

はじめに

特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonia; 以下 IIP) は、原因不明の間質性肺炎の総称であり、診断のみならず治療面においても多くの未解決の問題を残している疾患群である。その病型は、急性経過 (急性型) と慢性経過 (慢性型) とに分類されるが、いずれの病型においてもその活動性を客観的かつ迅速に評価することが重要である。今日、⁶⁷Ga シンチグラフィ、気管支肺胞洗浄、呼吸機能検査および CRP、LDH などの血清マーカーなどが疾患活動性の評価に用いられているが、臓器特異性・侵襲性・経済性などの面を考慮した場合には、客観的かつ有用な指標はないのが現状である¹⁾。KL-6 抗原は、II 型肺胞上皮や呼吸細気管支上皮細胞などに発現するヒトムチンの MUC1 にクラスター分類される高分子量の糖蛋白であり、1985 年に河野らにより発見され²⁾、現在では間質性肺炎の活動性マーカーとして注目されている³⁾。これまでに著者らは本調査研究班の検討課題として、びまん性肺疾患における KL-6 の有用性の検討を行い、間質性肺炎の臨床診断のみならず活動性の評価や治療効果を把握する指標としての血清 KL-6 値測定の有用性を報告してきた^{4, 5)}。

今回の検討では、IIP 急性増悪例に対するステロイドパルス療法施行前後の血清 KL-6 値の推移に関する検討を行い、その有用性について報告する。

対象と方法

1994 年 4 月から 1999 年 3 月までに当科で経験した IIP 症例のうち急性増悪をきたし、ステロイドパルス療法施行前後およびその後経時的に血清 KL-6 値の測定が可能であった 13 例を対象とした。対象 13 例は、胸腔鏡下肺生検などにより組織学的診断が得られた 11 例および厚生省特定疾患「間質性肺疾患」調査研究班による診断基準¹⁾ で臨床的に IIP と診断でき、CT 画像上蜂窩肺を認めた 2 例である。IIP の急性増悪の定義は、1 カ月以内の経過で、a. 呼吸困難の増強、b. 胸部単純 X 線で両側スリガラス影・浸潤影の出現や増加、c. 同一条件下で PaO₂ が 10 Torr 以上低下する、などの所見がすべて認められた場合とした。

対象症例についてステロイドパルス療法前後の臨床所見、動脈血酸素分圧、画像所見の推移を詳細に検討し、初回パルス療法施行 1 週間後にその効果を総合的に判定した。初回ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾン 1,000mg/日を 3 日間連続投与し、後療法としてプレ

ドニゾン 60-80mg/日の経口または点滴投与を 4 日間行い、これを 1クールとして 2-4 クール繰り返した。また血清 KL-6 値は可能な限り 7-14 日ごとに保存した血清を用い、EIA kit (ED-046, エーザイ) により測定した。

結 果

IIP 急性増悪例 13 例のうち 6 例でステロイドパルス療法開始 1 週間以内に自覚症状、動脈血酸素分圧、胸部 X 線所見の改善を認めた。残りの 7 例では明かな効果を認めなかった。

図 1 にステロイドパルス療法が有効であった 6 例における KL-6 値の推移を示す。初回パルス療法を行った時を横軸の基準点とし、またこれまでの報告により KL-6 値のカットオフ値は 500U/ml とした。有効例 6 例のうち 5 例は血清 KL-6 値が 1,000U/ml 前後の時点でパルス療法が行われており、また 6 例中 5 例でパルス療法施行後 KL-6 値は平均 46.2% 低下したが、最低値を示すまでの期間は症例により様々で、3 ヶ月後に最低値を示した症例もみられた。しかし、経過中再度パルス療法を施行した 3 例では初回パルス療法後に低下していた KL-6 がいずれも再上昇し、全例が 1 年以内に死亡した。

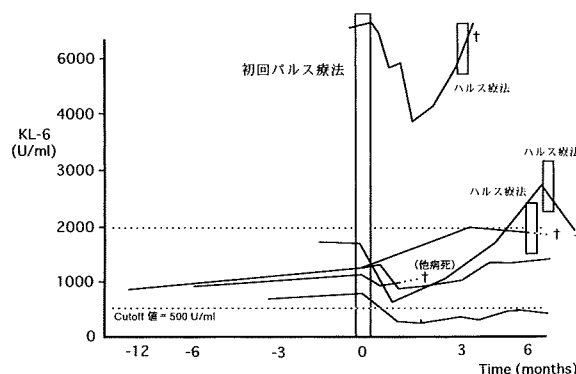


図 1 パルス療法有効例における KL-6 値の推移

図 2 にステロイドパルス療法が無効であった 7 例の血清 KL-6 値の推移を示す。7 例中 1 例を除く 6 例でパルス療法施行後にも KL-6 値は平均 34.7% 増加しており、6 例中 4 例は、初回パルス療法後 3 ヶ月以内に死亡した。また残りの 2 例も、その後再度パルス療法を施行したが KL-6 値の低下を認めないまま死亡した。

これら 2 群の初回パルス療法施行直前の平均血清 KL-6 値はパルス療法無効例で高値である傾向を認めたが、パルス療法有効例 6 例で 2220 ± 2470 U/ml、パルス療法無効例 7 例で 3459 ± 2269 U/ml であり、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。

自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患分科会 分科会員 (監事)

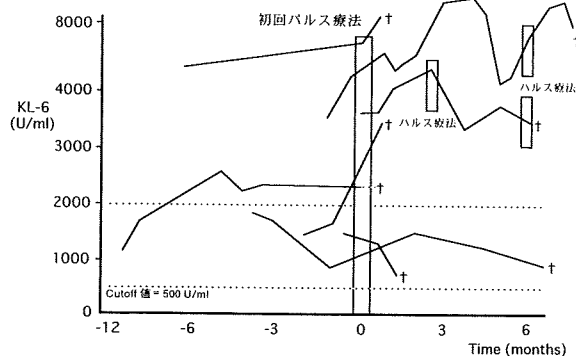


図2 パルス療法無効例におけるKL-6値の推移

考 案

IIP 急性増悪例においては、病態の活動性のモニタリングが非常に重要であるが、同一症例に肺生検をくりかえすことは実際には不可能である。慢性例における病態の増悪が意味するものは多くの場合、感染などを契機とした重急性あるいは急性の間質性肺炎の活動性の亢進であると考えられおり、病理学的には基本となる UIP 病変の急速な進行に加え、さらに DAD が重なった病理像といえる。従来、IIP 急性増悪の客観的な指標として適切なものがないためその診断は臨床症状、胸部画像所見、動脈血酸素分圧などにより総合的に診断されているのが現状であり、合併した肺炎との鑑別が困難な症例も経験される。

IIP 急性増悪に対してしばしば行われるステロイドパルス療法は副作用も認められるため慎重な適応症例の選択が必要であるが、どのような症例に効果が期待できるかを予測することも困難である。現状では、胸部 X 線、CT 所見に加え⁹⁹Ga シンチグラムや CRP、LDH などがその指標として利用されている。今回著者らは間質性肺炎の血清マーカーである KL-6 を経時的に測定し、増悪時のステロイドパルス療法施行例における治療後のモニタリングマーカーとしての有用性について検討した。ステロイドパルス療法が有効であった 6 例中 5 例で治療後の KL-6 値の低下を、また無効であった 7 例中 6 例で治療後の KL-6 値の上昇を認めた。

横山ら⁶⁾ はステロイドパルス療法開始前および 1 週間後の KL-6 値の変化を検討し、1 週間後の KL-6 値が前値に比べ 5% 以上増加した症例では、その予後は不良で 3 ヶ月以上の生存例は認めなかったと報告している。一方、その値が不変あるいは 5% 以上低下した症例の予後は増加群に比べ有意に良好であったとしており、1 週間後の血清 KL-6 値が増加した場合には、ステロイドパルス療法の限界を考慮し、他の治療法への変更の必要性を示唆している。当科の検討においても同様の傾向を認

めたが、パルス療法 1 週間後の時点では KL-6 値が前値よりも上昇したが、その後 3 ヶ月まで徐々に減少した症例もみられ、KL-6 値の推移を初回ステロイドパルス療法施行 1 週間前後で判断することが困難な症例も存在するものと思われる。また、パルス療法有効例の中に、一度低下した血清 KL-6 値が再度上昇した症例を 3 例認め、これらの症例ではその 2-6 ヶ月以内に病状の悪化をきたし死亡していることより、パルス療法後の定期的なモニタリングが重要であると考えられた。一方、パルス療法が無効であった症例においてその経過中やパルス療法再施行時に KL-6 が低下した症例を 3 例認めしたが、その意義については不明であり、症例を追跡する上で、どの程度の変動を有意な変化と判断すべきかも含め、今後症例を蓄積し検討することが必要である。

以上、これまで当科を含めた諸施設により、間質性肺炎の診断、疾患活動性の評価、治療反応性および予後の予測、経過観察などにおける血清 KL-6 値の有用性が報告されているが^{7, 8)}、本検討においても IIP 急性増悪時のステロイドパルス療法後の血清 KL-6 値の経時的測定は、その治療効果を判定する上で極めて有用である。また初回パルス療法が有効であった症例においても再度 KL-6 値が上昇してくる場合には、その後病状の悪化が予想されるため、パルス療法の再施行や免疫抑制剤の併用などの治療方針を速やかに決定する上で重要であることが示唆された。今後は、慢性経過を示す IIP 症例や肺癌合併 IIP 症例などにおける血清 KL-6 の臨床的意義についても検討する必要があるものと思われる。

参考文献

- 1) 本間行彦, 斉木茂樹, 土井 修: 特発性間質性 (IIP) の臨床診断基準-第 3 次改定案. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班平成 3 年度研究報告書 1992;20-22.
- 2) Kohno N, Akiyama M, Koizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M: Detection of soluble tumor-associated antigen in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol 1988;18:203-216.
- 3) 北村 諭, 日和田邦男, 小林 淳, 河野修興, 河合 忠, 佐藤篤彦, 粕川禮司, 川上義和, 安藤正幸, 中田絃一郎, 井上洋西, 伊藤幸治, 松島敏春, 小倉 剛, 荒川正昭, 山木戸道郎. ED046 による間質性肺炎症例の血清 KL-6 値の検討. 日胸疾会誌 1996;34:639-645.
- 4) 小林 淳, 石井芳樹, 北村 諭. びまん性肺疾患における血清 KL-6 の意義について. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班平成 5 年度研究報告書

- 1994;101-103.
- 5) 小林 淳, 北村 諭. びまん性肺疾患における血清 KL-6 値追跡症例の検討. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班平成6年度研究報告書 1995; 131-133.
- 6) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K: Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J respir Crit Care Med* 1998;158:1680-1684.
- 7) 小林 淳, 北村 諭: 急性悪化とその対策. *日胸疾会誌* 1996;34S:195-199.
- 8) 濱田泰伸, 坂谷光則, 上田英之助: 間質性肺炎のマーカー KL-6 の有用性の検討. *日胸疾会誌* 1996;34:771-777.

特発性間質性肺炎の新しい活動性指標としての SP-A, SP-D の臨床応用

阿部 庄作* 小場 弘之 高橋 弘毅 田中 裕士
斉藤 司 藤嶋 卓哉 白鳥 正典 黒川 慶三
相坂 治彦 今 勇人

SP-A, SP-D は共に臓器特異性が極めて高く, IIP 患者の血清濃度は高値で, その陽性率は SP-A, SP-D 各々 71%, 87% と高率である特性を応用し, 本疾患の診断技術を向上させようかを検討した. その結果, CT でのみ病変の検出可能な軽症例ですら有意に高く (膠原病患者での検討), 急性増悪時には著しく上昇し, 初診時 SP-D 濃度はその後の画像所見上の悪化速度と相関した. 濃度測定日から 3 年以内の死亡例は生存例に比べ有意に高値であった. 死亡例はすべて, SP-A, SP-D 同時高値例であった. 以上から血清 SP-A, SP-D 濃度測定法は初期・微小な病変の検出, 活動性の評価, 生命予後の推定に有用なことが示唆された. 胸部 HRCT 所見上, 淡い肺野濃度上昇優位症例では SP-A, SP-D 両方が, 肺実質虚脱優位症例では SP-D のみが上昇する傾向にあり, IIP での血清 SP-A, SP-D 濃度上昇の機序に相違があることが示唆された.

Clinical application of SP-A and SP-D for new markers to judge disease activity of idiopathic interstitial pneumonia

Shosaku Abe, Hiroyuki Koba, Hiroki Takahashi, Hiroshi Tanaka
Tsukasa Saito, Takuya Fujishima, Masanori Shiratori, Keizoh Kurokawa
Haruhiko Aisaka, Hayato Kon.

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, Japan

In this study, we assessed the clinical significance of surfactant protein (SP)-A and SP-D for new candidates of a lung-specific serum marker to diagnose idiopathic interstitial pneumonia (IIP). The serum levels of SP-A and SP-D were determined by ELISAs in patients with IIP. SP-A and SP-D showed high positive rates in IIP patients, 71% and 87%, respectively. Especially, SP-D may be useful for detecting mild IP showing no abnormality by chest plain radiography and for predicting velocity of exacerbation on chest x-ray findings through their prolonged clinical course. Both may be useful for judgment of acute exacerbation. In patients who died within three years after their measurements, both were significantly higher than those in survivors. Moreover, combination of SP-A and SP-D clarified high risk group, suggesting that these markers can predict their prognoses. Animal model revealed that the elevation of SP-A and SP-D in sera may be resulted from their overproduction by alveolar epithelium and acceleration of leakage through injured epithelial basement membrane. Our study on high resolution computed tomography showed that elevated SP-A reflected extension of ground glass opacity (GGO), on the other hand, elevated SP-D reflected extension of not only GGO but also parenchymal collapsed opacity (PCO), suggesting there are partially differences on mechanisms of their elevations. In conclusion, serum SP-A and SP-D assays may be useful tools to diagnose and follow up patients with IIP.

はじめに

SP-A と SP-D はコレクチンに属する親水性糖蛋白質で、いずれも主として肺胞Ⅱ型上皮細胞で産生される臓器特異性の極めて高い生理的物質と考えられている¹⁾。これまでに我々は、ヒト SP-A, SP-D の ELISA キットを共同開発し、測定に用いた結果、間質性肺炎などの呼吸器疾患患者において、それらの血清濃度が健常者に比較して有意に高いことを明らかにした²⁻⁷⁾。なかでも特発性間質性肺炎 (IIP)、膠原病肺、肺胞蛋白症患者で高い陽性率を示し、IIP での陽性率は SP-A 71%、SP-D 87%であった⁸⁻¹⁰⁾。そこで本研究では、血清濃度上昇の臨床的意義を明確にするために、以下の 6 項目を検討した。すなわち、肺病変の微小な変化 (初期病変) を検出することが可能か、急性増悪時の指標になりうるか、長期経過例での悪化速度を予測しうるか、生命予後を予測しうるか、血清濃度が上昇する病態的機序は何か、SP-A と SP-D との相違点は何か、である。

対象と方法：

経過中に急性増悪をみた患者を含む慢性型 IIP 患者、進行性全身性硬化症 (PSS) 患者を対象に、血清 SP-A 値、SP-D 値を測定し、予後、胸部 X 線写真、胸部 CT 所見との比較検討を行った。SP-A, SP-D 濃度の測定は、各々、高感度 SP-A 測定キット「TDR-30」、SP-D 測定キット「ヤマサ」を使用し施行した。なお、カットオフ値は、IIP 患者と健常者から得られた測定濃度を元にした ROC 曲線から求められたものを使用した (SP-A 43.8 ng/ml, SP-D 110 ng/ml)。画像所見の判定は、読影に習熟した呼吸器科医師 3 名の合議によって施行した。IIP のほとんどの症例は、初診時の胸部単純写真で既に異常がみられるため、初期病変に関する分析が困難である。そこで、初期病変における検討には IP を高率に合併する PSS 患者 42 名を対象とした。急性増悪例の検討には、増悪以前の安定期に血清濃度を測定しえた IIP 患者 11 名を対象に選んだ。長期経過例での悪化速度の判定には、初回の血清 SP-A, SP-D 濃度測定後、4 ヶ月に 1 回以上の頻度で胸部正面単純 X 線を撮影しえた IIP 患者 18 名を対象とし、最初の X 線写真と比較して、線状網状影の増強または肺容積の変化が指摘できる最初の時点までの月数を算出し、SP-A, SP-D 濃度との比較を行った。生命予後との比較検討には、慢性型 IIP 患者 45 例を対象とし、初回採血時の血清 SP-A, SP-D 濃度と三年後の生死状況を比較した。ただし、初回採血時にすでに急性増悪を来して

いた症例、合併肺癌死例、他病死例は対象から除外した。これまでの検討で、SP-A と SP-D の血清濃度を個々の症例ごとに分析すると、SP-D のみが高値を示す IIP 症例がみられた。したがって、濃度上昇の機序に SP-A と SP-D で何らかの違いがあると考えられる。この相違点を明らかにするために、胸部 CT 上 IIP に特徴的とされる幾つかの所見を定量化し、血清濃度との関係を検討した。

対象は、HRCT と血清濃度測定を同時期に施行し得た IIP 患者 21 例である。HRCT 所見上、淡い肺野濃度上昇 (GGO)、蜂窩肺 (HCMB)、気管支拡張 (TBE) の 3 項目について、上下肺野ごとに病変の程度を GGO と HCMB は各々 4 段階 (0, 1, 2, 3)、TBE は 2 段階 (0, 1) に評価し、肺野ごとの点数を合計し、最終的な評価とした。ラットに作製した放射線性間質性肺炎モデルに関する方法の詳細は、1997 年度研究報告に記載したとおりである。本年度は、肺局所での SP-A, SP-D 産生能の変動について、Northern-blot 法により検討した。

データは平均±標準偏差で表した。平均値の比較検定には Mann-Whitney U test と Spearman の順位相関法を用い、2 変量の相関検定には Fisher の r の Z 変換を用い、p 値 0.05 未満を有意差ありと判定した。

結 果

肺病変の微細な変化 (初期病変) に対する血清濃度測定の有用性を PSS 患者 42 例で検討した。その結果、胸部単純写真で検出可能な進行 IP 24 例 (SP-A: 38.7 ± 16.6, SP-D: 204.0 ± 133.9) はもとより、CT でのみ検出可能な軽症 IP 6 例 (SP-A: 37.9 ± 18.9, SP-D: 157.8 ± 71.8) においても、IP 非合併 12 症例 (SP-A: 19.2 ± 9.8, SP-D: 76.2 ± 42.5) に比べ SP-A, SP-D 濃度は有意 ($p=0.0127$, $p=0.0075$) に高値であった。とくに SP-D では、軽症 IP 例 6 例中 5 例が cut-off 値を超えていた。したがって、SP-D は微小な病変の検出にも優れていると考えられた。また、急性増悪時には、SP-A, SP-D 濃度は対象患者全例で著しく上昇した。したがって、SP-A, SP-D の測定は IP 急性増悪時のよい指標になると考えられた。さらに、長期経過例における胸部単純 X 線所見上の悪化速度と血清濃度との関連性を検討したところ、SP-D は、悪化するまでの期間 (月数) との間に負の相関がみられた ($r=-0.521$, $p=0.0252$) (Fig.1)。しかし、SP-A にはその傾向はなかった。生命予後との関連については、採血日 (SP-A, SP-D 測定時) から 3 年以内に死亡した症例 (全例が急性増悪死, SP-A: 119.7 ± 70.6, SP-D: 450.2 ± 312.5) は、生存例 (SP-A: 63.7 ± 3.1, SP-D: 244.2 ± 180.4) に比べ、共に有意 ($p=0.0118$, $p=0.009$) に高値であった。カットオフ値を境に高値群

札幌医大第三内科

* びまん性肺疾患分科会 分科会員

と低値群に分け、その組み合わせで4群に分けた場合、死亡した9例は全て同時高値群に限られ、それ以外の群での死亡例はなかった。同時高値群33例の27% (9例)が、血清濃度測定後3年以内に死亡した (Fig.2)。

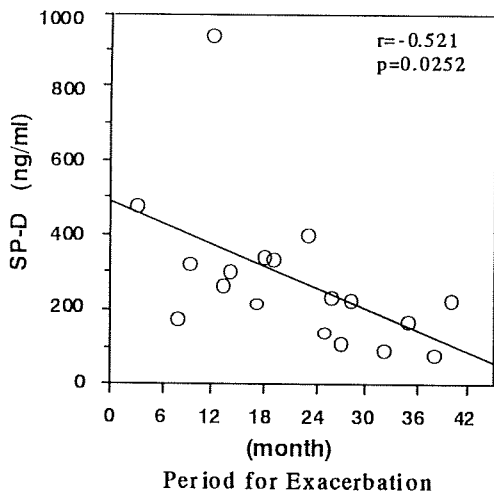


Fig.1 Comparison between SP-D and exacerbation judged by chest X-P findings.

初診時血清 SP-D 濃度 (縦軸) と胸部単純X線所見上の悪化が確認されるまでに要する月数 (横軸) との関係。血清濃度が高い症例ほど、その後の追跡で悪化しやすい傾向がみられた。

		SP-D (cut-off: 110 ng/ml)	
		high	low
SP-A (43.8 ng/ml)	high	dead : 9 alive : 24	dead : 0 alive : 2
	low	dead : 0 alive : 7	dead : 0 alive : 3

Fig.2 Prognosis predicted by serum SP-A and SP-D concentrations in patients with IIP (n=45)

初診時血清 SP-A, SP-D 濃度と三年後の生命予後との関係。死亡例の全てが SP-A, SP-D 同時高値例であった。同時高値例の27%が死亡した。

血清濃度上昇の機序を明らかにする目的で、ラットに放射線性肺炎を作製し検討した。この実験モデルでは、組織学的所見上、放射線照射後35日をピークとする胞隔炎が観察された。血清 SP-A はこの変化に対応するように上昇し、それに引き続く線維化の時期には、むしろ改善傾向がみられた。mRNA 発現量は、血清濃度とほぼ同じ変動を示し35日をピークに増加した。しかし、35日でのBAL液中の濃度はむしろ低下した。この時期のType IV collagen 免疫染色の結果、病変部の肺胞基底膜の断裂が観察された。なお、SP-DについてもSP-Aと同

様の結果が得られた。UIP と診断された患者肺組織の SP-A 免疫染色所見でも、増生した肺胞II型上皮細胞と思われる細胞が盛んに SP-A を産生していることが示唆された。

胸部 CT 上の特徴的所見と、血清濃度との関係を検討したところ、GGO とは SP-A, SP-D いずれとも有意な正の相関がみられたのに対して、TBE とは SP-D のみが有意な正の相関がみられた。HCMB は SP-A, SP-D のいずれとも相関がなかった。つぎに IIP 症例を GGO 優位群と肺実質虚脱 (PCO) 優位群とに分けて検討した。その結果、GGO 優位群では SP-A, SP-D いずれもが cut-off 値を超えている症例が大多数を占めたのとは対照的に、PCO 優位群の多くが、SP-D 高値にもかかわらず SP-A が低値であった。群別に SP-A と SP-D との関係を見ると、いずれにも比較的強い正の相関がみられた (Fig.3)。

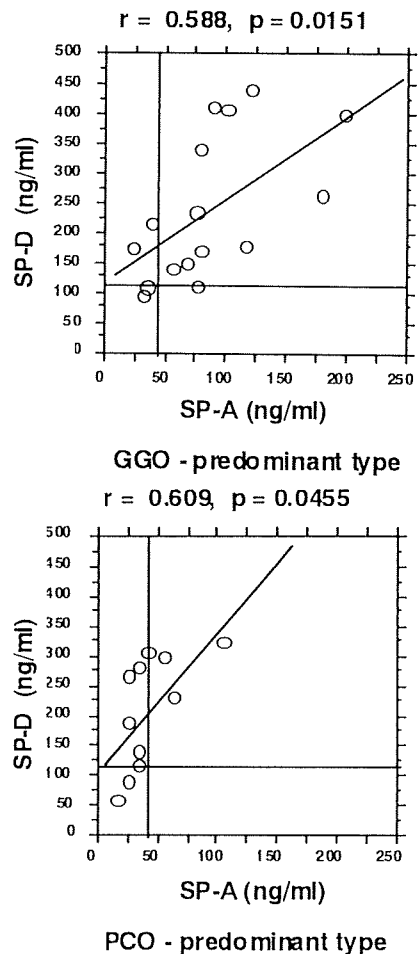


Fig.3 Correlation of SP-A and SP-D concentrations in sera from patients with IIP. GGO: ground glass opacity, PCO: parenchymal collapsed opacity.

high resolution CT 所見上の特徴によって群分けされた IIP 症例における SP-A と SP-D の相関関係。淡い肺野濃度上昇優位型 (GGO-predominant type) の症例では、SP-A, SP-D 同時高値例が多数を占めた。肺実質虚脱優位型 (PCO-predominant type) は SP-D 単独高値例が多数を占めた。

考察・結論

IIP 患者の血清 SP-A, SP-D 濃度測定が臨床的診断技術の向上に寄与しうるかについて検討した。その結果、胸部単純X線所見で検出不可能な微小病変の検出において、SP-D 濃度測定が有用であることが示唆された。また、IIP 急性増悪時には、SP-A, SP-D 共に増悪前に比べ極めて急峻な上昇を示し、増悪の判定に有用であることが示唆された。長期間経過を追えた慢性経過例では、初診時の血清 SP-D 濃度が高い症例ほど、胸部単純X線所見上の変化が早い時期からみられる傾向があり、したがって、SP-D 測定によって、画像上の悪化速度を予測しうることを示唆された。3年の経過を追えた45症例での検討では、3年以内に死亡した9症例全例が、初診時の SP-A, SP-D 濃度が共にカットオフ値を超えていた。しかも、この9症例は SP-A, SP-D 同時高値例(33例)の27%に相当し、したがって、SP-A, SP-D の同時測定によって、ハイリスク群を抽出可能なことが示唆された。

動物実験モデルにおいて、産生亢進と胞隔炎に伴う基底膜傷害の2つの機序が、血清濃度上昇に関与し、完成した線維化そのものとは関係しないことが示唆された。ただし、この実験モデルにおいては、血清濃度上昇の機序に SP-A と SP-D に違いは見いだせなかった。しかし臨床症例では、しばしば SP-A と SP-D 濃度上昇の程度が解離している例がみられる。この現象の原因を明らかにするために、HRCT 所見と血清濃度との関係を検討した。その結果、GGO (胞隔炎を反映する所見)の程度は SP-A と SP-D の双方との間に正の相関を有していたのに対し、Traction Bronchiectasis (肺実質虚脱を反映する所見)の程度は SP-D のみとの間に正の相関を有し、したがって、胸部 CT 所見では、濃度上昇の機序が SP-A と SP-D とでは一部異なっていることが示唆された。また、HCNB (完成された線維化を反映する所見)はいずれの血清濃度上昇にも関与しないことが示唆された。つぎに、HRCT 所見によって、IIP 症例を GGO 優位群と肺実質虚脱 (PCO) 優位群の2群に分けた場合、GGO 優位群では、SP-A と SP-D の同時高値例が多数を占めたのに対し、PCO 優位群では、SP-A 低値かつ SP-D 高値例が多数を占め、しかも、各々の群においては、SP-A と SP-D の間に比較的強い正の相関がみられた。したがって、IIP 症例において、SP-A と SP-D の濃度がしばしば解離する現象は、解離 HRCT 所見上の特徴の違いを反映していることが示唆された。以上から、IIP での濃度上昇の機序を明確にするには、今後、さらに病理学的所見を加えた比較検討が必要と思われる。

参考文献

- 1) Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, Akino T. Surfactant protein A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta*, 1408:334-345, 1998.
- 2) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, Honda Y, Abe S, Akino T: Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 147:723-729, 1993.
- 3) 日野修一郎, 伊藤和彦, 長谷川了一, 他: 高感度ヒト肺サーファクタント蛋白A測定キットの開発. *医学と薬学* 32:827-836, 1994.
- 4) Honda Y, Kuroki Y, Shijubo N, Fujishima T, Takahashi H, Hosoda K, Akino T and Abe S: Aberrant appearance of lung surfactant proreïn A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration* 62:64-69, 1995.
- 5) Honda Y, Kuroki Y, Matuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1860-1866, 1995.
- 6) 永江尚人, 黒木由夫, 長田篤雄, 高橋弘毅, 本田泰人, 阿部庄作, 小笠原由法, 秋野豊明. 肺サーファクタント蛋白質D (SP-D) の血清濃度測定キットの開発. *医学と薬学*, 36:803-808, 1996.
- 7) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, Nagata A, Ogasawara Y, Abe S, Akino T. Enzyme-linked immunosorbent assay using F (ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta*, 1997, 266:157-171.
- 8) 阿部庄作, 本田泰人, 安藤正幸, 税田直樹, 木田厚瑞, 神野 悟, 近藤有好, 黒木由夫, 秋野豊明: 各種肺疾患における血清肺サーファクタント蛋白質-A の臨床的意義. *日胸疾会誌* 33:1219-1225, 1995.
- 9) 阿部庄作, 高橋弘毅: 特発性間質性肺炎における肺サーファクタントタンパク質の動態と活動性の指標. *内科* 77:664-666, 1996.
- 10) 本田泰人, 高橋弘毅, 阿部庄作, 弥永和宏, 税田直樹, 安藤正幸, 近藤有好, 小笠原由法, 黒木由夫, 秋野豊明. 肺疾患の診断における肺サーファクタント蛋白質 D (SP-D) 血清測定キットの有用性. *医学と薬学*, 36, 809-815, 1996.

分類不能な間質性肺炎（NSIP）の現時点における位置づけ

石岡 伸一¹ 玉川孝太郎¹ 前田 晃宏¹ 工藤 翔二^{2*}
山木戸道郎^{1**}

分類不能な間質性肺炎（Nonspecific interstitial pneumonia; NSIP）は1994年 Katzenstein らにより報告された概念であり、種々の程度の間質性炎症と肺泡領域の線維化を示し、その時間経過は一様であることを特徴としている。NSIP は臨床的には比較的亜急性の経過をたどり、呼吸困難、乾性咳、時に発熱を認め、胸部X線、CT では consolidation, ground-glass opacity を示す例が多いが、軽度の蜂巣肺を認める例もある。従来は BOOP, 好酸球肺炎, UIP と診断されていたと思われるが、臨床的には特発性間質性肺炎に含まれていた症例も多数あると考えられる。NSIP は一般に UIP に比し、ステロイド感受性が高く、予後も良好であるので、NSIP の概念を明らかにしていく事は臨床上、重要である。

Nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis Clinicopathological concepts

Shinichi Ishioka¹, Kotaro Tamagawa¹, Akihiro Maeda¹, Shoji Kudoh²
Michio Yamakido¹

1. *The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan*
2. *The Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan*

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), proposed by Katzenstein and colleagues in 1994, is characterized by the presense of varying degrees of inflammation and fibrosis within alveolar walls without more specific changes that indicate a diagnosis of usual, desquamative, and acute interstitial pneumonia. The process of inflammation and fibrosis may be patchy with intervening areas of unaffected lung, but changes are temporally uniform in that they appear to have occurred over a single, relatively narrow time span. This temporal uniformity contrasts sharply with temporal heterogeneity characteristic of UIP.

The distinction of NSIP from UIP has the greatest relevance, because of marked differences in prognosis and therapy for these diseases, and therefore it is important to clarify clinicopathological features of NSIP.

はじめに

Katzenstein は、種々の程度に間質の炎症と線維化病変が存在するが、病変の進行、経過については一様で、UIP, DIP および AIP のいずれにも分類不能な間質性肺炎 64 例を報告¹⁾し、これらの症例を nonspecific interstitial pneumonia or fibrosis (NSIP) と呼んだ。この報告の重要性は、NSIP がステロイドへの反応性がよく、予後良好と報告されている点である。IIP の慢性型の大部分を占める UIP はステロイド不応性であり予後も不良である²⁾。したがって、NSIP が新しい疾患概念として成立するならば、IIP との関係あるいは、従来の他の間質性肺炎との関係を明らかにし、NSIP の診断および治療を適確に行える様にする事は临床上、きわめて重要である。本稿においては、過去数年にわたり、わが国で開催された NSIP をめぐる研究会での討議もふまえて、わが国における NSIP について現時点での概要について記述する。

1. IIP の概念

IIP は肺間質に線維化を起こす原因不明の進行性の経過をとる疾患である。IIP には急性型と慢性型が存在し、慢性型の IIP は、米国では IPF (idiopathic pulmonary fibrosis)、英国では CFA (cryptogenic fibrosing alveolitis) と呼ばれる疾患とほぼ同一であり、病理学的にはほとんどが UIP であるが、DIP も含まれる³⁾。急性型の IIP は AIP、すなわち原因不明の diffuse alveolar damage (DAD) である。IIP 慢性型の急性増悪は UIP に DAD の変化が加わった状態である。BOOP は 1985 年に報告されて⁴⁾以来、既に 10 年以上が経過し、病理学的に閉塞性細気管支炎、器質性肺炎の所見が斑状に認められ、蜂巢肺あるいは広範な線維化を欠く事が特徴として知られ、UIP とは異なるが、臨床的には IIP の臨床像に近いような例が存在することも事実である。ただし、HR-CT により多発輪状影すなわち蜂巢肺をかなり正確に、検出できるようになり、BOOP と UIP の鑑別も、臨床的には容易になってきた。

2. NSIP 概念の成立過程

IIP の慢性型 (UIP)、BOOP の診断が開胸あるいは胸腔鏡下肺生検により施行される過程において、わが国においても、従来の病理学的所見と合致しない症例が認められる事を、北市ら⁵⁾が報告している。この問題に対し、

1. 広島大学医学部第二内科学教室

2. 日本医科大学第四内科

* びまん性肺疾患分科会 分科会長

** 同 分科会員

彼らは、Colby らと共同研究を進め、UIP, DIP, AIP, BOOP のいずれにも分類されない、原因不明の間質性肺炎を Nonclassifiable interstitial pneumonia (NCIP) として取り扱ってきた。Colby, 北市ら⁶⁾は NSIP の概念として、膠原病、薬剤、感染などの明らかな原因を指摘できないびまん性間質性肺炎疾患であり、組織学的には、ある程度の慢性炎症細胞浸潤、気胞内あるいは間質の器質化所見、線維化病変および蜂巢肺形成を示さないことなどを主張している。一方、Katzenstein¹⁾は原因不明の間質性肺炎のうち病理学的観点から UIP, DIP, AIP とも診断できなかった 64 例をとりあげた。対象はこれまでの上記のいずれとも診断しえなかった慢性間質性肺炎 95 例のうち、再検査の結果 UIP 13 例、BOOP 7 例、DIP 1 例と診断された例が除かれ、その他の原疾患による肺病変 6 例が除かれた。また一才以下の乳児 3 例、病変が局在下していた 1 例が除かれ、64 例が対象となった。肺間質の炎症所見と肺泡領域の線維化を示し、その線維化の時間的経過が一様である事を特徴としていると報告した。また彼女らは、病理所見による分類 (Group I, II and III) (表 1) を設けている。Group I はリンパ球、形質細胞、好酸球などの間質への細胞浸潤が主で、線維化はほとんど認めない。Group II は間質の細胞浸潤に加え、線維性変化が認められる。Group III は、広範な肺の線維化所見である。この 64 例中には、膠原病が 10 例含まれるため、いわゆる膠原病肺の症例が含まれていると考えなければならない。表 1 に示す様に 64 例中 20 例で pleuritis の所見ありとされているのは、このためかもしれない。また、Group II では focal BOOP 所見が 71% にも認められ興味深い。

3. 現時点での NSIP の占める位置 (図 1)

図 1 に間質性肺炎のなかで NSIP の占める位置を示した。現時点では UIP と BOOP の間に入ってくる事になるが、Katzenstein は多分に UIP との鑑別を意識しており⁷⁾、UIP の病理所見を “specific” なものと見なし、それにあてはまらない間質性肺炎を “non specific” と呼称していると思われる。問題は、わが国の IIP の中に、NSIP が含まれている可能性がある事である。もし NSIP の臨床概念が成立するならばステロイド感受性が高く予後良好であるという観点から、IIP と NSIP を厳密に鑑別する必要が生じる。ただし、NSIP の Group III は UIP との鑑別が病理学的にも容易でない点があり、従来開胸あるいは胸腔鏡下肺生検で UIP とされたが、ステロイドへの反応性が良かった症例などを、再検討してみる必要がある。

4. NSIP の臨床像 (表 2)

これまでの報告で^{1,8,9)}は、40 才以上の中年以降に発

表1 NSIPの病理所見による分類

病理所見	Group I	Group II	Group III
	(n=31) 炎症所見群	(n=24) 炎症と線維化所見群	(n=9) 線維化/癒痕所見群
Infiltrate patchy / diffuse	20/11	10/14	5/4
Peribronchiolar accentuation of infiltrates	14 (45%)	3 (12.5%)	1 (11%)
Loosely formed granulomas	4 (13%)	1 (4.2%)	0
Focal BOOP	12 (39%)	17 (71%)	2 (22%)
Marked epithelial hyperplasia	4 (13%)	12 (50%)	4 (44%)
Prominent intraalveolar macrophage accumulation	9 (29%)	8 (33%)	2 (22%)
Germinal centers	9 (29%)	5 (21%)	3 (33%)
Fibroblast foci	5 (16%)	4 (17%)	4 (44%)
Pleuritis	9 (29%)	7 (29%)	4 (44%)

BOOP: bronchiolitis obliterans - organizing pneumonia.

(文献⁹⁾より改変引用)

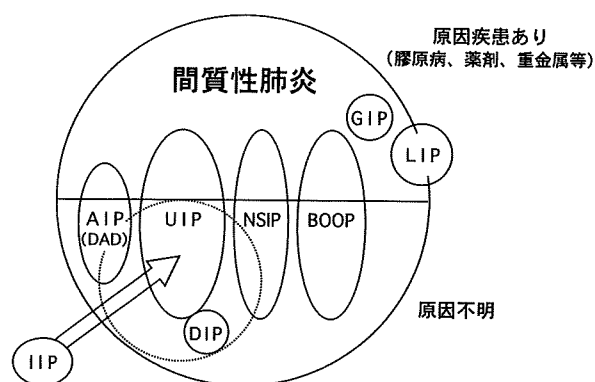


図1 NSIPの概念

表2 NSIPの臨床像

1. 40才以上、女性にやや多い
2. 急性～亜急性の経過
3. 呼吸困難、乾性咳、時に発熱
4. fine crackle
5. CRP↑、LDH↑、PaO₂↓
6. 胸部X線・CT所見:
airspace consolidation, ground-glass
時に軽度の蜂巢肺
7. BAL: リンパ球増加、CD4 / CD8 ↓
8. ステロイドへの反応良好、予後良好

症が多いが、UIPと異なり小児にも発症しうる。また、女性にやや多い傾向がある。呼吸困難と乾性咳が通常認められ、20%程度で発熱を認めている。理学的には、fine crackleを認める。胸部X線写真では両側性の間質性陰影 (Bilateral patchy infiltration) の縮小像 (volume loss) を認める事もある。CTでは、斑状に分布する中下肺野優位の airspace consolidation (斑状影)、気管支影の拡張、変形、収束所見あるいは ground glass opacity

(スリガラス状陰影) などのBOOP様の所見が認められるが、一部に軽度の蜂巢肺 (Honey comb) 所見を認める例がある。CRP、LDHの上昇PaO₂の低下を示し、BAL所見では、リンパ球%増加、CD4/8比低下などBOOPと類似した所見を示す。また明らかな膠原病の合併を認めない例でも、リウマチ因子、抗核抗体の陽性例あるいはCPKの上昇例が認められ、膠原病肺との鑑別が重要と思われる。

5. NSIPの治療に対する反応性と予後

NSIPがUIPと、最も異なる点はステロイドへの反応性の良さと、予後である。Bjorakerらの報告⁹⁾では、UIPのmedian survivalが2.8年に対し、NSIPのそれは13.5年であった。Nagaiらのidiopathic NSIP 31例のfollow upの成績¹⁰⁾でも、死亡は2例のみで、寛解5例 (16%)、治療による改善18例 (58%)、不変3例 (10%)、悪化3例 (10%)と報告されている。(表3)

表3 Idiopathic NSIPの予後 (日本人例)

	NSIP n=31			BOOP n=16	UIP n=64
	Cellular n=16	Fibrotic n=15	Total		
Treatment					
None	8	4	12	4	34
CS	6	5	11	12	23
CS + IS	2	6	8	0	7
Prognosis					
Improved	10 (62.5)	8 (53.3)	18 (58.1)	13 (81.3)	0
Remission	4	1	5 (16.1)	2	0
Unchanged	2	1	3 (9.7)	1	13
Worsened	0	3 (20.0)	3 (9.7)	0	2
Died	0	2 (13.3)	2 (6.5)	0	49 (76.7)

CS: Corticosteroids IS: Immunosuppressants ()%

(文献¹⁰⁾より改変引用)

参考文献

- 1) Katzenstein A-LA, Fiorelli R F: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994;18:136~147.

- 2) 石岡伸一, 山木戸道郎: 特発性間質性肺炎 (IIP) におけるステロイドの使い方—慢性期の治療を中心に—. 治療の最前線 1995;2:754~759.
- 3) 本間行彦: 特発性間質性肺炎 (肺線維症) の診断と治療の進歩 1. 特発性間質性肺炎 (IIP) の概念および診断. 日内会誌 1994;83:734~738.
- 4) Epler GR, Colby TV, McLoud TC, *et al*: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1994;312:152~158.
- 5) Kitaichi M. Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. Bull Chest Dis Res Inst, Kyoto Univ. 1990;23:1~18.
- 6) 北市正則: NSIP の臨床病理. 第 57 回間質性肺疾患研究会討議録. 1995, 2~15.
- 7) Katzenstein A-LA, Myers J F. State of the art. idiopathic pulmonary fibrosis clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157, 1301~1315.
- 8) Park J S, Lee K S, Kim J S *et al*. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT finding in seven patients. Radiology 1995;195 645~648.
- 9) Bjraker J A, Ryu J H, Edwin MK *et al* Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:199~203.
- 10) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. Eur Respir J 1998;12:1010~1019.

気道上皮化生細胞の遺伝子異常の解析

— 第3染色体短腕領域を中心に —

植松 和嗣¹ 吉村 明修¹ 持丸 博² 細谷 曜子¹
逸見しのぶ² 清家 正博¹ 弦間 昭彦¹ 福田 悠²
工藤 翔二^{1*}

【目的】 IIPの前癌病変としての性質を検討するため肺癌病変および間質性肺炎病変の FHIT 遺伝子を中心とした第3染色体短腕領域の染色体異常を検討した。【対象と方法】 IIP 合併肺癌6例（腺癌4例，扁平上皮癌1例，小細胞癌1例）の肺癌病変と正常組織，これら症例の IIP 病変中の扁平上皮化生 (Squamous metaplasia)，細気管支上皮化 (bronchiolization) を呈する83カ所の組織を顕微鏡下に採取し DNA を抽出した。これらを用い，FHIT 領域を中心とした第3染色体短腕に存在するのマイクロサテライト6カ所で PCR 反応を行ないヘテロ接合性の消失を判定した。【結果】 肺癌病変では，6例中4例のヘテロ接合性の消失を認めた。IIP 病変中の組織の解析では，6例のうち5例でいずれかの領域にヘテロ接合性の消失を認めた。【結論】 IIP 病変中に癌化へ向かう遺伝子異常の一部が存在すると予想され，IIP 病変が前癌病変である可能性が示唆された。

Molecular analysis of bronchiolization

Kazutsugu Uematsu¹, Akinobu Yoshimura¹, Hiroshi Mochimaru², Yoko Hosoya¹
Shinobu Henmi², Masahiro Seike¹, Akihiko Gemma¹, Yu Fukuda²
Shoji Kudoh¹

1. *The Fourth Department of Medicine*

2. *Department of Pathology, Nippon Medical School*

It has been generally accepted that idiopathic pulmonary fibrosis (IIP) is frequently associated with the development of lung carcinoma. To identify genetic characteristics of IIP as neoplastic lesions of lung, we conducted PCR-based microsatellite analysis with DNA derived from tissues of metaplasia and bronchiole in IIP by microdissection. We used 8 microsatellite markers at chromosome 3p including FHIT gene. Loss of heterozygosity affecting at least one locus at chromosome 3p was observed in 4 of 6 tumors and 53 of 83 lesions of metaplasia and bronchiole in IIP with lung carcinoma and 8 of 48 lesions of metaplasia and bronchiole in IIP without lung carcinoma. Our findings suggest that lesions in IIP have genetic abnormalities that are involved in the pathogenesis of lung carcinoma.

はじめに

特発性間質性肺炎慢性型 (IIP) の患者は、8.7%から48.2%と高率に肺癌を合併する¹⁾。また、肺癌発症には、複数の遺伝子異常の蓄積が関与する。IIPは、慢性炎症性疾患であり、その病変内では、修復機転が繰り返されると考えられる。IIPの一部の細胞で、遺伝子異常が出現し、修復機転を繰り返すうちに、癌化に関与する遺伝子異常を持った細胞が monoclonal に増殖し、肺癌へ移行する可能性がある。遺伝子異常を、IIPで確認することにより、IIPの前癌病変としての性格が示唆される。本研究は、IIPの前癌病変としての性格をより明確にするために、IIP病変中の組織の遺伝子異常を検討することを目的とした。

肺癌における第3染色体短腕のヘテロ接合性の消失 (Loss of heterozygosity ; LOH) は、肺癌発生の初期に認められる²⁾。この領域に存在する FHIT 遺伝子は、癌抑制遺伝子としての可能性が示唆されている³⁾。本年度は、FHIT 遺伝子領域を含む第3番短腕染色体領域を中心としたマイクロサテライト解析を用い IIP 合併肺癌例の肺癌組織、IIP 組織の LOH、マイクロサテライト不安定性について判定した。

対象と方法

IIP に肺癌を合併した症例で、手術4例、死後剖検2例の計6例 (腺癌4例、扁平上皮癌1例、小細胞癌1例) を用い、肺癌組織、肺線維症の組織、正常肺組織を採取し、各病変の DNA を抽出した。IIP 単独3例で、肺線維症組織、正常肺組織を採取し、DNA を抽出した。肺線維症組織からは、化生組織 (metaplasia)、細気管支組織を顕微鏡下に選択的に採取し、DNA を抽出した。マイクロサテライト不安定性が既に報告されているマーカー D3S1339 (3p21, (CA)n)、D3S1340 (3p24, (CA)n)、D3S1351 (3p25, (AGAT)n) および FHIT 領域のマイクロサテライトマーカー D3S1295、D3S1313、D3S1234、D3S1300、D3S1312 で PCR 反応を行い、メタファーゲルまたはポリアクリルアミドゲルで電気泳動を行い、正常組織との比較で LOH、マイクロサテライト不安定性を判定した。メタファーゲル電気泳動後は、エチジウムブロマイド染色後に紫外線下で判定を行ない、ポリアクリルアミドゲルでは α -32P-dCTP で標識を行なった後にオートラジオグラフィーを用い判定した。

1. 日本医科大学第四内科
 2. 同 第一病理
 * びまん性肺疾患分科会 分科会長

結 果

マイクロサテライトマーカー D3S1339、D3S1340、D3S1351 での検討では、IIP 合併肺癌6症例中4例の腫瘍組織で D3S1340 の LOH を示した。FHIT 領域のマイクロサテライトマーカー D3S1295、D3S1313、D3S1234、D3S1300、D3S1312 の検討では、6例の腫瘍組織中4例にヘテロ接合性の消失を認めた。マイクロサテライト不安定性は認められなかった。

6例の IIP 合併肺癌症例の IIP 病変中の化生 (metaplasia) 組織、細気管支組織から顕微鏡下に採取した検体から得た DNA を用い検討したところ、採取した83ヶ所中53ヶ所で D3S1340 か FHIT 領域のマーカーでヘテロ接合性の消失を認めた (図1、表1)。3例の IIP 単独例で同様の検討を行ったところ、48ヶ所中8ヶ所でヘテロ接合性の消失を認めた (表2)。

表1 肺癌合併IIP症例のヘテロ接合性の消失 (LOH) の検討

case	D3S1340	D3S1295	D3S1234	D3S1300	D3S1312
1. adenocarcinoma metaplasia (10) bronchiole (5)	LOH 7/10 1/5	LOH 6/9 4/5	LOH 2/5 0/1	LOH 4/5 2/5	LOH
2. adenocarcinoma metaplasia (16) bronchiole (3)	LOH 1/10 0/1	NI	LOH 5/11 3/3	NI	NI
3. adenocarcinoma metaplasia (15) bronchiole (1)	NI	retain 0/15 0/1	LOH 8/11 0/1	LOH 12/15 0/1	NI
4. adenocarcinoma metaplasia (7) bronchiole (1)	retain 3/6 1/1	NI	NI	retain 3/7 0/1	NI
5. small cell carcinoma metaplasia (15)	LOH 4/8	LOH 7/12	LOH 5/6	LOH 8/13	LOH 2/4
6. squamous cell carcinoma metaplasia (10)	LOH 4/7	NI	NI	NI	NI

LOHを示した病変数/検討可能な病変数 NI: not informative

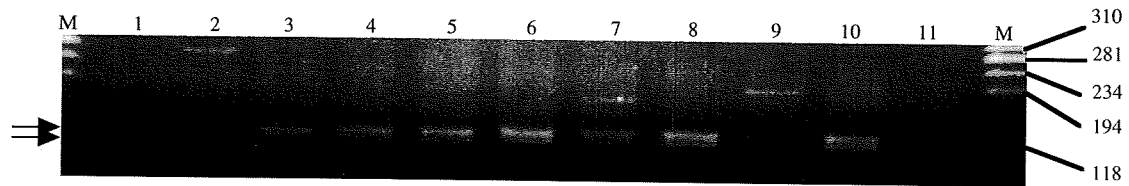
表2 IIP単独症例のヘテロ接合性の消失 (LOH) の検討

case	D3S1340	D3S1295	D3S1234	D3S1300	D3S1312
1. metaplasia (12) bronchiole (9)	0/12 2/9	NI	NI	1/11 2/9	NI
2. metaplasia (16) bronchiole (3)	NI	2/16 0/3	0/16 0/3	0/16 1/3	0/16 0/3
3. metaplasia (5) bronchiole (3)	NI	NI	0/5 0/3	2/3 0/3	

LOHを示した病変数/検討可能な病変数 NI: not informative

考 察

Miozzo らの報告では、第3番染色体短腕で、肺癌および気管支粘膜上皮で高率にマイクロサテライト不安定性が認められたが、今回の6例の検討では、肺癌、IIPともにマイクロサテライト不安定性は認められなかった⁴⁾。



1, 2, 3: 細気管支 4, 5: 気管支上皮 6, 7: 細気管支 8, 9: metaplasia 10, 11: 正常組織

図1 マイクロサテライトマーカーD3S1300の解析 (特発性間質性肺炎例)

第3染色体短腕は、肺癌で高率にLOHが認められ、前癌病変においても同領域のLOHを認めたとの報告もあり最も早期の変化とされる²⁾。同領域には、癌抑制遺伝子が複数存在すると考えられているが、FHIT遺伝子もその候補の1つであり、この遺伝子領域のLOHは肺癌で高率に出現する³⁾。IIP病変内に前癌病変が存在するならば、その病変の最も早期の遺伝子変化として第3染色体短腕のLOHが出現すると予想される。今回の検討で、IIP病変中に慢性炎症の修復過程で肺胞領域に出現すると考えられる化生 (metaplasia) 組織および細気管支領域からLOHが認められたことから、IIP病変内の一部に癌化へ向かう遺伝子異常が存在すると考えられた。

引用文献

- 1) 河合 健 編: 特発性間質性肺炎とその周辺疾患, 第1版, 東京医学社, 東京, 1995
- 2) Sekido Y., Fong KM., Minna JD. Progress in

understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998;1378:F21-59.

- 3) Siprashvili Z., Sozzi G., Barnes LD., *et al.* Replacement of Fhit in cancer cells suppresses tumorigenicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:13771-13776.
- 4) Miozzo M., Sozzi G., Musso K., *et al.* Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients. *Cancer Res* 1996;56:2285-8.
- 5) Fong KM., Biesterveld EJ., Virmani A., *et al.* FHIT and FRA3B 3p14.2 allele loss are common in lung cancer and preneoplastic bronchial lesions and are associated with cancer-related FHIT cDNA splicing aberrations. *Cancer Res* 1997;57:2256-67.

抗がん剤による肺傷害と特発性間質性肺炎の急性増悪

吉村 明修¹ 工藤 翔二^{1*} 石岡 伸一² 山木戸道郎^{2**}

抗がん剤単剤投与により発症した肺傷害の臨床的特徴、抗がん剤による特発性間質性肺炎（IIP）の急性増悪について検討した。抗がん剤単剤投与により肺傷害を発症した肺癌患者13例（IIP合併例4例）を対象とした。肺傷害の病型を1）慢性型、2）急性型、3）好酸球性肺炎型、に分類し、さらに急性型をAIPとBOOPパターンに亜分類した。今回の検討では慢性型は認められなかった。AIPパターンは5例に認められ、急激な経過をとり短期間に呼吸不全に陥った。ステロイド薬に対する反応性は不良で全例呼吸不全により死亡した。3例はIIP合併例であった。BOOPパターンは6例に認められ、亜急性の経過をとり呼吸不全に陥った。全例ステロイド薬が投与され反応性は良好で30日以内に改善した。好酸球性肺炎型は2例に認められ、急性の経過を示したが、呼吸不全も軽度で自然軽快した。抗がん剤による肺傷害は急性経過が主体であり、IIP合併は致死的な肺傷害を発症する危険因子と推測された。

Lung injury and an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) induced by anticancer agents

Akinobu Yoshimura¹, Shoji Kudoh¹, Shinichi Ishioka², Michiro Yamakido²

1. Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

2. Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

Clinical characteristics of lung injury and an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) induced by a single anticancer agent (Vinorelbine, Gemcitabine, Irinotecan) were investigated. Thirteen patients having drug-induced lung injury were evaluated, of which 4 had a complication of IIP. Clinical characteristics of lung injury were classified into the following categories: (1) chronic type, (2) acute type, (3) eosinophilic pneumonia type. Moreover acute type was divided into acute interstitial pneumonia (AIP) pattern and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP) pattern. Chronic type of lung injury wasn't observed in this evaluation. Five cases showing AIP pattern demonstrated fulminant clinical courses, and acute respiratory failure rapidly developed. Three cases were complicated with IIP. All of them were dead due to respiratory failure although corticosteroids were given. Six cases showing BOOP pattern demonstrated subacute clinical courses, and acute respiratory failure more slowly progressed than that in AIP pattern. All of them were recovered within 30 days after administration of corticosteroids. Two cases showing eosinophilic pneumonia type demonstrated acute clinical courses and slight respiratory failure. But every symptoms spontaneously improved without any treatment. This report revealed that the majority of lung injury induced by anticancer agents showed acute clinical course and a complication of IIP was a risk factor in fatal lung injury induced by anticancer agents.

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia : IIP) には高率に肺癌が合併することが知られているが、低肺機能など種々の要因により標準的な肺癌治療が受けられないことが多い¹⁾。加えて、比較的肺機能の保たれた症例においても、外科、放射線、化学療法などの治療に際して、急性増悪を来し計画された治療が遂行できないことがあり臨床的に問題とされている。一方、新規抗がん剤の臨床開発において、稀ではあるが有害反応としての肺傷害が報告され、これら肺傷害発症例に少なからず IIP 合併例が含まれることが認識されるようになってきている。

そこで、肺傷害の原因薬剤を明確にできその特徴を明らかにできることから、抗がん剤単剤により発症した肺傷害を検討するとともに、IIP 合併例における抗がん剤による IIP の急性増悪について検討した。

対象・方法

抗がん剤 (Vinorelbine, Gemcitabine, Irinotecan) 単剤投与により肺傷害を発症した肺癌患者 13 例を対象とした (Table 1)。男性 9 例、女性 4 例。年齢は、56 歳から 75 歳、平均 69 歳であった。組織型は、扁平上皮癌 1 例、腺癌 8 例、大細胞癌 3 例、小細胞癌 1 例であった。全身状態は比較的良好で、PS0-1 9 例、PS2 4 例であった。臨床病期は、ⅢA 期 2 例、ⅢB 期 3 例、Ⅳ期 8 例で、前治療は 2 例に施行されていた。間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) あるいは IIP の合併例は 4 例であった。

Table 1 Patient Characteristics/Clinical Pattern

	Total	AIP ¹⁾	BOOP ¹⁾	EP ¹⁾
No. of Pts	13	5	6	2
Male/Female	9/4	4/1	3/3	2/0
Age (mean) (range)	69 56-75	69 62-75	70 56-75	69 67-70
Histology				
Squamous cell ca.	1	1	0	0
Adenoca.	8	3	3	2
Large cell ca.	3	1	2	0
Small cell ca.	1	0	1	0
P.S.	0-1/2	4/1	5/1	0/2
Stage				
Ⅲ A	2	0	1	1
Ⅲ B	3	2	0	1
Ⅳ	8	3	5	0
Prior Treatment	2	1	1	0
Pts with IIP ²⁾	4	3	0	1

1) AIP : acute interstitial pneumonia pattern, BOOP : bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia pattern, EP : eosinophilic pneumonia pattern
2) IIP : idiopathic interstitial pneumonia

1. 日本医科大学第四内科

2. 広島大学医学部第二内科学教室

* びまん性肺疾患分科会 分科会長

** 同 分科会員

症例の検討は、第 3 者による外部レビューを行った。抗がん剤による肺傷害の診断は、画像所見、臨床データを参考に、主として臨床診断とし、可能な症例では病理所見を参考にした。同時に、臨床的特徴 (病像、画像所見、治療および反応性、予後) についても検討した。合併症としての IP あるいは IIP の診断は、主治医判定あるいは外部レビューにより特発性間質性肺炎の臨床診断基準 (厚生省びまん性肺疾患調査研究班、第 3 次改定案、1991) を参考に主として画像所見により判定した。

今回の検討では、肺傷害の病型を 1) 慢性型、2) 急性型、3) 好酸球性肺炎型の 3 型に分類し、さらに急性型を急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) パターン、閉塞性細気管支炎・器質化肺炎 (bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia, BOOP) パターンの 2 つに細分類した。慢性型は、慢性に経過しステロイド薬に対する反応性に乏しく、予後不良な病型を示すもの。AIP パターンは、急性な臨床経過をとりステロイド薬が無効で予後不良なもの。BOOP パターンは、亜急性の臨床経過を示しステロイド薬が有効で予後も良好なもの。好酸球性肺炎パターンは、急性の臨床経過を示し、臨床経過中末梢血好酸球増加が認められるものと定義した。

結 果

今回の検討では、慢性型は認められずすべて急性の経過を示した。急性型では、AIP パターンは 5 例、BOOP パターンは 6 例であった。好酸球性肺炎パターンは 2 例に認められた。

(1) AIP パターン (Table 2)

AIP パターンの肺傷害は、各レジメンの 1 から 2 コース目、投与後平均 34 日目に発症しており、治療開始から発症までの期間に一定の傾向を示さず、また各薬剤の総投与量との関連性は認められなかった。臨床経過は急激で発症後約 1 週で呼吸不全に陥った。ステロイド薬に対する反応は不良で、2 例では一時的な改善が認められたが (case 2, 3)、最終的に全例呼吸不全により死亡した。この中には、3 例の IP あるいは IIP 合併例が含まれていた。

Table 2 Clinical Feature of AIP Pattern

Sex/Age	Treatment Courses	Onset (days) ¹⁾	Clinical Courses ²⁾	PaO ₂	Steroids Treatment	Responses to Steroids	Prognosis(days)
1. F/62	2	53	8	G3 ³⁾	Pulse	poor	dead (8)
2. M/75 ⁴⁾	1	10	7	45	Pulse +PSL	poor transient	dead (112)
3. M/73 ⁴⁾	2	61	5	27	Pulse +PSL	poor transient	dead (225)
4. M/62 ⁴⁾	1	28	8	40	Pulse	poor	dead (8)
5. M/72	1	20	7	47	Pulse	poor	dead (25)
mean		34	7				

1) It means the day when drug-induced lung injury occurred after the initiation of chemotherapy.

2) It means the day when acute respiratory failure (PaO₂ ≤ 60 Torr) developed after onset of drug-induced lung injury.

3) G3 (Grade 3); PaO₂ 40-49 Torr

4) Patients with interstitial pneumonia or idiopathic interstitial pneumonia.

胸部X線写真では、びまん性網状粒状・斑状影が共通する所見で、3例ではびまん性のスリガラス影も同時に認められた (Table 5). 胸部CTが施行されていた1例では、びまん性スリガラス影と air-space consolidation が認められた. case 1 では、剖検によりびまん性肺胞傷害 diffuse alveolar damage (DAD) が確認された.

(2) BOOP パターン (Table 3)

Table 3 Clinical Feature of BOOP Pattern

Sex/Age	Treatment courses	Onset (days) ¹⁾	Clinical Courses ²⁾	PaO ₂	Steroids Treatment	Response to Steroids	Prognosis(days)
1. M/74	2	53	22	G3 ³⁾	Pulse +PSL	good	improved (30)
2. M/75	1	20	16	45	Pulse +PSL	good	improved (14)
3. M/72	1	15	5	53	Pulse	good	improved (21)
4. F/70	2	64	24	G4 ⁴⁾	Pulse +PSL	good	improved (30)
5. M/56	3	51	10	61	Pulse	good	improved (9)
6. F/74	3	76	14	63	Pulse	good	improved (29)
mean		47	15				

1) It means the day when drug-induced lung injury occurred after the initiation of chemotherapy.
 2) It means the day when acute respiratory failure (PaO₂ ≤ 60 Torr) developed after onset of drug-induced lung injury.
 3) G3(Grade 3): PaO₂ 40-49 Torr
 4) G4(Grade 4): PaO₂ < 40 Torr

BOOP パターンの肺傷害は、各レジメンの1から3コース目、投与後平均47日目に発症しており、治療開始から発症までの期間に一定の傾向を示さず、また各薬剤の総投与量との関連は認められなかった. 臨床経過は亜急性で、AIP パターンに比べるとその経過は遅い傾向にあり、発症後平均15日で呼吸不全に陥った. 呼吸不全の程度も AIP パターンに比べると軽度で、ステロイドに対する反応は良好で、全例30日以内に改善した.

胸部X線写真では、びまん性あるいは限局性スリガラス影が共通の所見で、びまん性網状粒状・斑状影も6例中3例に認められた (Table 5). 胸部CTでも同様にスリガラス影が共通の所見であったが、2例に air-space consolidation が認められた. 画像上 AIP パターンとの鑑別は不可能と考えられた.

(3) 好酸球性肺炎パターン (Table 4)

Table 4 Clinical Feature of EP Pattern

Sex/Age	Treatment Courses	Onset (days) ¹⁾	Clinical Courses ²⁾	PaO ₂	Steroids Treatment	Prognosis(days)
1. M/70 ³⁾	1	24	5	54	None	improved (75)
2. M/67	2	54	7	63	None	improved (25)
mean		39	6			

1) It means the day when drug-induced lung injury occurred after the initiation of chemotherapy.
 2) It means the day when acute respiratory failure (PaO₂ ≤ 60 Torr) developed after onset of drug-induced lung injury.
 3) Patients with interstitial pneumonia or idiopathic interstitial pneumonia.

臨床経過を通じて末梢血好酸球増多の認められた2例を、好酸球性肺炎パターンとした. 好酸球数はそれぞれ最高1430, 710に上昇した. 1から2コース投与後に発

症しており、発症日は投与後平均39日であった. 臨床経過は急性で、発症後約6日目に最も PaO₂ が低下したが、その程度は軽度で自然に改善した. 1例のIPあるいはIIPが含まれていた. 画像所見では限局性スリガラス影が特徴的な所見と考えられた (Table 5).

Table 5 Radiographic Manifestations

	AIP (n=5)	BOOP (n=6)	EP (n=2)
CXR	diffuse reticulonodular +patchy (5/5) diffuse GGO (3/5)	diffuse reticulonodular +patchy (3/6) diffuse GGO (5/6) localized GGO (1/6)	localized reticulonodular +GGO (2/2)
CT/HRCT	air-space consolidation +diffuse GGO (1/1)	air-space consolidation(2/4) diffuse GGO (3/4) localized GGO (1/4)	localized GGO (2/2)

考 察

薬剤による肺疾患は、種々の間質性肺炎、好酸球性肺炎、閉塞性細気管支炎、肺出血、肺水腫など多彩な臨床像を呈する^{2, 3)}. その中で、抗がん剤による肺傷害は、慢性間質性肺炎 chronic interstitial pneumonia, びまん性肺胞傷害 diffuse alveolar damage, BOOP などの間質性肺炎あるいは好酸球性肺炎が主体となると考えられる^{2, 3)}. 本報告では、すべての症例が急性の経過をたどったこともあり、1例を除き病理診断が得られなかった. そこで、臨床的特徴、臨床経過、治療に対する反応性、予後などにより病型を1)慢性型、2)急性型、3)好酸球性肺炎型の3型に分類し、さらに急性型をAIPパターン、BOOPパターンの2つに細分類し検討した. 今回の検討では、bleomycin, busulfan に代表されるような慢性型の肺傷害パターンは認められず、好酸球性肺炎型をはじめとして全例急性の臨床経過を示した. 今回検討した抗がん剤は、今後肺癌化学療法における中心薬剤と考えられ、肺癌治療における抗がん剤による肺傷害は、その主体が急性型に変化する可能性が示唆される.

薬剤による間質性肺炎の発症機序は必ずしも十分解明されていないが、発症メカニズムとして、薬剤あるいはその代謝産物による①直接的傷害作用と、②アレルギー性機序を介した間接的傷害作用が想定されている⁴⁾. 一般に、直接的傷害作用によるものは慢性経過をとり用量依存性に発症するとされ、また間接的傷害作用によるものは急性に発症し、その投与量に依存しないとされている. この点からは、今回検討した急性型はアレルギー性機序を介し間接的傷害作用により発症したと考えられる. しかし、これらの中でも、AIPパターンを示すものはステロイドに対する反応性が不良で全例死亡した.

今回の検討では、IPあるいはIIP合併例が4例存在し、うち3例が臨床的にAIPパターンを呈し、いわゆる急性増悪を来し死亡した. 従来より、抗がん剤、放射線療法によりIIPが急性増悪することが報告されている

が、そのメカニズムは明確にされていない⁵⁾。IIP の肺胞マクロファージは、すでにプライミングされていることより、抗がん剤により容易に肺傷害を招来し急性増悪するのかもしれない⁶⁾。

今後、AIP パターンの病像をとりうる抗がん剤の使用にあたっては十分留意するとともに、IIP は致死的な肺傷害を発症する危険因子として認識する必要性が示された。

本研究にあたり、御指導賜りました近畿大学医学部第四内科 福岡正博先生、新潟大学医学部第二内科 鈴木榮一先生、大阪府立羽曳野病院第二内科 松井 薫先生、各先生に感謝申し上げますとともに、症例の閲覧を快く御承諾賜りました各抗がん剤研究会の先生方および各製薬会社（協和発酵工業株式会社、日本イーライリリー株式会社、株式会社ヤクルト本社、第一製薬株式会社）の皆様には深謝いたします。

文 献

- 1) Mizushima Y, Kobayashi M: Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A review of Japanese cases. *Chest* 108:1272-1277, 1995.
- 2) Myers JL: Pathology of drug-induced lung disease. in Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease (3rd ed.), ed by Katzenstein AA. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 81-111, 1997.
- 3) Foucher P, Biour M, Blayac JP *et al*: Drugs may injure the respiratory system. *Eur Respir J* 10:265-279, 1997.
- 4) Martin WJ: Mechanisms of drug-induced lung disease. *J Lab Clin Med* 121:195-196, 1993.
- 5) 竹内栄治, 山口俊彦, 森 雅秀, 他: 肺癌を合併した特発性間質性肺炎の臨床的検討.
- 6) Nakamura H, Fujishima S, Waki Y *et al*: Priming of alveolar macrophages for interleukin-8 production in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 152:1579-1586, 1995.

ドナー肺保存のための new ET-Kyoto 液の開発

和田 洋巳 中村 隆之 板東 徹 人見 滋樹*

【目的】新しく開発した肺保存液 new ET-Kyoto 液中の成分である dibutyryl cAMP の肺冷保存における効果をラット ex vivo 肺灌流モデルを用いて検討した。【方法】雄ルイスラットを以下の3群（各 n=6）に分けた。Fresh 群は ET-Kyoto 液でラット肺をフラッシュし心肺ブロックを摘出後、直ちに左肺を再灌流した。Control 群は ET-Kyoto 液で、Db-cAMP 群は ET-Kyoto 液+db-cAMP (2mM) でそれぞれラット肺をフラッシュし、4℃で15時間浸漬保存した後、再灌流を行った。【結果】Db-cAMP 群の肺シャント率、最高気道内圧は低く、Fresh 群のそれと同等で、Control 群に比べ有意に低値であった ($p<0.01$)。再灌流後の実験肺湿乾重量比でも Db-cAMP 群は Fresh 群と同等であり、Control 群より有意に低値であった ($p<0.01$)。【結論】db-cAMP は肺冷保存・虚血再灌流に伴う障害を軽減することが示された。

Development of a new ET-Kyoto solution for donor lung preservation

Wada H, Nakamura T, Bando T, Hitomi S.

Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Dibutyryl adenosine 3', 5' cyclic monophosphate (db-cAMP) is a membrane-permeable analog of adenosine 3', 5' cyclic monophosphate (cAMP). We have previously reported the protective effect of the supplementation of ET-Kyoto solution (ET-K) with db-cAMP, nitroglycerin, and N-acetylcysteine in cold lung preservation. We examined the effect of db-cAMP on lung preservation. Rats were divided into three groups according to the presence or absence of db-cAMP in the preservation solution and cold ischemia. In the fresh group, the lung was flushed with ET-K and reperfused immediately. In the control group and the db-cAMP group, the lung was flushed either with ET-K or ET-K plus db-cAMP, respectively, and preserved at 4°C for 15 hours. The lung was reperfused for 60 minutes in an ex vivo rat lung perfusion model. The shunt fractions of the reperfused lung in the db-cAMP group were as low as those in the fresh group and significantly lower than those in the control group ($p<0.01$). The wet/dry weight ratio of the lung tissue after reperfusion in the db-cAMP group was similar to that in the fresh group and significantly lower than that in the control group ($p<0.01$). We concluded that db-cAMP attenuates lung injury caused by cold preservation and ischemia-reperfusion.

はじめに

肺移植は末期呼吸不全に対する治療手段として確立しているが、臨床的に肺の保存限界は10時間に過ぎず¹⁾、他の実質臓器と比較し短時間である。冷保存・虚血再灌流傷害の制御は、肺保存に伴う最大の問題であるドナー不足を緩和し、移植手術の成績の向上につながると考え、我々は信頼性の高い肺保存液の開発を進めてきた。その中で、電子顕微鏡を用いた形態学的検討により、冷保存に伴う血管内皮傷害が再灌流傷害の一因であることを見いだした²⁻⁵⁾。dibutyl adenosine 3', 5' cyclic monophosphate (以下 db-cAMP) は細胞膜透過性の cAMP analog であり、細胞内に入った後に deacylation を受け cAMP に変化する^{6,7)}。この cAMP は細胞内の second messenger として血管内皮保護作用をもたらす。このため db-cAMP は、endotoxin⁸⁾、lipid hydroperoxide⁹⁾、oxidant gas¹⁰⁾、空気塞栓¹¹⁾ などによる肺傷害に対しこれまで有効性が報告されてきた。一方、虚血再灌流傷害・臓器保存では肺の温阻血再灌流傷害における db-cAMP の有効性については報告があり^{12,13)}、また冷保存については心臓¹⁴⁾ や肝臓¹⁵⁾ 保存において有効性が報告されている。

今回、我々は新たに開発した肺保存液 new ET-Kyoto 液 (ET-K) の成分である db-cAMP の肺保存効果をラット ex vivo 肺灌流モデルを用いて検討した。

対象と方法

Donor 手術：ラットは sodium pentobarbital (30 mg/kg) の腹腔内注射を用いて麻酔され、気管切開と気管内挿管を施した。動物は人工呼吸器を用いて、room air にて一回換気量：3.0ml/body、換気回数：60回/分、positive endoexpiratory pressure (PEEP)：なし、の条件で換気された。腹部正中切開の後、下大静脈にヘパリン 400 単位/body を投与した。次に胸骨正中切開後、14 ゲージの肺動脈カニューレを右室流出路に挿入した。腹部大動静脈、左右心室および左心耳を切断し、肺静脈血が左房および左室から自由に流出するようにした。気道には 2cmH₂O の PEEP を加えた。灌流液 (4℃, 50 ml) + prostaglandin E₁ (10 μg/body) を用いて 20cm の高さから肺血管床をフラッシュした。心肺ブロックを摘出後、気道を 14cmH₂O の陽圧に保った状態で気管内チューブをクランプし、右肺門を 1-0 絹糸で結紮した。右肺上葉および中葉を肺組織中 cAMP 測定用に切除し、心肺ブロックを 4℃ の灌流液に浸漬した。

京都大学胸部疾患研究所胸部外科

* びまん性肺疾患分科会 分科会員

Deoxygenator lung 手術：麻酔、換気、ヘパリン注入、肺動脈カニューレの挿入は donor lung 手術と同様に行った。腹部大動静脈、左右心室および左心耳を切断し、肺静脈血が左房および左室から自由に流出するようにし、2 cmH₂O の PEEP を加えた後、最大吸気位で気管内チューブをクランプし、心肺ブロックを摘出した。両側肺を deoxygenator lung として使用した。

再灌流：実験肺の再灌流は 37℃、湿度 100% のチャンパー内で 60 分間行った。この回路についての詳細は以前に報告した⁵⁾ (図 1)。別途犠牲せしめたラット 3 匹より採取したヘパリン加血 40ml を用いて回路は充填され、血液温は 37℃ に保たれた。実験肺の右肺は再灌流直前に切除され、下葉が肺組織中 cAMP 測定用に供された。残った左肺は 100% O₂、一回換気量 1.5ml/body、換気回数 40 回/分、PEEP：2 cmH₂O の条件で換気された。Deoxygenator lung は混合ガス (O₂：4%、CO₂：8%、N₂：88%)、一回換気量 3.0ml/body、換気回数 60 回/分、PEEP：2 cmH₂O の条件で換気された。Deoxygenator lung で脱酸素化された灌流血液は、実験肺を灌流し酸素化された後、再び deoxygenator lung へと戻された。ローラーポンプ (Model No. 7553-80, Cole Parmer Instrument Co, Chicago, IL) を用いた灌流速度は初めの 10 分間で徐々に 4 ml/分まで増加され、その後は実験終了時まで 4 ml/分に保たれた。実験肺の肺水腫が高度になり気管内チューブ内に滲出液が充満した場合、再灌流を中止した。

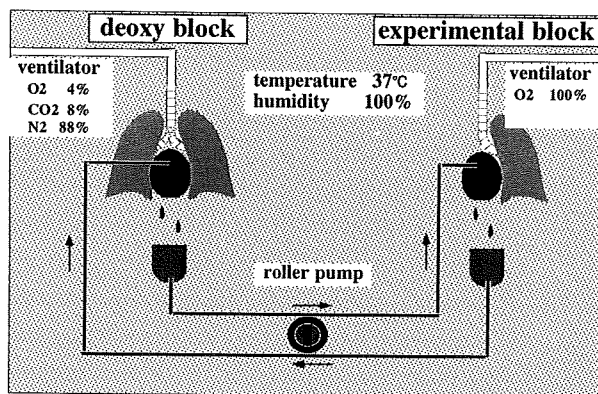


図 1 ex vivo 肺灌流回路

実験群：実験には体重 300g の雄ルイスラットを使用した。ラットは灌流液への db-cAMP の添加と冷虚血 (4℃, 15 時間) の有無により、3 群 (各群 n=6) に分けられた。Fresh 群は ET-K 液のみでラット肺をフラッシュした後、直ちに左肺を 60 分間再灌流した。Control 群は ET-K 液で、Db-cAMP 群は ET-K+db-cAMP (2mM) で、それぞれラット肺をフラッシュし、4℃ で 15 時間浸漬保存した後、再灌流を行った。

実験に使用した ET-K 液は細胞膜保護作用を有する非