらの所見は、IPF 以外の非常にさまざまな肺の線維化状態でも観察される。リンパ球単独の増加は IPF ではまれであり（< 10% の患者）、それが存在する場合は、別の疾患（例えば、肉芽腫性感染疾患、サルコイドーシス、過敏性肺炎、特発性閉塞性細気管支炎・器質化型肺炎 [BOOP]、非特異型間質性肺炎 [NSIP]、またはリンパ球性間質性肺炎 [LIP]）を除外するべきである。

その限界に留意すると、びまん性肺疾患の評価のために BAL は有用である。BAL 液中に好中球増加が見られる場合、潜在的な線維化過程（IPF、リウマチ性疾患の線維化肺炎、石綿症、または線維症性サルコイドーシス）が存在する可能性が高まる。BAL 液中のリンパ球の増加は、NSIP、肉芽腫性疾患、または薬剤誘発性肺疾患を強く示唆している。さらに、BAL は多数の鑑別診断、例えば、悪性腫瘍、感染症、好酸球性肺炎、ヒスチオサイトーシス X（CD1 免疫染色を用いて）、または職業上の粉塵曝露を示すことがある。

IPF を調査する、あるいは経過観察において BAL の有用性には限界がある。BAL 液中の好中球または好酸球（または双方）の比率の増加は、すべてではないが、いくつかの研究において、予後の悪化と関連している<sup>12)</sup>。BAL 液中のリンパ球増加は、IPF 患者の 20% 未満に見られるが、細胞性組織所見は強く、蜂巣状化は弱く、コルチコステロイド療法に対する敏感さと強く関連している<sup>14)</sup>。しかしながら、これらの関連は、個々の患者において一貫性がないために、信頼性の高い予後のガイドとして BAL を使用することができない。その費用や侵襲性の面で優れていても、BAL のために行う気管支鏡検査を、IPF 患者の臨床管理において正当化することはできない。初期の診断評価の一部として BAL の実施時に得られた細胞プロフィールは、予後判定に役立つ可能性があるが、BAL 分析に関する特定の専門知識を有する研究室や、適切な正常値および範囲が確立されている施設でのみ言えることである<sup>14)139)141)~148)</sup>。

### 肺生検

通常型間質性肺炎 (UIP) は、IPF 患者を同定する病理組織学的パターンである。外科的肺生検（開胸術、あるいはビデオ装置を取り付けた胸腔鏡検査法 [VATS] がより望ましい）により、UIP を他のタイプの特発性間質性肺炎と区別するために、また、病因が未知の ILD という設定で同定された IPF によく似た他の経過を排

除するために、最良の組織試料が提供される。剝離型間質性肺炎 (DIP), 間質性肺炎と関連のある呼吸性細気管支炎 (RBILD), 非特異型間質性肺炎 (NSIP), リンパ球性間質性肺炎 (LIP), 急性間質性肺炎 (AIP), および BOOP の組織病理学的に別のパターンを示し, IPF 患者の所見とは異なっている。したがって, 外科的肺生検は, IPF が推測され, 手術の禁忌ではない患者に推奨される。この推奨は, IPF に典型的ではない臨床的または放射線医学的特徴を有するすべての患者に対しても重要である。IPF の典型的ではない臨床的, X 線所見, または生理学的所見が見られた時には, UIP 以外の組織病理学的パターンが観察される傾向が強く, その結果, 異なる予後を伴う経過を定義したり, あるいは代わりの管理方法を選択することが多い。外科的肺生検に関連する潜在的なリスクと経費は, 臨床診断の正確さ, さらに治療可能なタイプのILDを同定する可能性, および治療の効力に対し, バランスをとる必要がある<sup>149)</sup>。外科的肺生検の潜在的な利益を, 外科的合併症 (例えば, 年齢 > 70 歳, 極端な肥満, 同時に生じている心臓疾患, 肺機能の極端な障害) に対するリスクが上まわることがある。ビデオ装置を取り付けた胸腔鏡検査による (VATS) 肺生検は好んで使用される技術であるが, その理由は, この生検が合併症や胸腔ドレナージ留置期間を延長させないことと, 開胸肺生検と比べ入院期間が短いことによる<sup>150)-152)</sup>。

多数の臨床医が信用している経気管支肺生検 (TBB) は, IPF とよく似ているいくつかの経過の診断に有用であるかもしれない<sup>3)153)</sup>。明らかに, 経気管支生検は UIP の診断に役立たない<sup>101)107)</sup>。TBB は多数の症例で異常を示すが, UIP を確認するものではない。また, 試料サイズが小さい (2~5 mm) ために, TBB は線維症または炎症の程度の評価に使用すべきではない。TBB は, 正しい臨床設定における, または特殊な組織病理学的方法もしくは染色法を使用して, 他の特異的診断, 例えば, 悪性腫瘍, 感染, サルコイドーシス, 過敏性肺炎, 閉塞性細気管支炎・器質化肺炎, 好酸球性肺炎, または原因不明ヒスチオサイトーシスを同定することにより UIP を排除する可能性がある。

開胸または VATS による外科的肺生検は, 少数の慢性ILD患者に対してしか実施されておらず, 肺生検に関する所見が提案された治療計画を変更させるという悲観論を反映しているように思われる<sup>150)</sup>。英国における200名のIPF患者を対象にした総説により, 経気管支または開胸肺生検が, それぞれ, 患者の33%, 7.5% にしか実施されていないことが示された。すなわち, IPF の診断は, たいていの症例で臨床的根拠に基づいて行われた<sup>153)</sup>。合衆国や他の諸国では, IPF の診断を下すために

臨床的および放射線医学的な方法が使用されることが多い<sup>154)155)</sup>。IPF と推定されている患者について記述しているほとんどの臨床記録を調査しても, 開胸または VATS による肺生検は少数の患者に対して実施されているにすぎず, また, これらの報告の多くに, 結合組織疾患を有する患者またはILDの発現と関連していることが知られている。職業上の粉塵曝露が含まれていた<sup>7)8)11)12)15)21)22)24)30)44)153)154)156)-164)</sup>。上述したように, ほとんどの研究において, 熟達した読影者でも, 組織学的に証明された UIP 患者の約 2/3 にしか UIP の確信的な CT 診断を下すことができない<sup>85)</sup>。したがって, UIP の症例の 1/3 が CT 診断だけに依存すると見落とされていることになる。

組織病理学的評価: IPF における全体的な形態学的所見の範囲は, 初期の症例に見られる正常な様相から, 疾患経過の後期段階に見られる広汎な蜂巢肺までである。疾患の分布は通常不均一であるが, 下葉で顕著に現れる。線維症は胸膜下, 末梢性, および隔壁近傍に観察されることが多い。軽度に影響を受けた領域または正常な肺実質の領域でさえ, 広範囲の線維症および蜂巢肺がいたるところに散在している可能性がある。

通常型間質性肺炎 (UIP) は IPF の診断に欠かせない病理学的所見である。組織学的証明および最も重要な診断の基準は, 正常な肺, 間質性炎症, 線維症, および蜂巢状化が低倍率で不均一分布する様相である。これらの組織学的変化は末梢胸膜直下の肺実質に最も大きな影響を与える。間質性炎症は通常, 斑状に分布し, 2型肺胞上皮細胞の過形成および, リンパ球と形質細胞の胞隔への浸潤からなる。線維症領域は主に高密度のコラーゲンから構成されているが, 増殖中の線維芽細胞の集の散在 (いわゆる「fibrotic foci」) は矛盾しない所見である。蜂巢状化が生じている領域は, 頻りに細気管支上皮細胞により裏打ちされ, ムチンで満たされた嚢胞性線維症性の気腔から構成されている。平滑筋の増殖が通常, 線維症と蜂巢肺の領域で観察される。疾患の進行期に生検を受けた患者は, UIP と広汎な肺胞傷害の双方を示すことがある。

UIP に対する治療の反応性または予後と一致した関係を反映する単一の組織所見は存在しない。数人の研究者は, 肺胞中隔の炎症の程度とステロイドに対する敏感さとの間に弱い正の相関と, 線維症の程度とステロイド療法に対する反応性との間に負の相関を示している。これらの研究が, 彼らの分析内に, DIP, RBILD または NSIP の症例を含んでいたかどうかははっきりしていない。

UIP の病理学的鑑別診断には, 以下のものが含まれている<sup>165)166)</sup>:

1. 剝離型間質性肺炎 (DIP)<sup>93)100)167)168)</sup>: DIP はまれな

疾患である（発生率，＜全ILDの3％）．それは40歳代または50歳代の喫煙者に多い．たいていの患者は，呼吸困難や咳を特徴とする亜急性（週から月）症状を伴っている．胸部X線写真では，IPFと比べ，重症度の低いことが示され，また，症例の20％までが正常を示す可能性がある．胸部X線写真やHRCTスキャンパターンからは，肺の中および下層における広汎なすりガラス様濃度上昇として示される．肺機能試験からは，DLcoの低下と血液ガス分析上での低酸素血症を伴う限定的なパターンが示されている．肺生検は，一様で広汎に，肺胞内マクロファージ蓄積が示されている．マクロファージの蓄積は，呼吸細気管支の周辺で顕著なことがある．しかしながら，それは肺実質中に広汎に広がっていく．肺胞壁の軽度または中度の肥厚のみを伴う線維症はほとんど存在しない．UIPとは異なり，肺構造物の再構築を誘発する瘢痕を残す線維症は存在しない．線維芽細胞の病巣は存在しないか，あるいは目立たず，存在している線維性結合組織は，同年齢で出現するものである．間質性炎症は通常，範囲と程度が軽度で，リンパ球と少数の形質細胞から構成されている．DIPの臨床的認識は，その経過がIPFよりも良好な予後と関連していて，10年後の総合的生存率がほぼ70％であることから重要である．

2. 呼吸細気管支炎に関連する間質性肺疾患 (RBILD)<sup>94,169-171</sup> : DIPと同様，RBILDは現在喫煙者あるいは喫煙歴のある者に見られる臨床的症候群である．その臨床像は他のILD患者のものと類似する．つまり，運動後の咳および息切れ，胸部検査時の捻髪音である．広汎な，細網状，または小結節性間質性濃度上昇が通常，正常に見える肺容量を有する胸部X線写真上に見られる．HRCTスキャンからは，不明瞭な混濁所見が示されることが多い．閉塞性パターンと拘束性パターンの混在が，肺機能検査上でよく見られる．RV単独の増加が観察される可能性がある．動脈血中ガス分析は，軽度の低酸素血症を示す．肺生検時に，RBILDは，呼吸細気管支管腔内の褐色マクロファージの存在により確認される．その変化は，低倍率で斑状に，細気管支に中心をもつ分布を示している．呼吸細気管支，肺胞洞，および細気管支周囲の肺胞腔には，リンパ球と組織球が斑状に粘膜下および細気管支周囲に浸潤し，これらの灰色がかった褐色マクロファージの集簇がみられる．細気管支周囲の線維症も見られ，隣接する肺胞隔壁まで拡大するが，それらは2型細胞の過形成と球形細胞の細気管支型の気道上皮により裏打ちされている．肺胞中隔の肥厚，上皮細胞の過形成，および褐色の管腔内マクロファージの組み合わせは，DIPの様相と類似している．呼吸細気管支炎の臨床経過と予後はわかっていないが，IPFよりも確

実に良好であると思われる．喫煙の停止はこれらの病変の消退にとって重要である．

3. 非特異型間質性肺炎 (NSIP)<sup>96,172,173</sup> : NSIPは，すでに確立されたILDの組織学的パターンに合致しない組織学的様相とされる．臨床像はIPFと類似している．咳と呼吸困難が数カ月から数年にわたって存在する．胸部X線撮影による所見からは，主に肺底部に網状の混濁が示される．両側性の斑状の混濁も観察される．HRCTからは，両側に対称的なすりガラス状の濃度上昇または両側性の気腔の濃度上昇が示される．病理学的に分類しがたい，慢性間質性肺炎に当てはめるために「UIP」を使用しないことが極めて重要である<sup>172</sup>．NSIPの主な組織学的特徴は，他の間質性肺炎で見られる不均一性とは異なり，炎症または線維症のどちらかの時相が均一である．その変化は時相が均一で，その経過は，影響を受けていない肺の領域とともにマダラ状である可能性がある．蜂巣肺の領域はまれである．UIP患者とは異なり，大多数のNSIP患者の予後は良好で，ほとんどの患者がコルチコステロイドによる治療後に改善を示している．NSIPのほとんどの症例の病因はわかっておらず，他の経過とは関連していない．しかしながら，他に潜在的な特徴として，不明確な膠原病，薬剤誘発性ILD，または慢性過敏性肺炎を有しているように思われる．5年間で15～20％という死亡率が予測されている．

4. 急性間質性肺炎 (ハマン-リッチ症候群)<sup>74,176</sup> : 通常，急性間質性肺炎 (AIP)は，それまで健康な個人に急性に (症状の発現から数日ないし数週間) 現れるまれな劇症型の肺傷害である．その臨床徴候および症状は，発熱，咳，息切れであることが非常に多い．日常的な検査は非特異的なもので，一般に役立たない．広汎性，両側性の，肺胞腔の透過圧低下が胸部X線写真上で観察される．CTスキャンからは，すりガラス様の透過性減弱が両側性，斑状で，対称的な領域が示される．両側に肺胞腔内の濃度上昇が存在することもある．顕著な胸膜下の分布も見られることがある．これらのX線写真上の所見は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)で見られるものと類似している．ほとんどの患者は，中等度から重度の低酸素血症をもち，呼吸不全を発現する．AIPの診断は，特発性ARDSの症候群の存在と器質化した広汎な肺胞損傷 (DAD) という病理学的確証を必要とする．AIP患者の肺生検は，DADの滲出，増殖，および/あるいは線維期のものが組織学的特徴である．さらに，異なる組織の中でさまざまな重症度の所見が見られることもあるが，典型的には広汎な影響が示される．滲出期では，水腫，硝子膜，間質性の急性炎症が示される．進行すると2型肺胞上皮細胞の過形成が顕著である．肺胞上皮細胞は細胞学的異型性を示すことがある．荒い器質化

を伴った線維化が胞隔内にしばしば見られるが、気腔内にも見られることがあり、これは症例の1/3以上に見られる特徴であるかもしれない。結合組織の変化はほぼ同じ年齢で現れている。患者が生存していく場合、肺は正常化する可能性がある。肺はまた、最終的に蜂巣肺に進行する可能性がある。AIPの死亡率は高く(>60%)、大部分の患者が発症から6カ月以内に死亡する。主要な治療は対症療法である。

5. 特発性閉塞性細気管支炎・器質化肺炎型間質性肺炎(特発性BOOP)<sup>73)77)~183)</sup>: 特発性BOOPは病因がわかっていない臨床病理学的症候群である。疾患は通常50歳代から60歳代に発症し、男女差はない。患者の3/4は症状が現れるまでの期間は2カ月未満である。インフルエンザ様症状は、咳、発熱、倦怠感、疲労、体重減少を特徴とするが、2/5の患者に特発性BOOP発症の可能性がある。吸息時の捻髪音が胸部所見で認められることが多い。通常の検査所見は非特異的である。肺機能は通常、異常で、拘束性障害が最も一般的である。安静時および運動時の動脈の低酸素血症が一般的な特徴である。X線撮影像は特徴的なものである。肺容量が正常に保たれ、両側性のびまん性肺野濃度の上昇が、特発性BOOP患者のX線写真の特徴である。末梢性分布の肺野濃度上昇は、慢性好酸球性肺炎の「実質的には疾病特有な症候」であると考えられたものと似ているが、特発性BOOPでも観察される。まれに、肺胞腔濃度上昇は片側性の場合もある。再発性で移動性の肺野濃度上昇がしばしば見られる。不規則な線上影もしくは小結節性間質性浸潤影または蜂巣肺は発症時にはほとんど見られない。肺のHRCT所見は、斑状の気腔濃度上昇、すりガラス状濃度上昇、小結節状混濁、気管支壁の肥厚および拡張が示される。これらの斑状濃度上昇は、肺の末梢部でさらに高頻度で、また、肺の下部に生じることが多い。CT所見からは、胸部単純X線検査よりも、はるかに広範な情報が示される可能性がある。特発性BOOPの特徴的な組織病理学的病変には、周囲の肺胞内の慢性炎症と関連する小気道(増殖性細気管支炎)および肺胞腔内の肉芽組織の過剰増殖がみられる。他にいくつかの重要な特徴が存在する。最近の均質な時相の病変がある；肺の構造は著しくは破壊されない；その分布は斑状で細気管支周囲にある；病変は通常、気腔内に位置している；泡沫マクロファージが肺胞腔内に共通して見られるが、おそらく、細気管支閉塞に由来する現象と思われる；肉芽組織の腔内芽(buds)は粗なコラーゲンがはまり込んでいる線維芽細胞と筋線維芽細胞から構成されているが、それはKohn孔を通して1つの肺胞から隣接する肺胞へ広がり、特徴的な「蝶型」パターンを生じるものである；細気管支損傷は肉芽組織の腔内栓子に由来し、常

に肺泡洞と肺胞腔内の栓子と関連している；蜂巣肺のような著明な線維化は診断時にはまれである；および巨細胞はあってもまれで、肉芽腫または血管炎は存在しない。コルチコステロイド療法により、患者の2/3が臨床的に回復する。

6. リンパ球性間質性肺炎(LIP)<sup>84)85)</sup>: LIPはまれな病因で生じる間質性肺疾患である。間質に広がるリンパ形質細胞の単調な浸潤の存在によりDIPおよびUIPと区別することができる。さらに、リンパ球が肺胞腔内に見られ、リンパ様凝集物がリンパ流に沿って分布している。リンパ球の凝集物もリンパ管を中心とした位置で見られる。他の組織学的特徴には、2型肺胞上皮細胞過形成、単核細胞の間質への浸潤、間質性非乾酪性肉芽腫の形成が認められる。大多数の症例は、いくつかのタイプの異常蛋白血症(単クローン性または多クローン性高ガンマグロブリン血症のいずれか)と関連しているか、あるいはシェーグレン症候群(原発性または2次性)または後天性免疫不全症候群(AIDS)と関連して見られる。胸部X線写真とHRCTは非特異的で、両側性で、下層に顕著な、肺胞性-間質性が混合した浸潤を示す。胸膜滲出または縦隔リンパ節腫脹が存在している場合、リンパ腫が存在する可能性を考慮すべきである。リンパ腫へ進行する傾向があるために、ほとんどの専門家はもはや、特発性間質性肺炎の中にLIPを含めない。

7. 肺組織球症(肺ヒスチオサイトーシスX)<sup>86)~190)</sup>: 肺のヒスチオサイトーシスXは、主に、20~40歳の間の若年成人を苦しめる、まれで、喫煙に関連するびまん性肺疾患である。臨床像には変動があり、無症候状態(約16%)から急速に進行する病態までさまざまである。発症時に最もよく見られる臨床症状は、咳、呼吸困難、胸痛、体重減少、発熱である。気胸が約25%の患者に生じ、時折、疾患の発見動機となる。咯血と尿崩症はまれな症状である。身体所見は通常正常で、日常的な検査所見は役に立たない。X線写真上の特徴は、疾患の病期により変化する。不明瞭なまたは星状の小結節(サイズ2~10mm)、網様または小結節性濃度上昇、上層の囊胞または蜂巣状化、肺容積の保存、および肋骨横隔膜角の低下の組み合わせが、ヒスチオサイトーシスXに対し高度に特異的であると思われる。小結節と壁の薄い囊胞との組み合わせを示す肺のCTスキャンは実質的に、ヒスチオサイトーシスXの診断に役立つ。生理学的に、報告された最も顕著で高頻度に生じる肺機能異常は、著しいDLcoの低下であるが、さまざまな拘束性変化、気流の制限、および運動時肺活量の減少も特徴とされている。ヒスチオサイトーシスXは、タバコの喫煙と強い関連があるために、「DIP様」またはRBのパターンと関連していることが多い。しかしながら、ヒスチオサイ

トースス X は主として、低倍率でよく見られる中央部に癆痕を残す星状小結節の存在を特徴とする間質性病変であり、多形性炎症細胞浸潤を認める。ヒスチオサイトーシス X の診断は、適当な組織標本が得られていれば、炎症性浸潤物内にある特徴的なランゲルハンス細胞を確認することが重要である。禁煙は重要な治療で、33%の被験者に臨床上的改善をもたらす。ほとんどのヒスチオサイトーシス X 患者が、持続性あるいは進行性である。呼吸不全による死亡が 10% 未満の患者に生じる。

8. 時に UIP と区別つかない間質性炎症および線維症のパターンが、石綿肺、膠原病肺、慢性過敏性肺炎、およびある種の薬剤性肺疾患患者に生じる。石綿肺の組織学的診断は、組織標本内の有害な線維（通常、鉄分を含む石綿塊の形状）の存在を証明する必要がある。膠原病肺、慢性過敏性肺炎、薬物誘発性肺疾患は、それらの臨床的、血清学的、または X 線所見により区別しうる。

9. まれに認められるパターン、すなわち、UIP, DIP, BOOP, AIP, または NSIP のどれにも分類できない病理所見が存在する。これらは通常、不適切な肺生検または終末組織像を有する病変部から採取した試料に基づく標本誤差を現している。「分類不能な」慢性間質性肺炎と呼ばれるものは、これらのケースである。外科的生検は、他の間質性肺疾患の活動性の病変を除外するためには、外科医にとって「正常な」肺と思われる部位のいくつかの領域を含んでいることが重要である。

## IPF の治療

IPF は、症候学、胸部 X 線写真上の所見、または肺活量測定のようなパラメータを使用しても、検出することが難しいと思われる、しばしば潜行性に進行する。自然緩解はない。初期の臨床研究において、IPF の臨床経過は極めて変化しやすく、平均生存年数の範囲は診断後 4~6 年であった。しかしながら、IPF のさらに明確に診断された症例の最近の臨床研究からは、生存年数ははるかに短く、これらの研究における平均生存年数の範囲は 2~4 年であることが確認されている（5 年生存の範囲、30~50%）<sup>1) 103) 163) 166) 191)</sup>。

### 治療に対する理論的根拠

IPF の治療は、炎症が損傷や線維化を誘発するという概念に基づいている<sup>1)</sup>。最初に、炎症細胞と免疫担当細胞が肺実質内に集積するという仮説が立てられている。この肺胞や間質の反応は持続するので、肺胞壁、脈管、および気道の損傷が着実に生じる；修復過程が不十分あるいは異常であり；線維症が進行する。最後には、肺実質は不可逆的に障害を受け、ガス交換機能が損なわれる。換気予備力がかなり減少している場合、呼吸機能不全の症状が著明となる。このような発病経過の概念から、治

療法に関する多数の理論的ポイントが常に示唆されているが、実際の治療方法は抗炎症剤投与と、ごく最近では、肺移植に大きく制限されている。

IPF に対する最適な療法は論争中である<sup>192)</sup>。今までのところ、ほとんどの治療戦略は炎症構成要素の排除または抑制に基づいている。IPF の炎症過程を変化させる、あるいは逆行させることを明確に証明されている薬理学療法は存在しない。さらに重要なことには、線維症の経過が逆行しうるという理論を支持する情報はほとんどないと思われる。IPF による現在利用可能な治療法の臨床試験はすべて、IPF の自然進展に対する明確な理解が欠如しているため、また多数の異なる研究計画；不均一な患者グループ；議論の余地がある診断の確実性；さまざまな研究期間；投薬法の相違、用量、投与経路、および治療期間の差；プラセボ対照の欠如；非定量的またはさまざまなタイプの評価基準；およびさまざまな評価間隔など、極めて一定せず、限界がある。

### 従来の治療法のオプション

治療法のオプションには、コルチコステロイド<sup>12) 20) 153) 193)~195)</sup>、免疫抑制/細胞毒性剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド）<sup>12) 113) 158)</sup>、および抗線維化剤（例えば、コルヒチンまたは D ペニシラミン）<sup>12) 160) 161) 196)</sup> の単独または併用投与が含まれる。

コルチコステロイド：そのありふれた治療にもかかわらず、前向きは無作為化、二重盲検、プラセボ比較臨床試験で、IPF の治療におけるコルチコステロイドの有効性が評価されていない<sup>155)</sup>。無治療の場合とコルチコステロイドを比較した 3 つの臨床試験で、治療を受けなかった IPF 患者はだれも改善しなかった<sup>12) 116) 197)</sup>。明確で定量的な評価基準に基づく研究に限定した場合、10~30% の IPF 患者がコルチコステロイド治療を受けたときに改善されるのに対し、主観的または不明確な評価基準に基づく場合は、40% までの患者が反応している。反応は通常、部分的かつ一過性である。治癒（すなわち、維持、完全緩解）する患者はごくわずかである。治療に反応する者でさえ、初回の反応後に、その疾患が再発または進行することから、治療継続の必要性が示唆される。

歴史的に、ほとんどの研究者は、高用量のコルチコステロイド（1 日当たり 40~100 mg のプレドニゾンまたはプレドニゾロン）で 2~4 カ月間の治療を始め、その後次第に減量する。しかしながら、適切にマッチさせた、あるいは無作為化された患者を対象に、コルチコステロイドの異なる投与量または投与期間を比較した研究は存在しない。コルチコステロイドで反応が生じる場合は、改善は通常 3 カ月以内に認められる。コルチコステロイド療法から 3 カ月後、客観的臨床パラメータによる（例えば、呼吸困難スコア、生理学的研究、胸部 X 線写真、

HRCT) 治療評価が必要である。主観的改善は反応の評価には適さないが、それはコルチコステロイドにプラセボ効果または気分向上効果が存在するためである。

安定化または客観的改善を示す患者に対し、コルチコステロイド療法を維持するのが一般的である。コルチコステロイドに反応する患者には、プレドニゾンによる長期的(時々、無期限に)維持管理を行うが、投与量は徐々に漸減する。再発または悪化は免疫抑制剤の追加または投与の漸増を必要とする。コルチコステロイドの用量と漸減率は、臨床および生理学的パラメータにより管理されるべきである。コルチコステロイドがその疾患を根治させることは期待できないので、最短で1~2年間(および時々、無期限)の治療期間が、治療に反応する患者には適している。このような状況下では、低用量のプレドニゾン(1日おきに15~20mg)の長期投与が治療の維持管理に適しているかもしれない。高用量の経静脈的「パルス」メチルプレドニゾン(1週間または2週間当たり1~2g)治療が行われるが、経口コルチコステロイドを上まわる利点は証明されていない<sup>198)</sup>。

細胞毒性剤による治療: 免疫抑制剤または細胞毒性剤(例えば、アザチオプリンまたはシクロホスファミド)が、ステロイドに反応しない患者、コルチコステロイドによる重度の副作用を経験した患者、コルチコステロイド合併症に対するリスクの高い患者(例えば、年齢>70歳、糖尿病または高血圧の管理が不十分、重度の骨粗鬆症、または消化性潰瘍疾患)に使用される。細胞毒性剤(例えば、アザチオプリンまたはシクロホスファミド)を用いる少数の小規模な臨床試験で、15~50%の症例に有効性が認められている<sup>195)199)200)</sup>。

アザチオプリン: アザチオプリンはIPFに対する療法として、主にコルチコステロイドによる副作用の既往、あるいは身体障害のある患者に使用されている。管理されていない研究では、逸話的効果が認められた<sup>200)</sup>。患者の中には、アザチオプリンとコルチコステロイドの併用により、中等度の改善と生存期間の延長を示す者もいた<sup>195)</sup>。

シクロホスファミド: IPFの治療において、コルチコステロイドよりシクロホスファミドが優れていることを示す確かなデータは存在しない。さらに、シクロホスファミドと他の免疫抑制剤または細胞毒性剤を直接比較している研究もない<sup>158)</sup>。2~4週間ごとの高用量の静脈内投与(「パルス」)シクロホスファミド(用量の範囲、500~1,800mg)が、難治性IPFのオープン臨床試験で調査されている<sup>159)201)</sup>。一般に、結果は印象的なものではない。治療開始時に、パルスシクロホスファミドに対する反応が乏しかったのは、シクロホスファミド療法の本質的な失敗というよりはむしろ、疾患の進行速度の遅延を反映

していると思われる。IPFに対する経口とパルスのシクロホスファミドを比較する研究はない。シクロホスファミドの細胞毒性は、IPFへ本剤を日常的に使用するには障害が大きいことが、主な課題である。

#### 考えられる代替治療法

肺線維症の治療法に関するコンセンサス会議で、現行療法の利益の少ないことが強調され、生存年数を大きく伸ばすためには、新しい療法の開発を待つしかないことが示唆された<sup>202)</sup>。新しい治療戦略を評価する研究では、疾患の病因をさらに十分に理解することが必要とされる。将来的(および完全に検証されていない)治療戦略には、サイトカイン、プロテアーゼ、酸化剤、または線維芽細胞成長因子の阻害剤; 抗線維化剤; 食餌性修正; さらに効果的なりボソームを経由する薬剤の肺内供給; ジホスホン酸塩; 抗酸化剤; 白血球インテグリンの阻害剤; および遺伝子療法が含まれる<sup>202)</sup>。以下に示すものは、これらの考え得る新治療法のいくつかに対する短い概観である。

シクロスポリンA: シクロスポリンAはIPFに対し単独で使用されることはほとんどない。逸話的な反応は認められるが、維持緩解はまれであり、毒性が高い<sup>203)</sup>。IPFに対する使用を支持するデータはほとんど存在しない。

メトトレキサート: メトトレキサートは、さまざまな免疫が関与する肺疾患に対し有効性が得られてきた。IPFに対する治療法としてメトトレキサートを評価する十分なデータは発表されていない。肺毒性が存在する可能性から、IPFの治療にメトトレキサートを使用する熱意が低下している。

クロラムブチル: クロラムブチルは、IPF患者の治療でシクロホスファミドの代用として、一部の研究者により使用されている。クロラムブチルは胃腸毒性と骨髄毒性を生じることがあり、悪性新生物の発生(白血病を含む)する可能性がある。毒性をもち、IPFに対する療法としてのデータが不足しているうちは、クロラムブチルをIPFの治療に用いることは難しい。

コラーゲン合成または線維形成を変化させる薬剤: 免疫抑制剤または抗炎症剤の併用治療結果には失望させられているので、抗線維形成剤を用いる新しい戦略が支持されているが、その価値は証明されていない。線維増殖反応を阻止または阻害することを目的にした未来の治療法は、IPFに悩む人の健康影響を軽減するうえで非常に重要であると思われる。

コルヒチン: コルヒチンはコラーゲン形成を阻害し、*in vitro* および動物モデルにおける細胞外環境を調節する; それはまた、サルコイドーシスまたはIPF患者に由来する *in vitro* で培養された肺マクロファージ由来

の成長因子とフィブロネクチンの放出を抑制する<sup>196)</sup>。IPF に対する療法としてのコルヒチンの効力を確認する実在的なデータは不足しているが、その効力はコルチコステロイドと同程度と思われ、コルヒチンに起因する重篤な副作用はめったに見られない<sup>160)161)204)</sup>。したがって、コルヒチンを経口で1日当たり0.6 mgを1回または2回服用すると、単独投与または免疫抑制剤/細胞毒剤との併用で、第1選択治療法と見なされるか、あるいはコルチコステロイドに難治性の患者に向いていると考えられるかもしれない。IPFの治療におけるコルヒチンの適切な役割を決定するためには、管理された臨床試験がさらに必要である。

D-ペニシラミン：D-ペニシラミンに対する反応の逸話的な証拠が、特発性または膠原病に関連する肺線維症で認められているが、管理された研究では認められていない<sup>12)193)194)204)205)</sup>。D-ペニシラミンには毒性があり、重篤な副作用(例えば、味覚の喪失、悪心、嘔吐、胃炎、腎毒性)が、患者の50%でみられ、その使用を困難にしている。その毒性と、その効力を確認するデータは不足しており、D-ペニシラミンはIPFに対する療法としての価値が証明されていない。

他の抗線維化成剤：他の抗線維形成剤は肺線維症の治療で治験進行途中で、それらの中には、インターフェロン $\gamma$ <sup>206)</sup>、インターフェロン $\beta$ 、リラキシン(プロコラーゲン分解酵素を増加させる)、ピルフェニドン<sup>207)</sup>、ハルフギノン(コラーゲン合成を阻害する)、スラミン(線維症の前段階のサイトカインの阻害剤)、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(コラーゲン産生を阻害する)が含まれている。

他の新しい薬剤：IPFの上皮損傷は酸素ラジカルにより引き起こされる可能性がある<sup>208)</sup>ので、抗酸化剤戦略の有用性が期待されている<sup>209)~211)</sup>。実行可能な戦略には、抗酸化剤的酵素の肺実質への送達、または抗酸化剤的酵素の遺伝的発現増強も含まれているかもしれない<sup>202)</sup>。グルタチオン(細胞分裂促進剤に反応して、肺の線維芽細胞の増殖を抑制する毒性酸化剤の効果的なスカベンジャー)、タウリン(天然遊離アミノ酸)、ナイアシンは、動物モデルで、実験的線維症の発現を阻害する(いずれかの薬剤を単独で使用する場合より併用の方が効果的)。高用量のN-アセチルシステインはグルタチオンの前駆体であるが、IPF患者の免疫抑制療法維持管理のための補助療法として示唆されている<sup>212)</sup>。

もう1つ考えられる戦略は、白血球が肺へ停滞する過程を妨げることだと思われる<sup>202)</sup>。白血球の接着分子がこの過程で重要な役割を果たしている。そのような接着分子に対する抗体が、肺損傷の動物モデルでコラーゲン沈着を阻止することが示されている<sup>213)</sup>。接着分子の機能発

現を阻止する薬剤は、急速に利用可能となり、臨床上有益であることがいつか証明されるであろう。

肺線維症の複雑な過程におけるさまざまなサイトカインや成長因子の役割に関して、学ぶべきことが依然たくさん存在しているが、これらの薬剤が重要なものであることは明らかである<sup>214)</sup>。特異的な線維形成誘発性のサイトカインまたは成長因子の阻害剤は、線維化過程の遅延に役立つ可能性がある<sup>215)~217)</sup>。

## 病期分類と予後

### 疾患の進行速度による病態

いくつかの試験で、極めて急速に進行するリスクの高い特発性肺線維症(IPF)の病態が確認されている<sup>142)146)18)~221)</sup>。残念なことに、報告されたIPF症例の多くは病期が進んだ患者のものであると思われる<sup>218)</sup>。IPFの進行による病態と確認されているうちの多くが、IPF進行過程の後期または末期のみに関連したものであると考えられるため、この点は特に重要である。また、このような所見から、IPF患者を努めて早期の段階で確認することが必要で、確認できれば、治療によりIPFの臨床経過を変えることができると思われる。

病態の進行が原因となって臨床的に増悪することが極めて多い。ただし、IPFの合併症および治療の副作用も重要な合併症として検討しなければならない。呼吸不全症が死因となる頻度が最も高く、IPF症の死亡例の約40%である。その他、IPF患者の死因には心不全、虚血性心疾患、感染症、肺塞栓などがある<sup>20)</sup>。進行した特発性肺線維症では気管支癌が高頻度(患者の10~15%)で確認されている。特発性肺線維症合併肺癌患者の予後は不良である。

IPF患者の長期生存に関する指数には次のようなものがある<sup>12)15)21)156)157)222)223)</sup>。

- ・高齢でない(50歳以下)
- ・女性
- ・発症から期間が短く(1年以下)、呼吸困難が重症でなく肺機能が比較的保持されている
- ・高解像度コンピュータ断層撮影(HRCT)所見に、すりガラス様陰影および網状陰影がみられる
- ・気管支肺胞洗浄(BAL)液中のリンパ球の比率が高い(20~25%)
- ・初回コルチコステロイド治療から3~6カ月間、治療に対して良好に反応するかまたは病状が安定する
- ・診断時の「現喫煙癮」と長期生存率との間に相関がある。この因果は依然、説明されていない

呼吸困難の程度および免疫抑制剤治療の必要性(疾患の進展および重症度の間接的な尺度となる)は、個々に肺容量と換気量の進行性低下との関連が確認された<sup>218)</sup>。

過剰な気管支肺胞洗浄液中の好中球 (>5%)<sup>2)</sup>および/は好酸球 (>5%)<sup>46) 218) 224)</sup>と、疾患が進行し免疫抑制治療が奏効しない傾向との間に相関がある。HRCT スキャンにおける「線維化」の程度から、生存率の低下を予測する重要な指標となることが示される<sup>103)</sup>。IPF 患者におけるリスクのランク付けが可能であると思われ、臨床病期分類システムの基礎となる。

### IPF の臨床経過のモニタリング

現在、臨床的にも病理学的にも IPF の病期に対する標準的アプローチはない<sup>225)</sup>。IPF は間質性肺疾患の進行した病態であるが、進行の程度と速度は個々の患者により著しく異なる。このため、治療が希望する効果を生む可能性を予測するのは極めて困難である。疾患の活動性と治療に対する反応性を評価するための客観的で認証済みのパラメータには試験によって差がみられる。残念ながら、治療に反応する IPF 患者は少数派である。自覚的改善が高い頻度で起こる (治療した患者の最大 70%) が、これを治療継続を決定する唯一の因子とすべきではない。治療した患者の 20~30% で、生理学的異常に他覚的改善が認められる。「有効例 (あるいは「無効例」) を識別するのに用いられてきた肺機能パラメータの変化は一様ではない。一部の試験では、単一の肺機能パラメータ (例えば、肺活量 [VC], 肺拡散能 [DLco] など) が治療開始前のベースライン値からわずか 10~15% 増大しても、良好な反応であると考えられきた。X 線撮影所見 (特に胸部 X 線写真) の改善は明確に記載されていないが、極めてまれであると考えられる。「変化なし」または「安定化」は、それまで悪化傾向をたどっている患者にみられる有効性の一つであると一部の研究者はみる。「反応」に関するこの評価は、特に短期間 (例えば、3~6 カ月) の経過を分析する場合、IPF の経過改善にみる実際の治療効果を誇張していると思われる。あるひとりの IPF 患者を管理する期間中、臨床経過の評価に用いるパラメータのうちいくつかは改善するのに対して、それ以外は低下するかまたは変化しないというようなことはよく起こることである。

以上のことから、疾患の活動段階および進行速度を評価するシステムが不可欠である。7 種の臨床項目 (呼吸困難、胸部 X 線像、肺活量測定、肺容量、拡散能、安静時 AaPo<sub>2</sub>、および運動時血中酸素飽和度) を含む臨床的、画像的かつ生理学的 (CRP) スコアリングシステムは、線維症の重症度および IPF 症例の開胸肺生検の細胞組織病理学的成分と相関する<sup>14)</sup>。以上の所見から、規定のスコアリングシステムは IPF の進展段階を分類するのに最も適し、臨床経過のモニタリングに役立つのではないと思われる。このようにして導かれた結果が期待できるものであっても、IPF において信頼性の高い

病期分類システムを構築するには、さらに内科的および外科的な確認検査をする必要がある。

以下のパラメータを繰返し測定することは、IPF の臨床経過を評価するのに有用であると思われる。

- ・活動性に及ぼす影響の等級を評価する確立された臨床的尺度を用いて呼吸困難を評価する (また、確立された装置を用いて順次、QOL を測定することも有用であるが、それにはさらなる試験が必要である<sup>226)</sup>)
- ・生理学的検査<sup>227)</sup>
- ・肺容量
- ・DLco
- ・安静時動脈血液ガス (例えば、AaPo<sub>2</sub>)
- ・ガス交換率測定による心肺運動負荷試験
- ・HRCT スキャン

### 治療に関する推奨事項

現在までのところ、治療によって IPF 患者の生存率および QOL が改善されるということを十分、臨床的に裏づける証拠はない。しかし、良好な治療成果を得る可能性を旨として、医師は IPF 患者の治療に積極的に取り組んでいる。IPF 患者は予後不良であるということから、多数の専門家が禁忌のない全例に治療を行うことを推奨してきた。これに対して、本委員会は全例が治療適応となるのではないと考える。留意すべきことは、現在実施されている治療の奏効率が低く、個々の IPF 患者に対する治療プロトコールが有用である可能性に比べて、治療関連合併症 (例えば、70 歳以上の高齢、過度の肥満のほか、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症などの重大な随伴症、重度の肺機能障害、X 線所見の末期蜂巣肺など) のリスクの方が大きいという点である。

治療を開始すべき正確な時期はいまだ不明である。ただ、本委員会では IPF の初期段階で、回復不能の線維症が発現する前に治療を開始すれば奏効率が高いことが多いとみている。効果のなかった症例のいくつかは治療開始の遅延によるものと思われる。以上のことから、本委員会は、治療を開始するのであれば、肺機能障害の臨床的または生理学的証拠が最初に確認された時点あるいは最初に肺機能低下が明らかになった時点で開始すべきであると勧告する。

本委員会は IPF 症例に対する最良の治療法を明らかにするのに十分な検討が行われるまでの間、下記の併用療法 (アザチオプリンまたはシクロホスファミドのいずれかとコルチコステロイド) を、治療の利点と危険性に関して十分な情報提供を受けかつ良好な治療成果があると思われる病態 (上記を参照) の患者に対して適用することを勧める。

- ・コルチコステロイド療法 (プレドニゾンまたはこれと

同等のもの)：IPF に対する初期治療としてプレドニゾンまたはこれと同等のものを 0.5 mg/kg (除脂肪体重 [LBW])/日 で 4 週間、次に 0.25 mg/kg (LBW)/日 で 8 週間経口投与した後、0.125 mg/kg (理想的体重 [IBW])/日 まで漸減投与または 0.25 mg/kg (LBW) を隔日投与する (除脂肪体重とは、患者の年齢、性別および身長に対して考えられる理想的な体重である)。

- ・アザチオプリン投与：アザチオプリンを 2~3 mg/kg (LBW)/日 ~ 最大用量 150 mg/日 で経口投与する。用量 25~50 mg/日 で開始し、最大用量まで 7 日から 14 日ごとに 25 mg ずつ漸増するものとする。

または、

- ・シクロホスファミドの投与：シクロホスファミドを 2 mg/kg (LBW)/日 ~ 最大用量 150 mg/日 で経口投与する。用量 25~50 mg/日 で開始し、最大用量まで 7 日から 14 日ごとに 25 mg ずつ漸増するものとする。

### 治療期間

治療に対する反応は、治療開始から 3 カ月以上経過するまで客観的に確認することはできない。したがって、投与により合併症も副作用も発現していない場合、併用療法は少なくとも 6 カ月間継続すべきである。その場合、反復試験を実施して治療に対する反応を確認する (下記の治療の副作用に対するモニタリングの項を参照)。

治療開始から 6 カ月後：

- ・増悪が確認された場合、治療を中止するかまたは変更すべきである (例えば、プレドニゾン投与は現用量で継続し、別の細胞毒性薬に変更するかまたは代替治療あるいは肺移植を検討する)
- ・改善または安定が確認された場合、同一用量での投与により併用療法を継続すべきである

治療開始から 12 カ月後：

- ・増悪が確認された場合、治療を中止するかまたは変更すべきである (例えば、代替治療または肺移植を検討する)
- ・改善または安定が確認された場合、同一用量での投与により併用療法を継続すべきである

治療開始から 18 カ月以上経過した時点では、治療に対する患者の臨床反応および耐受性に基いてそれぞれに応じた治療を行う必要がある。本委員会は、持続して改善または安定化していると客観的に裏付けられる患者にかぎり、無期限に治療を継続することを推奨する。

本委員会は、治療に対する反応および IPF の臨床経過を評価するために複数の因子を組み合わせて適用することを推奨する。

治療に対する良好な (または改善された) 反応とは、3~6 カ月の期間中、引き続き 2 回の来診時に、以下に記すもののうち 2 項目以上があてはまる場合をもって定

義される。

- ・症状の減少、特に息切れのために中止するに至るまでの労作レベルの向上または咳の頻度または重症度の軽快。
- ・胸部 X 線写真または HRCT スキャン所見における異常所見の減少。
- ・以下に記すもののうち 2 項目以上によって定義される生理学的改善：
  - ・全肺気量または肺活量の 10% 以上の増大 (または 200 ml 以上の変化)
  - ・1 回呼吸法による肺拡散能の 15% 以上の増大 (または 3 ml/分/mmHg 以上)
  - ・正式な心肺運動検査時の酸素飽和度または PaO<sub>2</sub> の改善または正常化 (飽和度については測定された飽和度の 4% ポイント以上の増大、PaO<sub>2</sub> については前回の測定値よりも 4 mmHg 以上の増大)
- 安定した (かつ良好と推定される) 反応とは、3~6 カ月の期間中、引き続き 2 回の来診時に、以下に記すもののうち 2 項目以上があてはまる場合をもって定義される。

- ・全肺気量または肺活量の 10% の変化または 200 ml 未満の変化
  - ・肺拡散能の 15% 未満または 3 ml/分/mmHg 未満の変化
  - ・正式な心肺運動検査時の酸素飽和度または Paco<sub>2</sub> に変化なし (飽和度については 4% 未満の増大、Paco<sub>2</sub> については 4 mmHg 未満の増大)
- 治療に対する (例えば、6 カ月間の治療により) 反応がないということは、以下のように定義される。

- ・症状、特に呼吸困難または咳の増大
- ・胸部 X 線写真または HRCT スキャン所見における陰影の増大、特に蜂巣肺所見または肺高血圧症の諸徴候
- ・以下に記すもののうち 2 項目以上にみる肺機能低下の証拠：
  - ・全肺気量または肺活量の 10% 以上の減少 (または 200 ml 以上の変化)。
  - ・1 回呼吸法による肺拡散能の 15% 以上の減少 (または 3 ml/分/mmHg 以上の変化)
  - ・安静時または正式な運動時心肺検査の酸素飽和度の増悪 (大幅な低下、飽和度については測定された飽和度の 4% ポイント以上の減少) または AaPo<sub>2</sub> の上昇 (PaO<sub>2</sub> については前回の測定値よりも 4 mmHg 以上の増大)

### 治療の副作用に対するモニタリング

治療を開始する前に、患者にはコルチコステロイドと細胞毒性薬の治療のリスクおよび副作用の可能性に関して説明する必要がある。コルチコステロイド療法は通常、

耐容可能であるが、副作用の頻度が高く障害を引き起こす作用がある。用量が同一であっても他の人よりも容易に副作用を発現する患者もある。可能なかぎり、副作用を低減または回避するために努力しなければならない。消化性潰瘍、後嚢白内障、高眼圧、高血圧、内分泌および代謝異常（脂肪組織の沈積および再分布による軀幹肥満、満月顔貌、月経不順、性交不能、高血糖症、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、二次性副腎機能不全など）などを来すことがある。また、筋骨格系合併症には骨粗鬆症、椎骨圧迫骨折、大腿骨骨頭および上腕骨骨頭の無菌性壊死、筋障害がある。筋障害により横隔膜筋ならびに内肋間筋の筋力および耐久強度が損なわれ、このため治療効果の評価が複雑になる。また、多幸感、抑うつ、精神病などの心理作用が、特に高齢者で見られることがある<sup>228)</sup>。短期治療（3~6カ月）であっても骨量減少を引き起こすことがあるため、特に閉経後の女性ではステロイド骨粗鬆症のリスクを抑制する方法を実施する必要がある。残念なことに、そのような治療は依然、確実なものではない。

アザチオプリンは膀胱傷害を引き起こさず腫瘍原性作用も低いので、シクロホスファミドよりも毒性が低い。アザチオプリンおよびシクロホスファミドの最大用量はいずれも、白血球数が減少しても調整する必要はない。ただし、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以下に減少しかつ血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以下に減少した場合、アザチオプリンおよびシクロホスファミドはいずれも血液の異常が回復するまで投与をただちに中止するかまたは現用量の50%以下に減量する必要がある。白血球（WBC）数および血小板数が回復しているかどうかを毎週評価する必要がある。数値が回復しない場合、このような異常が改善されるまで投与を完全に中止する。時に、アザチオプリンまたはシクロホスファミドの用量を増量しても、白血球数が $7,000/\text{mm}^3$ 以上に維持されることがある。このような場合でも、最大用量は $150\text{ mg}/\text{日}$ を超えるべきではない。アザチオプリンを投与している患者は毎月、肝機能障害を測定し、正常値の3倍を超える異常値が認められた場合には、アザチオプリンの用量を減量するかまたは投与を中止すべきである。シクロホスファミドを投与している患者では臨床的に重要な出血性膀胱炎を予防するために、利尿を促進するよう毎日コップ（約240 ml）8杯以上の水を摂取させ、毎月、赤血球または他の異常に関して尿をモニタリングすることが望ましい。

コルチコステロイド療法は、皮膚テストに対する免疫応答を抑制することがある。このため、ツベルクリン皮膚テストは可能なかぎり、ステロイド療法を開始する前に実施しておくことが望ましい。免疫抑制治療を適用している患者では、ニューモチスシス・カリニに対する予

防薬としてトリメトプリムまたはスルファメトキサゾール（単一強度の錠剤を週3回投与）を、結核菌に対する予防薬としてイソニアジドをルーチンに使用することを考慮してもよい。ツベルクリン反応陽性の人またはリスクにさらされている人（例えば、流行地域に居住している人）、特に3週間以上 $15\text{ mg}/\text{日}$ を超えるプレドニゾン（または相当量）を投与している患者については予防療法を推奨する。ただ、このような状況における感染性合併症のリスクを確認するデータはわずかしかない。

#### その他の管理上の問題

IPF患者が肺の物理的リハビリテーションプログラムに組み入れるようにすべきである。通常、労作時に呼吸困難を呈するため、プログラムのルーチンの運動を中止することになる。しかし、主たる目的が呼吸機能を可能な最高の状態まで回復することにあるため、運動の中止は奨めるべきではない。IPF患者の管理において、肺のリハビリテーションに関して明らかにされた試験のデータは報告されていない。ただし、委員会では、リハビリに取り組んでいる患者に対して運動トレーニング、教育および心理社会的サポートを組み合わせることにより、可能性のあまり期待できない肺機能改善によってではなく、運動耐容量の改善、息切れの症状の軽快、QOLの向上、保険医療サービスの必要の減少などの点で助けになるとして推奨するものである<sup>229)</sup>。毎日の散歩や固定自転車の使用は非常にすぐれた日常作業である。重度の安静時または運動時低酸素血症（酸素分圧 $55\text{ mmHg}$ 未満）は酸素補給によって確実に管理する必要がある。運動中に酸素補給すると運動による低酸素症は著明に改善し、運動能力も向上する<sup>230) 231)</sup>。慢性閉塞性肺疾患に通常、適用する流量よりも高い流量を必要とすると思われる。

IPFの極めて不快な症状の一つに重篤な咳発作がある。種々の鎮咳薬が使用されてきたが、有効性を評価する対照試験は実施されていない。高齢の重度骨粗鬆症患者では、咳が遷延すると2次的に肋骨骨折を来すことがある。経口用コデインまたは他の鎮咳薬が一部の患者に有効であることがあり、難治性の咳がみられる場合に市販薬を試みる必要がある。後期IPFに肺高血圧を合併することがある<sup>20)</sup>。肺動脈圧を低下させるために血管拡張薬を投与しても効果がみられず、重篤な副作用（全身低血圧など）を発現することがある。オピオイドが、重度の慢性肺疾患患者に呼吸困難を抑制するのに使用されているが、今のところこの治療の有効性を裏付けるデータはない。間質性肺疾患患者では低用量（ $2.5\sim 5\text{ mg}$ ）のモルヒネ噴霧投与は呼吸困難および運動耐容量いずれの改善にも奏効しなかった<sup>232)</sup>。

#### 肺移植

至適医療管理を適用しても生理的状態の悪化が進行

し、かつ確立された基準<sup>233, 234</sup>)に適合する患者については、移植を検討する必要がある。現在、外科手術では片肺移植が望ましい。特定の禁忌がないかぎり、重度の機能障害があり酸素吸入に依存し、経過が悪化している患者は肺移植の対象とすべきである。肺移植に関連のある禁忌として、不安定または不適切な心理社会的特性/安定性、あるいは生存率に否定的な影響を及ぼすと思われる重要な肺外疾患（例えば、肝、腎または心の機能障害）などがある。肺移植を検討する対象を60歳未満に限定している施設が多い。

利用できるドナーが少ないため、適切な提供臓器を得るための待機期間が2年を超えられ、移植対象リストに早く掲載することが重要である。残念ながら、急速に進行する患者や重度IPF患者が移植を待機している間に死亡することがある。移植が成功すると、動脈の酸素圧が十分改善されて、酸素補給の要求が緩和され、肺容量および肺拡散能が増大するほか、肺高血圧および右心室機能障害が回復する。

移植後の5年生存率が50~60%であることから、移植待機リストへの掲載の決定には重苦しいものがある。早期死亡の原因は移植片不全、感染および心不全であることが最も多いのに対して、後期死亡では閉塞性細気管支炎、感染および癌が原因であることが多い。

### 限界および将来の目標

IPF症例の全容に関するデータは限られている。実際報告された試験のほとんどにおいて、IPF罹患が判明するのは通常IPFの後期の病期であることが示唆される。これまでIPFの進行によるものであると考えられてきている病態がIPFの末期に特徴とされることから、この点は重要である。また、以上の所見から、IPF患者を初期段階で確認する努力が必要である。

試験によって症例の定義が一定しないため、試験集団を比較する際には妥協を伴う。選択バイアスがあり、地域別試験では選択バイアスを最小限に抑えることができるが、このような試験を実施するのは難しく、IPF患者に関してはほとんど適用できない。なお、これまでに米国では地域別試験が1件のみ実施されている。また、多くの疫学研究は、人口動態統計データを基礎にしている。IPFという疾患に関して、このようなデータが不正確かつ不完全であることが繰り返し明らかにされてきた。極めて高度な情報を必要とし、IPFの疫学に関してさらに知識を得るための地域別試験に対して研究者間で相互協力する必要がある。職歴、環境歴、家族歴などに関する背景情報を得ることは、IPF発症の危険因子に焦点を合わせるのに極めて重要である。国際的なレベルでIPF研究を改善する必要に迫られている。今後さらに、IPF

に対する遺伝的素因に関する試験が必要とされており、疾患感受性に関してどの遺伝子またはマーカーに焦点を当てた研究をするかが課題である。

IPFの治療薬として利用可能な種々の免疫抑制剤または抗線維化剤を批判的に評価する前向き対照試験が必要とされる。アザチオプリンおよびシクロホスファミドが、コルチコステロイドが奏効しなかったIPF患者に広く使用されているが、両剤を直接比較しているデータはない。また、多くの試験において、両剤はコルチコステロイドと併用投与して使われてきた。単発的な奏効はみられるものの、両剤がコルチコステロイドに優る治療薬であるという説得力のある結果は得られていない。IPFの頻度は高くなく、臨床的発現が不均一であるため、特定の薬剤を評価する前向き試験は困難を伴う。また、試験実施に十分な数の患者を得るのに多数の臨床施設を必要とするため、客観的かつ良好に定義されたマーカーを用いて、試験の登録時に患者の重症度、罹病期間、疾患の活動性をマッチさせることが極めて重要となる。HRCTスキャンまたはBALなど、初期の炎症性疾患を後期線維症と区別する診断テストを適用することにより、積極的抗炎症治療または抗線維症治療の恩恵を受けられる患者集団を判別できる可能性がある。

IPFの治療における治療の有効性に関して確実なデータが不足していることをふまえ、本委員会は、IPFに対する至適治療戦略の決定に要する十分な数の患者の採用を可能にする多施設の国際的連合体を確立するよう強く訴えたい。Mapelらは、5年生存率を50%と仮定すれば、生存率に20%の改善（増加期間1年、追跡期間5年、第1種の過誤0.05、検出力0.80）をみるためには712例以上が必要であると推定した<sup>155</sup>。現在のIPFの発現率の推定値からみると、約7,700,000人を対象とし、試験に組み入れそれぞれの発生例に無作為化する母集団を必要とする<sup>155</sup>。また、以上の試験は無作為化プラセボ対照試験とする必要がある。プラセボ群を用いることは科学的観点から重要であり強く推奨されるが、進行性でかつ衰弱を招くこの疾患に対して「なんらかの治療をする」必要があるため、一般に、患者および医師のいずれにも対照試験に参加する意思を損なわせる懸念がある<sup>155</sup>。しかし、無作為化プラセボ対照試験を実施すれば、以前に行った観察的研究のバイアスおよび紛らわしい要素の影響を克服でき、IPFの自然経過を確認し、治療の合併症のリスクを確認することが可能となるため、最も価値のあるデータを得ることができるものと思われる<sup>155</sup>。

### 謝辞

Rosalind F. Dudden（図書館学修士、保健学司書）とBarbara Griss（Information Specialist at the National Jewish Medical and Research Center（米国ユタヤ教医学研究セン

ターの情報専門家) 両氏に文献検索をしていただき, 感謝する。また, B.J. Burrett, Mary Dejesus, Nancy Esajian の各氏の助力に感謝する。Thomas Colby 博士, David Hansell 博士, Masanori Kitaichi 博士, William Travis 博士には本稿を論評いただき感謝する。

本報告書は, Assembly on Clinical Problems (臨床問題会議) 特別委員会がまとめた。委員会のメンバーを以下に記す。

Talmadge E. King, Jr., M.D., 委員長

Ulrich Costabel, M.D.

Jean-Fran-ois Cordier, M.D.

Guillermo A. DoPico, M.D.

Roland M. Du Bois, M.D.

David Lynch, 医学士

Joseph P. Lynch, III, M.D.

Jeffrey Myers, M.D.

Ralph Panos, M.D.

Ganesh Raghu, M.D.

David Schwartz, M.D.

Cecilia M. Smith, 整骨医学博士

本論文は, 日本呼吸器学会が American Thoracic Society の許可を得て, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (161 巻 646-664 頁, 2000 年) 掲載の "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment" を翻訳したものである。William J. Martin 会長, Christina Shepherd 編集管理責任者, ならびに Talmadge E. King, Jr. 教授に深謝する。

翻訳監修: 工藤 翔二 (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委員長)

貫和 敏博 (同特発性間質性肺炎作業部会長)

翻訳者: 海老名雅仁 (東北大学大学加齢医学研究所)

三木 誠 (東北大学大学加齢医学研究所)

吾妻安良太 (日本医科大学第4内科)

## References

- 1) McNulty, R. J, and G. J. Laurent. 1995. Pathogenesis of lung fibrosis and potential new therapeutic strategies. *Exp. Nephrol.* 3: 96-107.
- 2) Reynolds, H. Y. 1998. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 113: 192-202.
- 3) Raghu, G. 1995. Interstitial lung disease: a diagnostic approach: are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151: 909-914.
- 4) du Bois, R. M. 1997. Diffuse lung disease: a view for the future. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis.* 14: 23-30.
- 5) Iwai, K, T. Mori, N. Yamada, M. Yamaguchi, and Y. Hosoda. 1994. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 670-675.
- 6) Scott, J, I. Johnston, and J. Britton. 1990. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br. Med. J.* 301: 1015-1017.
- 7) Coultas, D. B, R. E. Zumwalt, W. C. Black, and R. E. Sobonya. 1994. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 967-972.
- 8) Coultas, D. B. 1993. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin. Respir. Med.* 14: 181-196.
- 9) Hubbard, R, S. Lewis, K. Richards, I. Johnston, and J. Britton. 1996. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 347: 284-289.
- 10) Mannino, D. M, R. A. Etzel, and R. G. Parrish. 1996. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1548-1552.
- 11) Johnston, I. D. A, R. J. Prescott, J. C. Chalmers, R. M. Rudd, and for the Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. 1997. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 52: 38-44.
- 12) Rudd, R. M, P. L. Haslam, and M. Turner-Warwick. 1981. Cryptogenic fibrosing alveolitis relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to treatment and prognosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124: 1-8.
- 13) Winterbauer, R. H, S. P. Hammar, K. O. Hallman, J. E. Hays, N. E. Pardee, E. H. Morgan, J. D. Allen, K. D. Moores, W. Bush, and J. H. Walker. 1978. Diffuse interstitial pneumonitis Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am. J. Med.* 65: 661-672.
- 14) Watters, L. C, M. I. Schwarz, R. M. Cherniack, J. A. Waldron, T. L. Dunn, R. E. Stanford, and T. E. King Jr. 1987. Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135: 696-704.
- 15) Turner-Warwick, M, B. Burrows, and A. Johnson. 1980. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 35: 171-180.
- 16) Carrington, C. B, E. A. Gaensler, R. E. Coutu, M. X. Fitzgerald, and R. G. Gupta. 1978. Natural history and treated course of usual and desquamate interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 298: 801-809.
- 17) Fan, L. L, C. A. Kozinetz, H. A. Wojtczak, B. A. Chatfield, A. H. Cohen, and S. S. Rothenberg. 1997. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent chil-

- dren with chronic interstitial lung disease. *J. Pediatr.* 131 : 565 569.
- 18 ) Fan, L. L, and C. A. Kozinetz. 1997. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 : 939 942.
- 19 ) Johnston, I, J. Britton, W. Kinnear, and R. Logan. 1990. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br. Med. J.* 301 : 1017 1021.
- 20 ) Panos, R. J, R. Mortenson, S. A. Niccoli, and T. E. King Jr. 1990. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : causes and assessment. *Am. J. Med.* 88 : 396 404.
- 21 ) Schwartz, D. A, R. A. Helters, J. R. Galvin, D. S. Van Fossen, K. L. Frees, C. S. Dayton, L. F. Burmeister, and G. W. Hunninghake. 1994. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 : 450 454.
- 22 ) Turner-Warwick, M, B. Burrows, and A. Johnson. 1980. Cryptogenic fibrosing alveolitis : response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 35 : 593 599.
- 23 ) Johnston, I. D, C. Bleasdale, C. R. Hind, and A. A. Woodcock. 1991. Accuracy of diagnostic coding of hospital admissions for cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 46 : 589 591.
- 24 ) Coultas, D. B, and M. P. Hughes. 1996. Accuracy of mortality data for interstitial lung diseases in New Mexico, USA. *Thorax* 51 : 717 720.
- 25 ) Baumgartner, K. B, J. Samet, C. A. Stidley, T. V. Colby, J. A. Waldron, and the Collaborating Centers. 1997. Cigarette smoking : a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155 : 242 248.
- 26 ) Hubbard, R, A. Venn, C. Smith, M. Cooper, I. Johnston, and J. Britton. 1998. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis : a case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 : 743 747.
- 27 ) Tobin, R. W, C. E. Pope II, C. A. Pellefrini, M. J. Emond, J. Sillery, and G. Raghu. 1999. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ( In press )
- 28 ) Baumgartner, K. B, D. B. Coultas, C. A. Stidley, W. C. Hunt, T. V. Colby, J. A. Waldron, and the Collaborating Centers. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis : a multicenter case control study. *Am. J. Epidemiol.* ( In press )
- 29 ) Billings, C. G, and P. Howard. 1994. Hypothesis : exposure to solvents may cause fibrosing alveolitis. *Eur. Respir. J.* 7 : 1172 1176.
- 30 ) Marsh, P, I. Johnston, and J. Britton. 1994. Atopy as a risk factor for cryptogenic fibrosing alveolitis. *Respir. Med.* 88 : 369 371.
- 31 ) Jakab, G. J. 1990. Sequential virus infections, bacterial superinfections, and fibrogenesis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142 : 374 379.
- 32 ) Egan, J. J, A. A. Woodcock, and J. P. Stewart. 1997. Viruses and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 10 : 1433 1437.
- 33 ) Vergnon, J. M, M. Vincent, G. DeThe, J. F. Mornex, P. Weynants, and J. Brune. 1984. Cryptogenic fibrosing alveolitis and Epstein-Barr virus : an association? *Lancet* 2 : 768 771.
- 34 ) Egan, J. J, J. P. Stewart, P. S. Hasleton, J. R. Arrand, K. B. Carroll, and A. A. Woodcock. 1995. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 50 : 1234 1239.
- 35 ) Watanabe, A, K. Nishi, T. Ohka, H. Sugiura, and M. Kitagawa. 1987. A case of Epstein-Barr virus infection with interstitial pneumonitis. *Jpn. J. Thorac. Dis.* 25 : 794 798.
- 36 ) Pinsker, K. L, B. Schneyer, N. Becker, and S. L. Kamholz. 1981. Usual interstitial pneumonia following Texas A2 influenza infection. *Chest* 80 : 123 126.
- 37 ) Louria, D. B, J. L. Blumenfeld, and J. T. Ellis. 1959. Studies on influenza in the pandemic of 1957 1958 : II. Pulmonary complications of influenza. *J. Clin. Invest.* 38 : 213 265.
- 38 ) Winterbauer, R. H, W. R. Ludwig, and S. P. Hammar. 1977. Clinical course, management, and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. *Johns Hopkins Med. J.* 141 : 148 155.
- 39 ) Jakab, G. J, and D. J. Bassett. 1990. Influenza virus infection, ozone exposure, and fibrogenesis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141 : 1307 1315.
- 40 ) Jiwa, M, R. D. Steenbergen, F. E. Zwaan, P. M. Kluin, A. K. Raap, and M. van der Ploeg. 1990. Three sensitive methods for the detection of cytomegalovirus in lung tissue of patients with interstitial pneumonitis. *Am. J. Clin. Pathol.* 93 : 491 494.
- 41 ) Irving, W. L, S. Day, and I. D. A. Johnston. 1993. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 : 1683 1684.
- 42 ) Ueda, T, K. Ohta, N. Suzuki, M. Yamaguchi, K. Hirai, T. Horiuchi, J. Watanabe, T. Miyamoto, and K. Ito. 1992. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146 : 266 268.
- 43 ) Meliconi, R, P. Andreone, L. Fasano, S. Galli, A. Pacilli, R. Miniero, M. Fabbri, L. Solfrosi, and M. Bernardi. 1996. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 51 : 315 317.
- 44 ) Hartelius, H, J. Gaub, L. Ingemann, Jensen, J. Jensen, and V. Faber. 1988. Computed tomography of the lungs in acquired immunodeficiency syndrome : an early indicator of interstitial pneumonia. *Acta Radiol.* 29 : 641 644.
- 45 ) Siegel, C, S. Johnston, and S. Adair. 1990. Isolation of measles virus in primary rhesus monkey cells from a child with acute interstitial pneumonia who cytologically had giant-cell pneumonia without a rash. *Am. J. Clin. Pathol.* 94 : 464 469.
- 46 ) Weintrub, P. S, W. M. Sullender, C. Lombard, M. P.

- Link, and A. Arvin. 1987. Giant cell pneumonia caused by parainfluenza type 3 in a patient with acute myelomonocytic leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111 : 569 570.
- 47 ) Carrigan, D. R, W. R. Drobyski, S. K. Russler, M. A. Tapper, K. K. Knox, and R. C. Ash. 1991. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 338 : 147 149.
- 48 ) Kaufman, J. M, C. A. Cuvelier, and M. van der Straeten. 1980. *Mycoplasma pneumonia* with fulminant evolution into diffuse interstitial fibrosis. *Thorax* 35 : 140 144.
- 49 ) Chastre, J, G. Raghu, P. Soler, P. Brun, F. Basset, and C. Gibert. 1987. Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute legionnaires' disease : clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. *Chest* 91 : 57 62.
- 50 ) Ellis, R. H. 1965. Familial incidence of diffuse interstitial fibrosis. *Postgrad. Med. J.* 41 : 150 152.
- 51 ) Murphy, A, and B. J. O' Sullivan. 1981. Familial fibrosing alveolitis. *Isr. J. Med. Sci.* 150 : 204 209.
- 52 ) Hughes, E. W. 1965. Familial incidence of diffuse interstitial fibrosis. *Postgrad. Med. J.* 41 : 150 152.
- 53 ) Watters, L. C. 1986. Genetic aspects of idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Semin. Respir. Med.* 7 : 317 325.
- 54 ) Bitterman, P. B., S. I. Rennard, B. A. Keogh, M. D. Wewers, S. Adelberg, and R. G. Crystal. 1986. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N. Engl. J. Med.* 314 : 1343 1347.
- 55 ) Raghu, G., and Y. N. Mageto. 1998. Genetic predisposition of interstitial lung disease. In T. E. King, Jr., and M. I. Schwarz, editors. *Interstitial Lung Disease*, 3rd ed. B. C. Decker, Hamilton, ON, Canada. 119 134.
- 56 ) Rosenberg, D. M. 1982. Inherited forms of interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 3 : 635 641.
- 57 ) Turton, C. W. G., L. M. Morris, S. D. Lawler, and M. Turner-Warwick. 1978. HLA in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* i : 507 508.
- 58 ) Fulmer, J. D., M. S. Sposovska, E. R. von Gal, R. G. Crystal, and K. K. Mittal. 1978. Distribution of HLA antigens in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118 : 141 147.
- 59 ) Libby, D. M., A. Gibofsky, M. Fotino, S. J. Waters, and J. P. Smith. 1983. Immunogenetic and clinical findings in IPF association with the B-cell alloantigen HLA-DR2. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127 : 618 622.
- 60 ) Geddes, D. M., D. A. Brewerton, M. Webley, C. W. Turton, M. Turner-Warwick, A. H. Murphy, and A. M. Ward. 1977. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. *Lancet* ii : 1049 1051.
- 61 ) Musk, A. W., P. J. Zilko, P. Manners, P. H. Kay, and M. I. Kamboh. 1986. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis possible linkage with immunoglobulin allotypes ( Gm ). *Chest* 89 : 206 210.
- 62 ) Hubbard, R., Y. Baoku, N. Kalsheker, J. Britton, and I. Johnston. 1997. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis : a case-control study. *Eur. Respir. J.* 10 : 2881 2883.
- 63 ) Scadding, J. G., and K. F. W. Hinson. 1967. Diffuse fibrosing alveolitis ( diffuse interstitial fibrosis of the lungs ) : correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 22 : 291 304.
- 64 ) Nagaya, H., C. E. Buckley, and H. O. Sieher. 1969. Positive antinuclear factor in patients with unexplained pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 76 : 1135 1145.
- 65 ) Nagaya, H., and H. O. Sieker. 1972. Pathogenetic mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis in patients with serum antinuclear factor A histologic and clinical correlation. *Am. J. Med.* 52 : 51 62.
- 66 ) Turner-Warwick, M., P. Haslam, and J. Weeks. 1971. Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases : II. Immunofluorescent studies. *Clin. Allergy* 1 : 209 219.
- 67 ) Chapman, J. R., P. J. Charles, P. J. W. Venables, P. J. Thompson, P. L. Haslam, R. N. Maini, and M. E. H. Turner-Warwick. 1984. Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130 : 439 443.
- 68 ) Dreisin, R. B., M. I. Schwarz, A. N. Theofilopoulos, and R. E. Stanford. 1978. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N. Engl. J. Med.* 298 : 353 357.
- 69 ) Gottlieb, A. J., H. Spiera, A. S. Teirstein, and L. E. Siltzbach. 1965. Serologic factors in idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Med.* 39 : 405 410.
- 70 ) Haslam, P., M. Turner-Warwick, and A. Lukoszek. 1975. Antinuclear antibody and lymphocyte responses to nuclear antigens in patients with lung disease. *Clin. Exp. Immunol.* 20 : 379 395.
- 71 ) Epler, G. R., T. C. McCloud, E. A. Gaensler, J. P. Mikus, and C. B. Carrington. 1978. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N. Engl. J. Med.* 298 : 934 939.
- 72 ) Orens, J. B., E. A. Kazerooni, F. J. Martinez, J. L. Curtis, B. H. Gross, A. Flint, and J. P. Lynch III. 1995. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy : a prospective study. *Chest* 108 : 109 115.
- 73 ) Guerry-Force, M. L., N. L. Mueller, J. L. Wright, B. Wiggs, C. Coppin, P. D. Pare, and J. C. Hogg. 1987. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 : 705 712.
- 74 ) Feigin, D. S., and P. J. Friedman. 1980. Chest radiography in desquamative interstitial pneumonitis : a review of 37 patients. *Am. J. Roentgenol.* 134 : 91 99.
- 75 ) Grenier, P., D. Valeyre, P. Cluzel, M. W. Brauner, S. Lenoir, and C. Chastand. 1991. Chronic diffuse in-

- terstitial lung disease : diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 179 : 123 132.
- 76 ) Mathieson, J. R., J. R. Mayo, C. A. Staples, and N. L. Muller. 1989. Chronic diffuse infiltrative lung disease : comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 171 : 111 116.
- 77 ) Tung, K. T., A. U. Wells, M. B. Rubens, J. M. Kirk, R. M. du Bois, and D. M. Hansell. 1993. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 48 : 334 338.
- 78 ) Watters, L. C., T. E. King, M. I. Schwarz, J. A. Waldron, R. E. Stanford, and R. M. Cherniack. 1986. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133 : 97 103.
- 79 ) Terriff, B. A., S. Y. Kwan, M. M. Chan-Yeung, and N. L. Mueller. 1992. Fibrosing alveolitis : chest radiology and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 184 : 445 449.
- 80 ) Wells, A. U., D. M. Hansell, M. B. Rubens, P. Cullinan, C. M. Black, and R. M. du Bois. 1993. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 : 1076 1082.
- 81 ) Wells, A. U., M. B. Rubens, R. M. du Bois, and D. M. Hansell. 1993. Serial CT in fibrosing alveolitis : prognostic significance of the initial pattern. *Am. J. Roentgenol.* 161 : 1159 1165.
- 82 ) Hiwatari, N., S. Shimura, and T. Takishima. 1993. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 60 : 354 358.
- 83 ) Doherty, M. J., M. G. Pearson, E. A. O' Grady, V. Pellegrini, and P. M. Calverley. 1997. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 52 : 998 1002.
- 84 ) Lynch, D. A., J. D. Newell, P. M. Logan, T. E. King Jr., and N. L. Muller. 1995. Can CT distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis? *Am. J. Roentgenol.* 165 : 807 811.
- 85 ) Swensen, S., G. Aughenbaugh, and J. Myers. 1997. Diffuse lung disease : diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 205 : 229 234.
- 86 ) Johkoh, T., J. Ikezoe, N. Kohno, N. Takeuchi, H. Yamagami, N. Tomiyama, H. Kondoh, S. Kido, J. Arisawa, and T. Kozuka. 1994. High-resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Radiol.* 18 : 113 121.
- 87 ) Wells, A. U., D. M. Hansell, M. B. Rubens, A. D. King, D. Cramer, C. M. Black, and R. M. du Bois. 1997. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis : indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 40 : 1229 1236.
- 88 ) Aberle, D. R., G. Gamsu, C. S. Ray, and I. M. Feuerstein. 1988. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis : detection with high-resolution CT. *Radiology* 166 : 729 734.
- 89 ) Aberle, D. R., G. Gamsu, and C. S. Ray. 1988. High-resolution CT of benign asbestos-related diseases : clinical and radiographic correlation. *Am. J. Radiol.* 151 : 883 891.
- 90 ) Gamsu, G., D. R. Aberle, and D. Lynch. 1989. Computed tomography in the diagnosis of asbestos-related thoracic disease. *J. Thorac. Imaging* 4 : 61 67.
- 91 ) Lynch, D., G. Gamsu, and D. Aberle. 1989. Conventional and high resolution CT in the diagnosis of asbestos-related diseases. *Radiographics* 9 : 523 551.
- 92 ) Padley, S. P., A. R. Padhani, A. Nicholson, and D. M. Hansell. 1996. Pulmonary sarcoidosis mimicking cryptogenic fibrosing alveolitis on CT. *Clin. Radiol.* 51 : 807 810.
- 93 ) Hartman, T. E., S. L. Primack, S. J. Swensen, D. Hansell, G. McGuinness, and N. L. Muller. 1993. Desquamative interstitial pneumonia : thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 187 : 787 790.
- 94 ) Holt, R. M., R. A. Schmidt, D. Godwin, and G. Raghu. 1993. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 17 : 46 50.
- 95 ) Silver, S. F., N. L. Muller, R. R. Miller, and M. S. Lefcoe. 1989. Hypersensitivity pneumonitis : evaluation with CT. *Radiology* 173 : 441 445.
- 96 ) Park, J. S., K. S. Lee, J. S. Kim, C. S. Park, Y.-L. Suh, D. L. Choi, and K. J. Kim. 1995. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis : radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 195 : 645 648.
- 97 ) Muller, N., C. Staples, R. Miller, S. Vedal, W. Thurlbeck, and D. Ostrow. 1987. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis : CT and pathologic correlation. *Radiology* 165 : 731 734.
- 98 ) Remy-Jardin, M., F. Giraud, J. Remy, M. C. Copin, B. Gosselin, and A. Duhamel. 1993. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease : pathologic-CT correlation. *Radiology* 189 : 693 698.
- 99 ) Nishimura, K., M. Kitaichi, T. Izumi, S. Nagai, M. Kanaoka, and H. Itoh. 1992. Usual interstitial pneumonia : histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 182 : 337 342.
- 100 ) Hartman, T. E., S. L. Primack, E. Y. Kang, S. J. Swensen, D. M. Hansell, G. McGuinness, and N. L. Müller. 1996. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 110 : 378 382.
- 101 ) Akira, M., M. Sakatani, and E. Ueda. 1993. Idiopathic pulmonary fibrosis : progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology* 189 : 687 691.
- 102 ) Mino, M., S. Noma, Y. Kobashi, and T. Iwata. 1995. Serial changes of cystic air spaces in fibrosing alveolitis : a CT-pathological study. *Clin. Radiol.* 50 :

- 357 363.
- 103 ) Gay, S. E., E. A. Kazerooni, G. B. Toews, J. Lynch III, B. H. Gross, P. N. Cascade, D. L. Spizarny, A. Flint, M. A. Schork, R. I. Whyte, J. Popovich, R. Hyzy, and F. J. Martinez. 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis : predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 : 1063 1072.
- 104 ) Staples, C., N. Muller, S. Vedal, R. Abboud, D. Ostrow, and R. Miller. 1987. Usual interstitial pneumonia : correlation of CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology* 162 : 377 381.
- 105 ) Xaubet, A., C. Agusti, P. Luburich, J. Roca, C. Monton, M. C. Ayuso, J. A. Barbera, and R. Rodriguez-Roisin. 1998. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 431 436.
- 106 ) Hartley, P. G., J. R. Galvin, G. W. Hunninghake, J. A. Merchant, S. J. Yagla, S. B. Speakman, and D. A. Schwartz. 1994. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. *J. Appl. Physiol.* 76 : 271 277.
- 107 ) Lynch, D. A., C. Rose, D. E. Way, and T. E. King Jr. 1992. Hypersensitivity pneumonitis : sensitivity of high resolution CT in a population-based study. *Am. J. Roentgenol.* 159 : 469 472.
- 108 ) Muller, N., P. Kullnig, and R. Miller. 1989. The CT findings of pulmonary sarcoidosis : analysis of 25 patients. *Am. J. Roentgenol.* 152 : 1179 1182.
- 109 ) Gamsu, G., C. J. Salmon, M. L. Warnock, and P. D. Blanc. 1995. CT quantification of interstitial fibrosis in patients with asbestosis : a comparison of two methods. *Am. J. Roentgenol.* 164 : 63 68.
- 110 ) Primack, S. L., J. R. Mayo, T. E. Hartman, R. R. Miller, and N. L. Muller. 1994. MRI of infiltrative lung disease : comparison with pathologic findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18 : 233 238.
- 111 ) Labrune, S., T. Chinet, M. A. Collignon, L. Barriault, and G. J. Huchon. 1994. Mechanisms of increased epithelial lung clearance of DTPA in diffuse fibrosing alveolitis. *Eur. Respir. J.* 7 : 651 656.
- 112 ) Pantin, C. F., S. O. Valind, M. Sweatman, R. Lawrence, R. C. G., L. Brudin, A. Britten, J. M. B. Hughes, and M. Turner-Warwick. 1988. Measures of the inflammatory response in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138 : 1234 1241.
- 113 ) Yeh, S. H., R. S. Liu, L. C. Wu, N. J. Peng, and J. Y. Lu. 1995. <sup>99</sup>Tcm-HMPAO and <sup>99</sup>Tcm-DTPA radioaerosol clearance measurements in idiopathic pulmonary fibrosis. *Nucl. Med. Commun.* 16 : 140 144.
- 114 ) Wells, A. U., D. M. Hansell, M. B. Rubens, J. B. Cailles, C. M. Black, and R. M. du Bois. 1997. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis : a comparison. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155 : 1657 1664.
- 115 ) Hanley, M. E., T. E. King Jr., M. I. Schwarz, L. C. Watters, A. S. Shen, and R. M. Cherniack. 1991. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 : 1102 1106.
- 116 ) Ostrow, D., and R. M. Cherniack. 1973. Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 108 : 205 210.
- 117 ) Englert, M., J. C. Yernault, A. deCoster, and N. Clumeck. 1975. Diffusing properties and elastic properties in interstitial diseases of the lung. *Prog. Respir. Res.* 8 : 177 185.
- 118 ) Yernault, J. C., M. deJonghe, A. deCoster, and M. Englert. 1975. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bull. Physiopathol. Respir.* 11 : 231 244.
- 119 ) Gibson, G. J., and N. B. Pride. 1976. Lung distensibility : the static pressure-volume curve of the lungs and its use in clinical assessment. *Br. J. Dis. Chest* 70 : 143 183.
- 120 ) Gibson, G. J., and N. B. Pride. 1977. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis : the effects of lung shrinkage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116 : 637 647.
- 121 ) Gibson, G. J., N. B. Pride, J. Davis, and R. C. Schroter. 1979. Exponential description of the static pressure-volume curve of normal and diseased lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 120 : 799 811.
- 122 ) Fulmer, J. D., W. C. Roberts, E. R. von Gal, and R. G. Crystal. 1979. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 63 : 665 676.
- 123 ) Kornbluth, R. S., and G. M. Turino. 1980. Respiratory control in diffuse interstitial lung disease and diseases of the pulmonary vasculature. *Clin. Chest Med.* 1 : 91 102.
- 124 ) Renzi, G., J. Milic-Emili, and A. E. Grassino. 1982. The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 18 : 461 472.
- 125 ) Lourenco, R. V., G. M. Turino, L. A. G. Davidson, and A. P. Fishman. 1965. The regulation of ventilation in diffuse pulmonary fibrosis. *Am. J. Med.* 38 : 199 216.
- 126 ) Patton, J. M. S., and S. Freedman. 1972. The ventilatory response to CO<sub>2</sub> of patients with diffuse pulmonary infiltration or fibrosis. *Clin. Sci.* 43 : 55 69.
- 127 ) Bradley, G. W., and R. Crawford. 1976. Regulation of breathing during exercise in normal subjects and in chronic lung disease. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51 : 575 582.
- 128 ) VanMeerhaeghe, A., G. Scano, R. Sergyseils, M. Bran, and A. DeCoster. 1981. Respiratory drive and ventilator pattern during exercise in interstitial lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 17 : 15 26.
- 129 ) Savoy, J., S. Dhingra, and N. R. Anthonisen. 1981. Role of vagal airway reflexes in control of ventilation in pulmonary fibrosis. *Clin. Sci.* 61 : 781 784.
- 130 ) Dimarco, A. F., S. G. Kelsen, N. S. Cherniack, and B. Gothe. 1983. Occlusion pressure and breathing pattern in patients with interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127 : 425 430.

- 131) Burton, J. G. W., K. J. Killian, and N. L. Jones. 1983. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax* 38 : 778 784.
- 132) Renzi, G., J. Milic-Emili, and A. E. Grassino. 1986. Breathing pattern in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 465 : 482 490.
- 133) Fulmer, J. D., W. C. Roberts, E. R. von Gal, and R. G. Crystal. 1977. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis : comparison of morphologic and physiologic observations. *J. Clin. Invest.* 60 : 595 610.
- 134) Schofield, N. M., R. J. Davies, I. R. Cameron, and M. Green. 1978. Small airways in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113 : 729 735.
- 135) McCarthy, D. S., D. N. Ostrow, and E. S. Hershfield. 1980. Chronic obstructive pulmonary disease following idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 77 : 473 477.
- 136) Campbell, E. J., and B. Harris. 1981. Idiopathic pulmonary fibrosis [ Clinical Conference ] *Arch. Intern. Med.* 141 : 771 774.
- 137) Bye, P. T. P., F. Issa, M. Berthon-Jones, and C. E. Sullivan. 1984. Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 : 37 32.
- 138) Perez-Padilla, R., P. West, M. Lertzman, and M. H. Kryger. 1985. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132 : 224 229.
- 139) Klech, H., and C. Hutter. 1990. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL) : report of the European Society of Pneumology Task Force on BAL. *Eur. Respir. J.* 3 : 937 974.
- 140) American Thoracic Society. 1990. American Thoracic Society statement : clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142 : 481 486.
- 141) Crystal, R. G., P. B. Bitterman, S. I. Rennard, A. J. Hance, and B. A. Keogh. 1984. Interstitial lung diseases of unknown cause : disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N. Engl. J. Med.* 310 : 154 166, 235 244.
- 142) Crystal, R. G., J. E. Gadek, V. J. Ferrans, J. D. Fulmer, B. R. Line, and G. W. Hunninghake. 1981. Interstitial lung disease : current concepts of pathogenesis, staging, and therapy. *Am. J. Med.* 70 : 542 568.
- 143) Haslam, P. L., C. W. G. Turton, B. Heard, A. Lukoszek, J. V. Collins, A. J. Salisbury, and M. Turner-Warwick. 1980. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis : comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 35 : 9 18.
- 144) Haslam, P. L., C. W. G. Turton, A. Lukoszek, A. J. Salisbury, A. Dewar, J. V. Collins, and M. Turner-Warwick. 1980. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 35 : 328 339.
- 145) Honda, Y., K. Tsunematsu, A. Suzuki, and T. Akino. 1988. Changes in phospholipids in bronchoalveolar lavage fluid of patients with interstitial lung diseases. *Lung* 166 : 293 301.
- 146) McCormack, F. X., T. E. King Jr., D. R. Voelker, P. C. Robinson, and R. J. Mason. 1991. Idiopathic pulmonary fibrosis : abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 : 160 166.
- 147) Boomars, K. A., S. S. Wagenaar, P. G. H. Mulder, H. van Velzen-Blad, and J. M. M. van den Bosch. 1995. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 50 : 1087 1092.
- 148) Davis, G. S. 1994. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 15 : 37 60.
- 149) Molin, L. J., J. B. Steinberg, and L. A. Lanza. 1994. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 58 : 1595 1598.
- 150) Bensard, D. D., R. C. McIntyre Jr., B. J. Waring, and J. S. Simon. 1993. Comparison of video thorascopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 103 : 765 770.
- 151) Carnochan, F. M., W. S. Walker, and E. W. Cameron. 1994. Efficacy of video assisted thorascopic lung biopsy : an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 49 : 361 363.
- 152) Ferson, P. F., R. J. Landreneau, R. D. Dowling, S. R. Hazelrig, P. Ritter, S. Nunchuck, M. K. Perrino, C. M. Bowers, M. J. Mack, and M. J. Magee. 1993. Comparison of open versus thorascopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 106 : 194 199.
- 153) Johnston, I. D., S. A. Gomm, S. Kalra, A. A. Woodcock, C. C. Evans, and C. R. Hind. 1993. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom[See comments]. *Eur. Respir. J.* 6 : 891 893.
- 154) Smith, C. M., and K. M. Moser. 1989. Management of interstitial lung disease state-of-the-art. *Chest* 95 : 676 678.
- 155) Mapel, D. W., J. M. Samet, and D. B. Coultas. 1996. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : past, present, and future. *Chest* 110 : 1058 1067.
- 156) Stack, B. H. R., Y. E. J. Choo-Kang, and B. E. Heard. 1972. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 27 : 535 542.
- 157) Tukiainen, P., E. Taskinen, P. Holsti, O. Korhola, and M. Valle. 1983. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 38 : 349 355.
- 158) Johnson, M. A., S. Kwan, N. J. C. Snell, A. J. Nunn, J. H. Darbyshire, and M. Turner-Warwick. 1989. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 44 : 280 288.
- 159) Baughman, R. P., and E. E. Lower. 1992. Use of in-

- termittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 102 : 1090 1094.
- 160 ) Peters, S. G., J. C. McDougall, W. W. Douglas, D. T. Coles, and R. A. DeRemee. 1993. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 103 : 101 104.
- 161 ) Douglas, W. W., J. H. Ryu, S. J. Swensen, K. P. Offord, D. R. Schroeder, G. M. Caron, R. A. DeRemee, Members, and of the Lung Study Group. 1998. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : a randomized prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 220 225.
- 162 ) Hubbard, R., I. D. A. Johnston, D. Coultas, and J. Britton. 1996. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 51 : 711 716.
- 163 ) Hubbard, R., I. Johnston, and J. Britton. 1998. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis : a population-based cohort study. *Chest* 113 : 396 400.
- 164 ) Pérez-Padilla, R., J. Salas, R. Chapela, M. Sánchez, G. Carrillo, R. Pérez, R. Sansores, M. Gaxiola, and M. Selman. 1993. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 : 49 53.
- 165 ) Katzenstein, A. L. A., and J. L. Myers. 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 : 1301 1315.
- 166 ) Bjraker, J. A., J. H. Ryu, M. K. Edwin, J. L. Myers, H. D. Tazelaar, D. R. Schroeder, and K. P. Offord. 1998. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 : 199 203.
- 167 ) Vedal, S., E. V. Welsh, R. R. Miller, and N. L. Mueller. 1988. Desquamative interstitial pneumonia computed tomographic findings before and after treatment with corticosteroids. *Chest* 93 : 215 217.
- 168 ) Liebow, A. A., A. Steer, and J. G. Billingsley. 1965. Desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Med.* 39 : 369 404.
- 169 ) Yousem, S. A., T. V. Colby, and E. A. Gaensler. 1989. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* 64 : 1373 1380.
- 170 ) Myers, J. L. 1994. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. In G. R. Epler, editor. *Diseases of the Bronchioles*. Raven Press, New York. 297 305.
- 171 ) Myers, J. L., C. F. Veal, M. S. Shin, and A. L. A. Katzenstein. 1987. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease : a clinicopathologic study of six cases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 : 880 884.
- 172 ) Katzenstein, A. L., and R. F. Fiorelli. 1994. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : histologic features and clinical significance. *Am. J. Surg. Pathol.* 18 : 136 147.
- 173 ) Nagai, S., M. Kitaichi, H. Itoh, K. Nishimura, T. Izumi, and T. V. Colby. 1998. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 12 : 1010 1019.
- 174 ) Katzenstein, A. L. A., J. L. Myers, and M. T. Mazur. 1986. Acute interstitial pneumonia : a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 10 : 256 267.
- 175 ) Askin, F. B. 1993. Acute interstitial pneumonia : histopathologic patterns of acute lung injury and the Hamman-Rich syndrome revisited [Editorial ; comment]. *Radiology* 188 : 620 621.
- 176 ) Primack, S. L., T. E. Hartman, J. Ikezoe, M. Akira, M. Sakatani, and N. L. Muller. 1993. Acute interstitial pneumonia : radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 188 : 817 820.
- 177 ) Yamamoto, M., Y. Ina, and M. Kitaichi. 1989. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia ( BOOP ) : profile in Japan. In M. Harasawa, Y. Fukuchi, and H. Morinari, editors. *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology*. University of Tokyo Press, Tokyo, Japan. 61 70.
- 178 ) Myers, J. L., and T. V. Colby. 1993. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin. Chest Med.* 14 : 611 622.
- 179 ) King, T. E. Jr., and R. L. Mortenson. 1992. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience. *Chest* 102 : 8S-13S.
- 180 ) Izumi, T., M. Kitaichi, K. Nishimura, and S. Nagai. 1992. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia : clinical features and differential diagnosis. *Chest* 102 : 715 719.
- 181 ) Izumi, T. 1994. The global view of idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. In G. R. Epler, editor. *Diseases of the Bronchioles*. Raven Press, New York. 307 312.
- 182 ) Colby, T. V. 1992. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 102 : 38 S-43S.
- 183 ) Lee, K. S., P. Kullnig, T. E. Hartman, and N. L. Muller. 1994. Cryptogenic organizing pneumonia : CT findings in 43 patients. *Am. J. Roentgenol.* 162 : 543 546.
- 184 ) Travis, W. D., C. H. Fox, K. O. Devaney, L. M. Weiss, T. J. O'Leary, F. P. Ognibene, A. F. Suffredini, M. J. Rosen, M. B. Cohen, and J. Shelhamer. 1992. Lymphoid pneumonitis in 50 adult patients infected with the human immunodeficiency virus : lymphocytic interstitial pneumonitis versus nonspecific interstitial pneumonitis. *Hum. Pathol.* 23 : 529 541.
- 185 ) Strimlan, C. V., E. C. Rosenow III, L. H. Weiland, and L. R. Brown. 1978. Lymphocytic interstitial pneumonitis : a review of 13 cases. *Ann. Intern. Med.* 68 : 616 621.
- 186 ) Lacronique, J., C. Roth, J.-P. Battesti, F. Basset, and J. Chretien. 1982. Chest radiological features of pul-

- monary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 37: 104-109.
- 187) Schönfeld, N., W. Frank, S. Wenig, P. Uhrmeister, E. Allica, H. Preussler, A. Grassot, and R. Loddenkemper. 1993. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 60: 38-44.
- 188) Crausman, R. S., C. A. Jennings, R. Tuder, C. G. Irvin, and T. E. J. King. 1996. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 426-435.
- 189) Colby, T. V., and C. Lombard. 1983. Histiocytosis X in the lung. *Hum. Pathol.* 14: 847-856.
- 190) Basset, F., B. Corrin, H. Spencer, J. Lacronique, C. Roth, P. Soler, J. Battesti, R. Georges, and J. Chretien. 1978. Pulmonary histiocytosis X. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118: 811-820.
- 191) Mapel, D. W., W. C. Hunt, R. Utton, K. B. Baumgartner, J. M. Samet, and D. B. Coultas. 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 53: 469-476.
- 192) Egan, J. J., and A. A. Woodcock. 1996. Does the treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis influence prognosis? *Respir. Med.* 90: 127-130.
- 193) Meier-Sydow, J., M. Rust, H. Kronenberger, C. Thiel, M. Amthor, and H. Riemann. 1979. Long-term follow-up of lung function parameters in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with prednisone and azathioprine or D-penicillamine. *Prax. Pneumol.* 33: 680-688.
- 194) Meier-Sydow, J., S. M. Weiss, R. Buhl, M. Rust, and G. Raghu. 1994. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 15: 77-96.
- 195) Raghu, G., W. J. Depaso, K. Cain, S. P. Hammar, C. E. Wetzel, D. F. Dreis, J. Hutchinson, N. E. Pardee, and R. H. Winterbauer. 1991. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 291-296.
- 196) Rennard, S. I., P. B. Bitterman, T. Ozaki, W. N. Rom, and R. G. Crystal. 1988. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages *in vitro*: the basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137: 181-185.
- 197) Wright, P. H., B. E. Heard, S. J. Steel, and M. Turner-Warwick. 1981. Cryptogenic fibrosing alveolitis: assessment by graded trephine lung biopsy histology compared with clinical, radiographic, and physiological features. *Br. J. Dis. Chest* 75: 61-70.
- 198) Gulsvik, A., F. Kjelsberg, A. Bergmann, S. S. Froland, K. Rootwelt, and J. R. Vale. 1986. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy as initial treatment in cryptogenic fibrosing alveolitis: a pilot study. *Respiration* 50: 252-257.
- 199) Cegla, U. H., R. F. Kroidl, J. Meier-Sydow, C. Thiel, and G. V. Czarnecki. 1975. Therapy of the idiopathic fibrosis of the lung. Experiences with three therapeutic principles corticosteroids in combination with azathioprine, D-penicillamine, and para-amino-benzoate. *Pneumologie* 152: 75-92.
- 200) Cegla, U. H. 1977. Treatment of idiopathic fibrosing alveolitis: therapeutic experiences with azathioprine-prednisolone and D-penicillamine-prednisolone combination therapy. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 107: 184-187.
- 201) Dayton, C. S., D. A. Schwartz, R. A. Helmers, R. J. Pueringer, S. R. Gilbert, R. K. Merchant, and G. W. Hunninghake. 1993. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy: implications for further studies. *Chest* 103: 69-73.
- 202) Hunninghake, G. W., and A. R. Kalica. 1995. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151: 915-918.
- 203) Fukazawa, M., M. Kawano, S. Hisano, K. Ueda, and K. Matsuba. 1990. Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 149: 441-442.
- 204) Selman, M., G. Carrillo, J. Salas, R. P. Padilla, R. Pérez-Chavira, R. Sansores, and R. Chapela. 1998. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 114: 507-512.
- 205) Vallance, D. K., J. P. Lynch III, and W. J. McCune. 1995. Immunosuppressive treatment of the pulmonary manifestations of progressive systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 7: 174-182.
- 206) Ziesche, R., E. Hofbauer, K. Wittmann, V. Petkov, and L. H. Block. 1999. A preliminary study of long-term treatment with interferon Gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 341: 1264-1269.
- 207) Raghu, G., W. C. Johnson, D. Lockhart, and Y. Mageto. 1999. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159: 1061-1069.
- 208) Cantin, A. M., S. L. North, G. A. Fells, R. C. Hubbard, and R. G. Crystal. 1987. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 79: 1665-1673.
- 209) Cantin, A. M., P. Larivee, and R. O. Begin. 1990. Extracellular glutathione suppresses human lung fibroblast proliferation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 3: 79-85.
- 210) McLaughlin, G. E., and L. Frank. 1994. Effects of the 21-aminosteroid, U 74389 F, on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Crit. Care Med.* 22: 313-319.
- 211) Cantin, A. M., R. C. Hubbard, and R. G. Crystal. 1989. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139: 370-372.
- 212) Behr, J., K. Maier, B. Degenkolb, F. Krombach, and C. Vogelmeier. 1997. Antioxidative and clinical ef-

- fects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 : 1897 1901.
- 213 ) Piguet, P. F., H. Rosen, C. Vesin, and G. E. Grau. 1993. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica with anti-CD 11 antibodies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 : 435 441.
- 214 ) Goldstein, R. H., and A. Fine. 1995. Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest* 108 : 848 855.
- 215 ) Giri, S. N., D. M. Hyde, and M. A. Hollinger. 1993. Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 48 : 959 966.
- 216 ) Piguet, P. F., and C. Vesin. 1994. Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur. Respir. J.* 7 : 515 518.
- 217 ) Piguet, P. F., C. Vesin, G. E. Grau, and R. C. Thompson. 1993. Interleukin 1 receptor antagonist ( IL-1 ra ) prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica. *Cytokine* 5 : 57 61.
- 218 ) Schwartz, D. A., D. S. Van Fossen, C. S. Davis, R. A. Helmers, C. S. Dayton, L. F. Burmeister, and G. W. Hunninghake. 1994. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 : 444 449.
- 219 ) Turner-Warwick, M., and P. L. Haslam. 1987. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 : 26 34.
- 220 ) Peterson, M. W., M. Monick, and G. W. Hunninghake. 1987. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 92 : 51 56.
- 221 ) Kirk, J. M. E., E. D. Bateman, P. L. Haslam, G. L. Laurent, and M. Turner-Warwick. 1984. Serum type III procollagen peptide concentrations in cryptogenic fibrosing alveolitis and its clinical relevance. *Thorax* 39 : 726 732.
- 222 ) Livingstone, J. L., J. G. Lewis, L. Reid, and K. E. Jefferson. 1964. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis : a clinical, radiological, and pathological study based on 45 patients. *Q. J. Med.* 33 : 71 103.
- 223 ) Hiwatari, N., S. Shimura, T. Sasaki, T. Aikawa, Y. Ando, H. Ishihara, K. Sekizawa, H. Sasaki, and T. Takishima. 1991. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with mucous hypersecretion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143 : 182 185.
- 224 ) Hallgren, R., L. Bjermer, R. Lundgren, and P. Venge. 1989. The eosinophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. Signs of eosinophil activation in the lung are related to impaired lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 : 373 377.
- 225 ) Wells, A. U., and R. M. du Bois. 1994. Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 7 : 637 639.
- 226 ) McSweeney, A. J., and T. L. Creer. 1995. Health-related quality-of-life assessment in medical care. *Disease-a-Month* 41 : 1 71.
- 227 ) Erbes, R., T. Schaberg, and R. Loddenkemper. 1997. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : are they helpful for predicting outcome? *Chest* 111 : 51 57.
- 228 ) Schreiner, R., R. L. Mortenson, D. Ikle, and T. E. King, Jr. 1993. Interstitial lung disease in the elderly. In D. Mahler, editor. *Pulmonary Disease in the Elderly*. Marcel Dekker, New York. 339 385.
- 229 ) Mahler, D. A. 1998. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 113 : 263S-268S.
- 230 ) Harris-Eze, A. O., G. Sridhar, R. E. Clemens, C. G. Gallagher, and D. D. Marciniuk. 1994. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 : 1616 1622.
- 231 ) Harris-Eze, A. O., G. Sridhar, R. E. Clemens, T. A. Zintel, C. G. Gallagher, and D. D. Marciniuk. 1996. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154 : 994 1001.
- 232 ) Harris-Eze, A. O., G. Sridhar, R. E. Clemens, T. A. Zintel, C. G. Gallagher, and D. D. Marciniuk. 1995. Low-dose nebulized morphine does not improve exercise in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 : 1940 1945.
- 233 ) American Thoracic Society. 1993. Lung transplantation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 : 772 776.
- 234 ) American Thoracic Society. 1998. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 335 339.