

【特集】 特発性間質性肺炎の診療の現状と将来展望

## 膠原病の匂いのする間質性肺疾患：IPAFを中心に

穂積宏尚\*, 須田隆文\*

\*浜松医科大学内科学第二講座 (〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1)

Interstitial lung disease with a rheumatic flavor: a focus on IPAF

Hironao Hozumi\*, Takafumi Suda\*

\*Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

### 要旨

特発性間質性肺炎の中には、膠原病らしい所見をもちながらも確立した診断基準を満たさない「膠原病の匂いのする間質性肺疾患」が存在する。このような一群を分類するための基準は混沌としていたが、近年、interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) という概念に統一されようとしている。本稿では、この「膠原病の匂いのする間質性肺疾患」がIPAFという概念に至るまでの経緯と、最近報告されたIPAFに関する研究について概説する。

**Keywords :** 特発性間質性肺炎, IPAF, 自己免疫性, 間質性肺疾患, 膠原病 / idiopathic interstitial pneumonias, interstitial pneumonia with autoimmune features, autoimmune, interstitial lung disease, connective tissue disease

### はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias : IIPs) とは、原因の特定できない間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) の総称である。その診断には膠原病・血管炎症候群などの自己免疫性疾患や、過敏性肺臓炎やじん肺など環境暴露に関連したもの、薬剤性、その他の二次性ILDを来す背景疾患や原因を除外することが必要である<sup>1)2)</sup>。ILDの原因によって患者の治療方針・予後は大きく左右されるため、この背景疾患・原因検索のプロセスは臨床的に極めて重要である。

膠原病とは、全身のさまざまな臓器に機能障害をもたらす自己免疫性疾患群である。関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) や多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis : PM/DM) , 全身性強皮症

(systemic sclerosis : SSc) , シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) , 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) , 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) などの膠原病は、二次性ILDを来す背景疾患として広く認識されており、それぞれ特徴的な症状・身体所見, 検査所見を呈する。膠原病に合併したILDは、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) と比較して予後が良好であり、治療方針が大きく異なるため、IIPsにおける最も重要な鑑別疾患の一つである。しかしながら、実臨床において、膠原病らしい所見をもちながらも確立した診断・分類基準を満たさない症例に遭遇することは少なくない。こういった「膠原病の匂いのするILD」を、undifferentiated

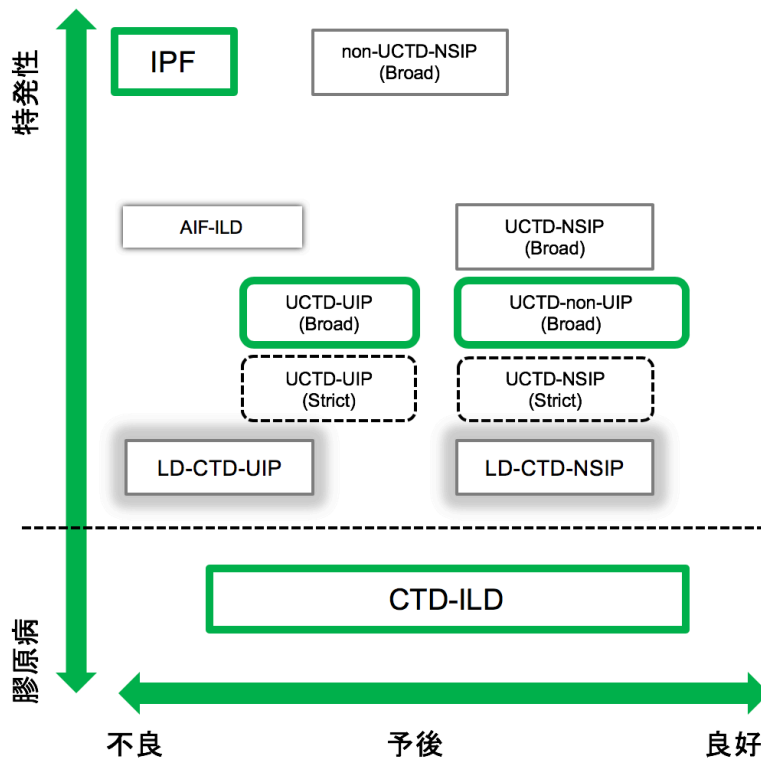


図1 IPFと膠原病の匂いのするILD, CTD-ILDの予後の比較 (報告のまとめ)

IPF : idiopathic pulmonary fibrosis, ILD : interstitial lung disease, CTD : connective tissue disease, UCTD : undifferentiated CTD, NSIP : nonspecific interstitial pneumonia, AIF-ILD : autoimmune featured ILD, UIP : usual interstitial pneumonia, LD-CTD : lung dominant CTD.

connective tissue disease (UCTD)<sup>3)4)</sup>という概念を当てはめた研究がまず報告され<sup>5)9)</sup>, 次いでlung-dominant connective tissue disease (LD-CTD)<sup>10)</sup>やautoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD)<sup>11)</sup>といった概念も提唱された。しかしながらこれらの概念は、それぞれ個別の研究者らによる提唱であって、診断・分類基準に含まれる項目が異なる。このような問題を解決するため、米国胸部学会 (American Thoracic Society : ATS) と欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society : ERS) の合同のもと、2015年にinterstitial pneumonia with autoimmune features

(IPAF) の概念が提唱された<sup>12)</sup>。本稿ではUCTDの概念から始まった「膠原病の匂いのするILD」とIPAFを中心に概説する。

## UCTDの概念とILD

UCTDとは、LeRoyらによって提唱されたundifferentiated connective tissue syndromeに由来し<sup>13)</sup>, その後Moscaらによって提唱された「膠原病らしい身体所見や症状, 検査所見があるが, いずれの膠原病の診断基準を満たさない疾患」を指す概念である<sup>3)</sup>。そのUCTD症例の多くは若年～中年の女性であり, 関節症状やレイノー現象, 乾燥症状など多彩な全身症状を主とする<sup>14)</sup>。当初, UCTDは膠

原病の前駆状態であると考えられていた。すなわち、「膠原病の匂いのする」患者をUCTDと分類して経過観察することで、後に発症する膠原病を早期に診断し、治療介入する狙いがあったと考えられる。UCTD患者の約30～40%程度が膠原病を発症すると言われているが、一方で、長期観察しても膠原病の診断基準を満たさないstable UCTDの一群も明らかになっている<sup>15)</sup>。

もともとUCTDの概念は膠原病リウマチ科医の視点によるものであり、ILDを意識して作られたものではなかった。しかしながら、IIPsの診断過程において、UCTDの概念に当てはまる例は実在する。2007年にKinderらはこの点に着目し<sup>4)</sup>、UCTDの基準(broadなUCTD基準)を作成してIIPsとの関係を後方視的に検討したところ、IIPs全体の約10%がUCTDの基準を満たした。そのUCTD群は、non-UCTD群よりも若年の中年女性・非喫煙者が多く、多彩な肺外症状も呈しており、UCTD群が典型的な膠原病患者の背景によく似ていることを示した。特に、UCTD群ではnonspecific interstitial pneumonia (NSIP)が83%と最も多く、特発性NSIP (I-NSIP)と診断された症例の88%がUCTDの基準を満たした。このUCTDとI-NSIPの密接な関係性から、Kinderらは「I-NSIPは自己免疫性の疾患であり、UCTDの肺病変である」と提唱した。しかし、著者らがKinderらのbroadなUCTD基準を用いてI-NSIP患者を後方視的に検討したところ、約半数程度しかUCTD基準を満たさなかった<sup>5)</sup>。その後の複数の研究においても、Kinderらが主張するほどUCTDとI-NSIPとの関係は密接ではなく、コホートや基

準によって異なることが報告されている<sup>6)8)9)16)</sup>。

Kinderら以降、CorteらはstrictなUCTD基準を<sup>9)</sup>、VijらはAIF-ILD基準を<sup>11)</sup>、FischerらはLD-CTDをそれぞれ提案し<sup>10)</sup>、broadなUCTD基準も含めて、さまざまな角度からIIPsにおける「膠原病の匂い」の意義が検証された。特に予後においては、用いる基準やコホートによって多様な結果が報告されている(図1)<sup>5)7)8)11)16)-19)</sup>。概して、同じ基準を用いた場合にはIIPsと同様にUIPパターンよりもNSIPパターンもしくはnon-UIPパターンの方が予後良好であり、同じ組織型であれば、「膠原病の匂い」を有する方が予後良好なようである。しかしながら、これらの研究のほとんどが後方視的な解析に基づいていることに注意しなければならない。

こうした検討により、「膠原病の匂いのする」群と「膠原病の匂いのしない」群との臨床像・予後の違いが示唆されたが、採用された基準が異なっている。Assayagらの報告では、同じコホートをbroad UCTD, strict UCTD, AIF-ILD, LD-CTDの基準で分類した場合に、その一致率は決して高くなく、すべての基準を満たしたのは18%のみであった<sup>19)</sup>。また、それぞれの基準に組み込まれた項目は、特異性の低いものから高いものまでさまざまであり、それぞれ提唱者の考え方が反映されたものであって、コンセンサスが得られた項目とは言い難い。したがって、各基準間の一致率や各項目の特異性などの課題解決も含めて、これらを統一した基準の作成が望まれていた。

表1 IPAFの分類基準

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HRCTまたは外科的肺生検によって証明された間質性肺疾患が存在する かつ</li> <li>2. 二次性の間質性肺疾患の原因となる他疾患を除外できる かつ</li> <li>3. 明らかな膠原病の基準を満たさない かつ</li> <li>4. 以下のドメインのうち,少なくとも2つの中から少なくとも1つの特徴を有する <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 臨床的ドメイン</li> <li>B. 血清学的ドメイン</li> <li>C. 形態学的ドメイン</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>A. 臨床的ドメイン <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 手指遠位部の亀裂 (機械工の手: mechanic handsなど)</li> <li>2. 指尖部潰瘍</li> <li>3. 関節炎または多関節の朝のこわばり(60分以上)</li> <li>4. 手掌の毛細血管拡張症</li> <li>5. レイノー現象</li> <li>6. 原因不明の手指の浮腫</li> <li>7. 原因不明の手指伸側表面の固定性皮疹 (ゴットロンサイン)</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>B. 血清学的ドメイン <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抗核抗体320倍以上 diffuse, speckled, homogeneousパターン または <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Nucleolarパターン (力価を問わない) または</li> <li>b. Centromereパターン (力価を問わない)</li> </ol> </li> <li>2. リウマトイド因子が正常上限の2倍以上</li> <li>3. 抗CCP抗体</li> <li>4. 抗ds-DNA抗体</li> <li>5. 抗SS-A / Ro抗体</li> <li>6. 抗SS-B / La抗体</li> <li>7. 抗RNP抗体</li> <li>8. 抗Sm抗体</li> <li>9. 抗トポイソメラーゼ (Scl-70) 抗体</li> <li>10. 抗tRNA合成酵素 (ARS) 抗体 (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS)</li> <li>11. 抗PM-Scl抗体</li> <li>12. 抗MDA5抗体</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>C. 形態学的ドメイン <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HRCTによる画像パターン <ol style="list-style-type: none"> <li>a. NSIP</li> <li>b. OP</li> <li>c. NSIP with OP overlap</li> <li>d. LIP</li> </ol> </li> <li>2. 外科的肺生検による病理パターン <ol style="list-style-type: none"> <li>a. NSIP</li> <li>b. OP</li> <li>c. NSIP with OP overlap</li> <li>d. LIP</li> <li>e. 胚中心を伴う間質のリンパ球集簇</li> <li>f. びまん性のリンパ球・形質細胞浸潤 (リンパ濾胞の有無は問わない)</li> </ol> </li> <li>3. マルチコンパートメントの関与 (間質性肺炎の所見に加えて) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 原因不明の胸水または胸膜肥厚</li> <li>b. 原因不明の心嚢水または心膜肥厚</li> <li>c. 原因不明の気道病変 (呼吸機能検査, 画像, 病理検査による)</li> <li>d. 原因不明の肺血管障害</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>

(文献<sup>12)</sup>より引用改変)

## IPAFという概念

IIPsの診断過程において問題となる「膠原病の匂いのするILD」を定義するために、呼吸器科医や膠原病リウマチ科医、放射線科医、病理医など各分野のエキスパートによって構

成されたATS/ERS合同のtask forceが形成された。このtask forceは、UCTDやAIF-ILD, LD-CTDという表記を避け、新たにIPAFという表記と分類基準を提案した<sup>12)</sup>。この概念は、「膠原病の匂いのするILD」の臨床的意

義を検証するための統一したプラットホームである。したがって、実臨床に直結する診断基準ではなく、将来的な検証を目的とした分類基準であり、ただちに治療方針に影響するものではないことに注意すべきである。そのIPAFの分類基準を表1に示す。この基準が示すように、二次性ILDの原因となる背景疾患・原因がないことが必須であり、この点においてはIIPsとまったく同じである。IIPsのATS/ERSステートメントにおいてもこのような一群をIIPsとして扱うことが許容されている<sup>2)</sup>。IPAFと分類するためには、さらに「膠原病の匂い」を示す臨床的・血清学的・形態学的の3つのドメインのうち、少なくとも2つのドメインの中の、少なくとも1項目以上を満たす必要がある。

### 臨床的ドメイン

臨床的ドメインには「膠原病に特異的ではあるが、それ単独では膠原病の診断に至らない所見」が含まれるようになった。各項目を見ると、DMやSSc, RA, MCTDなどを意識したような所見である。一方、UCTDやAIF-ILD, LD-CTDに含まれていた項目のうち、非特異的な所見(脱毛, 光線過敏, 口腔潰瘍, 体重減少, 乾燥症状, 筋痛, 関節痛など)は除外されている。これらの所見は、膠原病リウマチ科医のような精通した臨床医によって、網羅的に評価されるのが望ましい。

### 血清学的ドメイン

血清学的ドメインでは、低力価のdiffuse, speckled, homogeneous型の抗核抗体やリウマトイド因子, 赤沈, CRP, クレアチンキ

ナーゼのような非特異的な項目は除外された。抗核抗体のうち, centromere (discrete)型は抗セントロメア抗体に一致し, nucleolar型は抗Th/To抗体や抗U3RNP抗体, 抗PM-Scl抗体に対応する。いずれもSScに特異的な自己抗体であるが, これらのnucleolar型の自己抗体は本邦において保険収載されていない。

MPO-ANCAやPR3-ANCAなどの抗好中球細胞質抗体(ANCA)はILDとの関連性が報告され, AIF-ILDの基準にも含まれていた。しかし, Fischerらは顕微鏡的多発血管炎などの血管炎症候群と膠原病を区別して考えており, 「ANCAはむしろ血管炎と関わりが深い」という理由でANCAを除外している。余談ではあるが, 膠原病という概念はリウマチ性疾患(rheumatic disease), 自己免疫性疾患(autoimmune disease), 結合組織病(connective tissue disease)の概念が重複したものであり, 膠原病と翻訳される英語もcollagen disease, collagen vascular disease, またはconnective tissue diseaseと時と場合によって使い分けられている。さらに膠原病は, 古典的膠原病(RA, SLE, SSc, PM/DMなど)や, ほかの膠原病・膠原病類縁疾患(SSやMPAなど)に分類されることもある。呼吸器科医にとって, IPAFがカバーするconnective tissue diseaseやautoimmune featureの範囲がわかりづらいのは, このような背景が影響しているものと思われる。

抗ARS抗体は, 多彩な症状を示す抗ARS抗体症候群やPM/DMと関わりが深い。しかしながら, IIPsの中には抗ARS抗体が陽性であるものの, PM/DM診断基準を満たさない例

にしばしば遭遇する。抗ARS抗体症候群は独立した疾患概念として十分に確立していないため、PM/DMを含む膠原病の診断基準を満たさず他の二次性ILDが除外できる症例は、原則的にIIPsの範疇で対応すべきであろう。

今回のIPAFの血清学的ドメインに組み込まれたもの以外にも、膠原病に関連する新しい自己抗体の同定、あるいは利用可能になる可能性があるため、いずれ修正される可能性がある。

### 形態学的ドメイン

形態学的ドメインは、HRCTによる画像パターン、外科的肺生検による病理パターン、マルチコンパートメント病変の3項目によって構成されており、いずれか1項目を満たせばよい。

HRCTによる画像パターンとして、UIPパターンを示す症例は、ほかのドメインや形態学的ドメインの他項目を満たす必要がある。一方、NSIPパターン、OPパターン、NSIP with OPパターン、LIPパターンのように、膠原病に合併したILDにみられる頻度が比較的多いパターンは、膠原病らしさを示唆する所見としてIPAF基準に組み込まれている。しかしながら、画像パターンの具体例が原著論文中に示されているものの、それぞれのパターンは確立したものではなく、再現性が十分に検証されていない。したがって、読影者によってその画像診断が異なってしまう可能性が懸念される。

病理所見として挙げられた4つの病理パターンや2つの所見は、膠原病に合併したILDに多い所見と言われている。一方、病理学的なUIP

パターンはHRCTパターン同様、それ単独では膠原病らしさを強く示唆する所見とは判断されない。ただし、胚中心を伴うリンパ球浸潤や高度なリンパ球/形質細胞浸潤を間質に伴う場合には、膠原病らしさを示唆する所見と判断できる可能性がある。しかしながら、どの程度の細胞浸潤を陽性と判定すべきかどうかの明確な基準がなく、この点に関しても病理医によって病理診断が変わってしまうという課題を有している。

胸郭内マルチコンパートメント病変は、膠原病に合併するILDに付随する所見として知られている。気流閉塞（閉塞性細気管支炎）や細気管支炎、気管支拡張症などの気道病変はRAやSSにしばしばみられる所見である。この場合、呼吸機能検査による残気量増加や1秒量・1秒率の低下、呼吸抵抗の増加、HRCTでのモザイクパターン、呼気撮影でのair trapping所見、気管支壁肥厚・気管支拡張所見、気管支血管束周囲の嚢胞の評価、病理組織での閉塞性細気管支炎・濾胞性細気管支炎の評価など、多面的な評価が必要である。また、肺高血圧症はSScやMCTDなどと関連し、その存在の有無には右心カテーテル検査が必要である。心臓超音波検査の信頼性はやや落ちるが、日常診療におけるスクリーニング検査として考慮される。換気障害に比して過度なガス交換能低下や労作時低酸素血症は、早期肺血管病変を疑う所見の1つである。

### IPAFの臨床・画像・病理

IPAF基準の提唱以降、いくつかの後方視研究が報告されている<sup>20-24)</sup>。これらによれば、IPAF基準を満たす患者の平均年齢はおおよそ

表2 IPAF基準を用いた後方視的コホート研究

著者	背景コホート	IPAFの予後
Oldham 2015	ILD全体 (IIPs, UCTD-ILD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・約6年の観察期間に40%が死亡</li> <li>・IPFとCTD-ILDのおおよそ中間</li> <li>・IPAFのUIPはIPFと同等</li> <li>・IPAFのnon-UIPはCTD-ILDと同等</li> </ul>
Chartrand 2016	IIPs	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均5年の観察期間で死亡例なし</li> </ul>
Ahmad 2017	ILD全体	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IPFと同等か不良</li> </ul>
Kelly 2018	UCTD-ILD	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IPFよりも良好</li> <li>・IPAFのnon-UIPはIPAFのUIPより良好</li> </ul>
Yoshimura 2018	IPF 特発性NSIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>・non-IPAFよりも良好</li> <li>・IPAFのNSIPはnon-IPAFのNSIPより良好</li> <li>・IPAFのUIPはnon-IPAFのUIPより良好な傾向</li> </ul>

55～65歳，女性比率は40～70%，非喫煙者優位であり，IPFと比較するとやや若年で女性が多い。StrictなUCTD基準，あるいはbroadなUCTD基準を満たしたILD患者の90%以上がIPAFの基準を満たしたとの報告もある<sup>20)23)</sup>。臨床的ドメインの陽性所見として，「関節炎や朝のこわばり」や「レイノー現象」，血清学的ドメインでは「抗核抗体」や「抗SS-A/Ro抗体」，形態学的ドメインでは「肺血管障害」がいずれのコホートでも共通して上位にランキングしているのが興味深い。抗ARS抗体陽性の頻度はコホートによって異なる<sup>21)22)</sup>。抗MDA5抗体が測定されていないコホートもあるが，少なくとも陽性例の報告はない。

これらの研究で特に注目すべきは，コホート毎のHRCT・病理パターンの割合である。Oldhamらのコホートでは<sup>20)</sup>，IPAF基準を満たした患者の約70%がHRCTもしくは病理学的UIPであったのに対し，Chartrandら<sup>21)</sup>，Ahmadら<sup>22)</sup>，Kellyらのコホートは<sup>23)</sup>，HRCTもしくは病理学的NSIP・OP・NSIP

with OPパターンが約60%以上を占めていた。それぞれの背景ILDコホートの特徴がHRCT・病理パターンの割合に反映されるため，このあたりも今後のIPAF研究の課題と言える。

### Modified IPAF

Oldhamらの研究では，単変量解析ではあるが，各ドメインの予後的意義も評価している<sup>20)</sup>。IPAFにおいて，臨床的ドメインを有することは予後良好因子となり，形態学的ドメインのHRCTもしくは病理所見を満たすことは予後良好となる傾向があった。一方，形態学的ドメインにおけるマルチコンパートメント病変，特に肺血管の拡張は予後不良因子となった<sup>20)25)</sup>。血清学的ドメインは予後に影響しなかった。これらの結果をもとに，予後に影響しなかった血清学的ドメインを除外し，予後良好と関連した臨床的ドメインと形態学的ドメイン内のHRCTもしくは病理所見を満たすものをmodified IPAFと定義した場合に，UIPパターンが比較的多く含まれていたにも関わらず，その予後はCTD-ILDと同等だった。

このmodified IPAFは、少なくともIPFとは異なった予後良好な一群を抽出できる可能性はあるが、さらなる検証が必要であろう。

## IPAFと急性増悪

著者らはIPAFの臨床像や予後だけでなく、ILDの急性増悪(AE)にも注目した<sup>24)</sup>。163人のIPF患者のうち13人(8%)、31人のI-NSIP患者のうち19人(61%)がIPAFの基準を満たした。そのコホートにおいて、IPAF群はnon-IPAF群と比較して、有意にAE発症率が低かった。IPFとI-NSIPにわけて評価した場合には、I-NSIPではIPAF群とnon-IPAF群に大きな差はなかったが、IPFではIPAF群の方がnon-IPAF群と比較してAE発症率が低い傾向にあった。著者らのコホートではIPAF群とnon-IPAF群におけるIPFとI-NSIPの構成比率が大きく異なるため、IPFとI-NSIPのAE発症率の違いが影響している可能性もある<sup>26)</sup>。しかしながら、膠原病に合併したILDはIPFほどAE発症率が高くない可能性も報告されており<sup>27)</sup>、IPAFのAE発症率は背景の膠原病的要素が影響している可能性も示唆される。

## IPAFの予後と治療

IPAFに関する研究の予後に関するまとめを表2に示す。対照的なのはOldhamら<sup>20)</sup>とChartrandら<sup>21)</sup>のコホートである。UIP比率が高い前者は約30%がステロイド治療を受け、約6年の観察期間中に40%が死亡し、NSIP・OP・NSIP with OPが多い後者は、ほぼ全例がステロイドを含む免疫抑制治療を受け、約5年の観察期間において死亡例はいなかった。おおむね、IPAF基準を満たす群はIPFよりも

予後良好な傾向があるが、IPAF基準を満たす症例をUIPとnon-UIPに区別すると、non-UIPの方が予後良好なようである。したがって、IPAFのグループとしての予後は、コホートを構成するHRCT・病理パターンの割合や、それによって受ける治療の違いが影響しているであろう。この画像もしくは病理学的な所見が予後・治療に影響するという点では、たとえIPAF基準を満たしても、基本的に立ち返ってIIPsとしてのmultidisciplinary diagnosisが重要であることを示唆している。治療に関しても、原則的にはIIPsとして方針を決めるべきであるが、IPFと分類されても、ひよっとすると、膠原病的な要素があるという点で、抗線維化薬よりもステロイドを含む免疫抑制治療の効果が期待できる一群があるかもしれない。現時点ではIPAFを含む「膠原病の匂いのする」一群に対する確立した治療エビデンスはない。

## おわりに

これまで混沌としていた「膠原病の匂いのするILD」の概念はIPAFという概念に統一されようとしているが、これはあくまでも臨床像や予後を明らかにするための臨床研究を目的とした分類基準であり、実臨床において治療方針を決めるものではないことに注意すべきである。そして今後は、「IPAFはIIPsとは区別すべきなのか?」、「IPAFは膠原病と言ってよいのか? 確立した膠原病をいずれ発症するのか?」、「IPAFの標準的な治療は何か?」、「IPAF基準はどのように修正すべきか?」といった疑問の解決が必要である。今後の前向き研究が望まれる。



利益相反：なし。

## 文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 277-304.
- 2) Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 733-48.
- 3) Mosca M, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 615-20.
- 4) Kinder BW, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 691-7.
- 5) Suda T, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med.* 2010; 104: 1527-34.
- 6) Romagnoli M, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J.* 2011; 38: 384-91.
- 7) Nunes H, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J.* 2015; 45: 746-55.
- 8) Kim HC, et al. Interstitial pneumonia related to undifferentiated connective tissue disease: pathologic pattern and prognosis. *Chest.* 2015; 147: 165-72.
- 9) Corte TJ, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2012; 39: 661-8.
- 10) Fischer A, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010; 138: 251-6.
- 11) Vij R, et al. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011; 140: 1292-9.
- 12) Fischer A, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015; 46: 976-87.
- 13) LeRoy EC, et al. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 341-3.
- 14) Mosca M, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011; 10: 256-8.
- 15) Bodolay E, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 313-20.
- 16) Kondoh Y, et al. Broader criteria of undifferentiated connective tissue disease in idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med.* 2015; 109: 389-96.
- 17) Alhamad EH, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2012; 106: 1575-85.
- 18) Omote N, et al. Lung-Dominant Connective Tissue Disease: Clinical, Radiologic, and Histologic Features. *Chest.* 2015; 148: 1438-46.
- 19) Assayag D, et al. Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: a comparison of proposed criteria. *Respir Med.* 2015; 109: 1326-31.
- 20) Oldham JM, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2016; 47: 1767-75.
- 21) Chartrand S, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med.* 2016; 119: 150-4.
- 22) Ahmad K, 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.
- 23) Kelly BT, et al. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and

- contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018 ; 23: 600-5.
- 24) Yoshimura K, 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.
- 25) Chung JH, et al. CT Findings, Radiologic-Pathologic Correlation, and Imaging Predictors of Survival for Patients With Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features. *AJR Am J Roentgenol*. 2017; 208: 1229-36.
- 26) Park IN, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132: 214-20.
- 27) Suda T, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009; 103: 846-53.

掲載日2018年8月17日

© Hironao Hozumi, et al. 本論文の複製権, 翻訳権, 上映権, 譲渡権, 貸与権, 公衆送信権 (送信可能化権を含む) は弊社に帰属し, それらの利用ならびに許諾等の管理は弊社が行います。