

特発性間質性肺炎の活動性評価における KL-6, SP-D 測定の有用性

一安 秀範 彌永 和宏 山本 太郎 具嶋 泰弘
一門 和哉 菅 守隆* 安藤 正幸

特発性間質性肺炎 (IIP) 慢性型の疾患活動性や治療効果判定を解析する上での血清中 KL-6, SP-D 測定の有用性を明らかにする目的で, 未治療 IIP65 症例 (活動性 IIP21 例, 非活動性 IIP44 例) について検討した. IIP 症例では KL-6・SP-D 値はいずれも既存マーカーである血清 LDH 値と有意な相関を認め, KL-6 値のみが肺機能上の拘束性障害 (VC, FVC, TLC), 拡散能障害 (DLco, AaDO₂) と相関していた. また KL-6, SP-D は LDH と同様に BALF 中リンパ球分画 (%Lym.) の増加も反映していた. Active IIP では Inactive IIP に比較し, 血清中 KL-6 や LDH は有意に上昇しており, KL-6 と LDH の組み合わせは, IIP 疾患活動性をより鋭敏に検出可能であった. また Active IIP では, KL-6 値の変動が最も鋭敏に治療効果を反映していた. 従って, 種々の血清マーカー, 特に LDH や KL-6 を解析することで活動性診断が可能であり, 早期の治療適応や治療の効果判定に有用であると思われる.

Serum KL-6 and Surfactant Protein D as Useful Indicators of Disease Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

H. Ichiyasu, K. Iyonaga, T. Yamamoto, Y Gushima,
K Ichikado, M. Ando, M. Suga

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

The assay for KL-6 and surfactant protein (SP)-D in sera provides high sensitivity and specificity for the detection of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Evaluating for disease activity and therapeutic effects on patients with IPF, we analyzed relationship between these markers and several clinical parameters in 65 patients with IPF. Levels of KL-6 ($rs=0.631$, $p<0.001$) and SP-D ($rs=0.426$, $p<0.001$) had significant positive correlation to LDH levels in sera, and KL-6 was significantly correlated with SP-D ($rs=0.478$, $p<0.001$). KL-6 had also significant correlation with restrictive disorders (VC, FVC, TLC) and gas exchange abnormalities (DLco, AaDO₂) in IPF. Moreover, the levels of KL-6 and SP-D as well as LDH showed positive correlation with the percentage of BAL lymphocytes. KL-6 and LDH levels but not SP-D were significantly higher in patients with clinically active IPF compared with inactive IPF ($p<0.001$, $p<0.001$ respectively). Using the upper values of 95% confidence intervals in mean levels of inactive cases as the optimal criteria of serum markers for distinction between active and inactive patients, an analysis by combination of LDH and KL-6 levels at initial time resulted in usefulness of evaluating disease activity. Furthermore, the changes of KL-6 levels during the follow up tended to reflect more clearly the responsiveness of the therapy in active IPF compared with LDH and SP-D. These results suggest that the measurement of LDH, KL-6 and SP-D in sera are useful markers for the evaluating of disease activity and the management of the therapy in IPF.

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) は、肺の間質を病変の主座とし、胞隔炎から肺構築の改変と線維化を来した蜂巣肺に至る原因不明のびまん性間質性肺炎である¹⁾。欧米では平均生存期間が 3.2 ~ 5 年という報告もあり予後は極めて不良であり、臨床経過や治療に対する反応性の多様性から、その活動性を評価することは困難であると考えられている^{2,3)}。臨床的には肺機能検査、BAL 所見、Ga シンチグラフィ、HRCT 所見、血清 LDH 値などが IIP の診断や治療効果判定などに用いられている。近年、河野らはムチンの一種の高分子糖蛋白である KL-6 が間質性肺疾患の診断に有用であることを見だし、さらにサーファクタントプロテイン (SP)-A, -D もまた、このような線維化の病態解明や診断への応用が期待されている^{4,7)}。今回我々は、IIP 慢性型において血清マーカー (LDH, KL-6, SP-D) と各種臨床パラメーターとの相関を評価し、治療前の肺病変の活動性やその後の治療反応性を予測可能かを検討した。

対象と方法

対象は診断時に未治療の IIP 慢性型 65 症例と健常人 16 症例であり、IIP 慢性型は厚生省研究班の診断基準を満たし胸腔鏡下肺生検や開胸肺生検にて組織学的に UIP と診断された 24 例と胸部 CT から蜂窩肺を認め臨床的に UIP と考えられる 41 症例を対象とした。active IIP の診断は、既報の活動性の基準に基づき判定され、21 症例がその基準を満たした⁸⁻¹⁰⁾。基準を満たさない残り 45 症例は inactive IIP と診断した。active IIP 全症例は、診断後ステロイド剤や免疫抑制剤による治療を必要とした。血清中 KL-6 (< 500 U/ml), SP-D (< 110 ng/ml) は、SRL corporation (Tokyo, Japan) にて測定した。入院時点での白血球数、赤沈、CRP (< 0.30 mg/dl), LDH 値 (< 459 IU/L) を測定し、さらに血液ガス分析 (PaO₂, AaDO₂, PaO₂/FiO₂), 歩行負荷試験、肺機能検査 (%TLC, %VC, %FVC, FEV1.0%, %DLco), 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞分画の解析を行い、血清中 KL-6, SP-D 値との相関を検討し、活動性の判定やステロイド治療の反応性を予測しうるかを検討した。

結 果

IIP 慢性型は健常人に比較し有意な拘束性肺機能障害・肺拡散能障害と BALF 中の総細胞数・好中球分画・好酸

球分画の上昇、並びにリンパ球分画の低下を認めていた。さらに血清中 KL-6 や SP-D は、白血球数、赤沈、CRP、血清中 LDH 値と同様に IIP 群で著明に上昇していた (Table 1)。active IIP と inactive IIP で各種臨床パラメーターを比較すると、%VC, %FVC, %TLC の低下や拡散能・酸素化能障害、BALF 中リンパ球分画において有意な相違を認めた。また、血清 KL-6 値は、赤沈、CRP、血清 LDH 値と同様に active IIP 群において有意に上昇していたが、SP-D はこれらの 2 群間で統計学的な有意差を認めなかった (Table 2, Figure 1)。

血清マーカー (LDH, KL-6, SP-D) と呼吸機能障害との関係を検討したところ、KL-6 値は %DLco と有意な負の相関関係 ($r_s = -0.538$, $p < 0.001$) を認め、また %VC, %FVC, %TLC や AaDO₂ とも弱い相関を呈していた (Table 3)。一方、LDH 値は酸素化能をより鋭敏に反映していた。SP-D はいずれの肺機能検査や酸素化能の指標とも相関関係は認めなかった。BALF 細胞分画との検討では、いずれのマーカーもリンパ球分画と有意な正の相関関係を認めており、IIP 慢性型におけるリンパ球を主体とした胞隔炎を反映している可能性が示唆された。

次に、各マーカーの IIP 活動性の判定のための基準値の設定を、inactive IIP 群での平均値の 95% CI の上限値とし (LDH: 445 IU/L, KL-6: 1263 U/ml, SP-D: 328 ng/ml)、活動性評価における有用性を Fisher 法にて検討した。血

Table 1 Physiologic and clinical characteristics of the study population

	Control	IPF/UIP	p value
Patients, No.	16	65	
Age (yr)	52.2 ± 15.9	66.5 ± 10.3	
Sex (Male/Female)	7/9	50/15	
Smoking (curr. /ex. /never)	6/0/10	25/21/19	
Lung function, % predicted			
VC	110.3 ± 14.5	74.2 ± 21.9	< 0.001
FVC	109.9 ± 14.7	74.3 ± 21.6	< 0.001
TLC	108.8 ± 11.9	73.4 ± 19.2	< 0.001
DLco	95.8 ± 13.8	61.1 ± 20.3	< 0.001
ABG			
PaO ₂ (torr)	85.3 ± 9.1	76.6 ± 13.1	0.010
AaPO ₂ (torr)	14.4 ± 9.6	40.3 ± 74.8	0.007
PaO ₂ /FiO ₂	406.3 ± 43.1	354.1 ± 82.7	0.008
Oxygen saturation			
Rest (%)	96.2 ± 1.7	94.6 ± 3.1	0.033
Exercise (%)	N.D.	87.5 ± 7.1	
BAL analyses			
Total cell (× 10 ⁵ /ml)	0.9 ± 0.5	3.1 ± 1.9	< 0.001
Macrophage (%)	88.9 ± 5.1	83.4 ± 15.8	0.366
Lymphocyte (%)	10.2 ± 4.7	7.2 ± 6.6	0.023
Neutrophil (%)	0.9 ± 0.1	6.7 ± 12.9	0.002
Eosinophil (%)	0.1 ± 0.1	2.9 ± 4.3	< 0.001
Markers			
WBC (× 10 ⁹ cells/L)	5.7 ± 1.9	7.5 ± 2.7	0.005
CRP (mg/dl)	0.1 ± 0.1	1.6 ± 3.5	< 0.001
ESR (mm/hr)	12.8 ± 9.8	42.4 ± 30.6	< 0.001

Data are presented as mean ± SD. N.D.= not done.

熊本大学医学部第一内科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

Table2 Characteristics of the IPF subgroups

	Inactive	Active	p value
Patients, No.	44	21	
Age (yr)	67.5 ± 11.2	64.3 ± 8.1	0.091
Sex (Male/Female)	36/8	14/7	
Smoking (curr./ex./never)	20/15/19	5/6/11	
Lung function, % predicted			
VC	79.4 ± 21.7	59.9 ± 15.2	0.001
FVC	79.4 ± 21.5	60.5 ± 15.1	0.002
TLC	78.9 ± 19.0	60.2 ± 12.2	<0.001
DLco	65.0 ± 0.94	51.0 ± 20.4	0.031
ABG			
PaO ₂ (torr)	79.4 ± 11.1	73.3 ± 13.0	0.090
AaPO ₂ (torr)	24.3 ± 30.2	73.1 ± 118.5	0.011
PaO ₂ /FiO ₂	373.1 ± 66.8	315.4 ± 99.1	0.014
Oxygen saturation			
Rest (%)	95.1 ± 2.6	93.5 ± 3.6	0.081
Exercise (%)	89.9 ± 4.5	82.0 ± 9.0	0.002
BAL analyses			
Total cell (× 10 ⁶ /ml)	2.9 ± 2.1	3.5 ± 1.6	0.12
Macrophage (%)	84.9 ± 17.8	79.9 ± 9.1	0.036
Lymphocyte (%)	4.7 ± 3.2	13.4 ± 8.8	0.003
Neutrophil (%)	7.5 ± 14.9	4.8 ± 6.7	0.912
Eosinophil (%)	3.2 ± 4.8	2.0 ± 2.3	0.465
Markers			
WBC (× 10 ⁹ cells/L)	7.2 ± 2.3	8.0 ± 3.4	0.33
CRP (mg/dl)	0.7 ± 1.0	3.5 ± 5.5	0.002
ESR (mm/hr)	37.5 ± 28.6	52.9 ± 32.7	0.043

Data are presented as mean ± SD.

清中 LDH あるいは KL-6 値のレベルは有意に active 群・inactive 群を鑑別し、これらのマーカーを併用することでさらに鑑別が容易であった (Table 4).

active IIP 群の中で、治療反応群 (responder) と未反応群 (nonresponder) 間で、治療前の臨床パラメーターを比較検討すると、拘束性肺機能障害以外は、血清マーカーを含めて明かな有意差は認めなかった。各種パラメーターの観察期間での推移を検討すると、未治療の inactive IIP 群では LDH や KL-6 値は有意な変動は示さなかったが、血清中 SP-D 値は経過中に有意に低下していた。一方、active IIP の responder 群では、LDH や SP-D 値は肺機能や酸素化能と同様に治療前後で有意な変化は示さなかったが、KL-6 は治療反応に伴い有意に減少していた。また、nonresponder 群では呼吸機能の増悪に伴い血清中 LDH や KL-6 値が著明に上昇していた (Table 5).

考 察

IIP 慢性型は個々の症例において臨床経過の多様性や治療反応性の相違があり、その管理方針を決定する際に非常に苦渋することがある。しかし、一般的には線維化期においても cellular phase に初期治療を行えば、治療反応性は良好な場合も存在する³⁾。現在までに、LDH、P III P、7S コラーゲン、プロテアーゼ、さらにサイトカインやケモカインなどが、IIP の診断や経過の評価に用いら

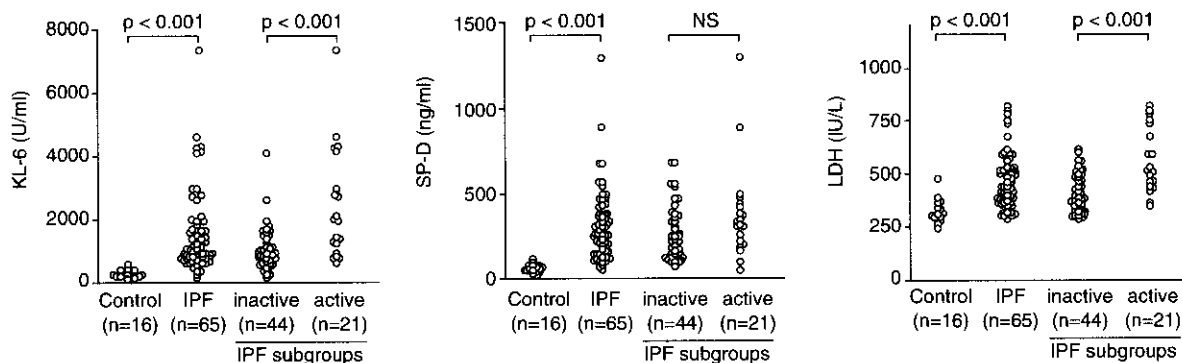


Figure 1

Table3 Relationship between levels of serum markers and pulmonary function parameters

	LDH		KL-6		SP-D	
	r _s	p value	r _s	p value	r _s	p value
VC, % predicted	-0.127	0.334	-0.258	0.047	-0.105	0.429
FVC, % predicted	-0.104	0.430	-0.264	0.042	-0.114	0.391
TLC, % predicted	-0.286	0.042	-0.394	0.004	-0.206	0.151
DLco, % predicted	-0.358	0.013	-0.538	<0.001	-0.235	0.112
AaPO ₂	0.448	<0.001	0.386	0.002	0.195	0.125
PaO ₂ /FiO ₂	-0.328	0.008	-0.242	0.054	-0.126	0.324

Correlations (r_s) between different parameters were determined by Spearman's rank correlation coefficient.

れてきたが^{3,8,10)}、近年、肺固有の血清マーカーである KL-6, SP-D の間質性肺疾患への臨床応用の有用性が報告されている^{4,7)}。これらのマーカーはいずれも肺胞 2 型上皮細胞から産生分泌される。2 型上皮細胞は、通常終末気腔において肺障害時には再生上皮細胞として組織修復に関与するが、その再生細胞の機能的変異が線維化を誘導するとも考えられている。この 2 型上皮細胞由来の KL-6 や SP-D は、IIP の診断において高い感度と特異性を有することが知られているが、疾患活動性や治療効果反応性の有用な指標となり得るかは、未だ不明である。

今回我々は、血清 KL-6 値が、肺機能特に肺拡散能や BALF 中のリンパ球分画と相関を示し LDH 値とも高い正の相関関係を認めたことから、IIP の活動性への関連性についてさらに解析を行った。active IIP における KL-6 値や LDH 値の有意な上昇は、その疾患活動性の評価への有用性を示したが、実際の活動性評価においては客観的な基準値を設定する必要がある。そこで我々は、inactive IIP の平均値の 95% C. I. の上限を基準値とした場合のそれぞれのマーカーの活動性評価の有用性について Fisher 法

にて比較検討した。その結果、KL-6 と LDH との組み合わせにおいて鋭敏に活動性を反映しており、診断時でのこれらのマーカーの測定結果から早期の治療適応症例を選別可能あると考えられた。さらに inactive IIP においても LDH > 445 IU/L, KL-6 > 1263 U/ml の症例では、BALF 中リンパ球分画や AaDO₂ が有意に上昇していることから、inactive IIP における予後推定因子の一つとなりうると思われた。このように個々の血清マーカーの特性を解析し併用することで、単一マーカーでは困難な病勢の評価をより詳細に描出可能であると思われる。

近年、阿部や高橋らにより、血清中 SP-A や SP-D 値の変動は、IIP の予後推定に有用であるとの報告がなされており⁷⁾、我々も active IIP 群においてこれらの血清マーカーが、その後の治療反応性を推測しうるかを検討した。予想に反し、血清マーカーのレベルはいずれも治療反応性を反映しなかったが、その理由として、1) 血清マーカー自体が IIP の活動性の一部しか表していない、2) ステロイドや免疫抑制剤を中心とした治療が行われていたが、これらの治療そのものが完全に病勢を抑えられない、3) 進行した終末期線維化では必ずしも肺胞 2 型上皮細胞の再生・増生は認められない等が考えられる。従って、現時点では診断時のみならず経過観察時や治療中もマーカーを経時的にモニタリングすることが活動性評価や治療効果判定に有用であり、IIP 治療戦略や病因病態解析とそれに見合う新たな治療法の開発への応用も期待される。

Table 4 Estimation of disease activity by serum markers in IPF

	Active (n = 21)	Inactive (n = 44)	p value *
LDH > 445 (IU/L)	16	5	
LDH < 445	5	29	p = 0.003
KL-6 > 1263 (U/ml)	15	12	
KL-6 < 1263	6	32	p = 0.001
SP-D > 328 (ng/ml)	10	15	
SP-D < 328	11	29	p = 0.414
LDH > 445 or KL-6 > 1263	19	17	
LDH < 445 and KL-6 < 1263	2	27	p = 0.0001
LDH > 445 or SP-D > 328	18	23	
LDH < 445 and SP-D < 328	3	21	p = 0.0127
KL-6 > 1263 or SP-D > 328	17	19	
KL-6 < 1263 and SP-D < 328	4	25	p = 0.0069

*Tested with Fisher's exact probability test.

参考文献

- 1) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85: 769-788.
- 2) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, *et al.* Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-809.

Table 5 Changes in clinical parameters and serum markers during the follow up

	Inactive IPF (n=13)		Responders (active, n=9)		Nonresponders (active, n=9)	
	Before	After	Before	After	Before	After
VC, % predicted	89.2 ± 17.3	82.2 ± 19.3	73.1 ± 12.7	71.0 ± 15.1	50.3 ± 10.9	N.D.
FVC, % predicted	87.1 ± 17.8	82.6 ± 18.8	74.5 ± 12.6	70.9 ± 13.0	50.3 ± 10.1	N.D.
TLC, % predicted	83.4 ± 18.1	80.9 ± 19.3	69.6 ± 10.5	67.0 ± 14.3	52.1 ± 9.2	N.D.
DLco, % predicted	67.3 ± 21.9	60.1 ± 18.7	54.7 ± 13.0	50.2 ± 9.5	45.4 ± 21.0	N.D.
AaPO ₂ (torr)	17.1 ± 10.1	23.2 ± 10.6	42.6 ± 21.6	41.7 ± 15.4	120.9 ± 171.5	552.2 ± 46.6**
PaO ₂ /FiO ₂	392.3 ± 41.2	366.5 ± 16.9	309.3 ± 64.8	349.9 ± 46.3	290.7 ± 121.4	72.0 ± 21.6**
LDH (IU/L)	404.9 ± 72.0	440.7 ± 121.0	585.5 ± 137.4	574.6 ± 143.8	732.4 ± 490.8	1343.7 ± 797.3**
KL-6 (U/ml)	995.4 ± 446.3	867.4 ± 414.1	2001.1 ± 1664.1	1249.1 ± 714.2*	2432.1 ± 1281.0	3483.6 ± 1376.6*
SP-D (ng/ml)	306.5 ± 194.4	247.5 ± 156.9*	245.2 ± 145.9	168.0 ± 79.0	479.0 ± 376.1	804.9 ± 507.3

Data are presented as mean ± SD. N.D. = not done.

Significant differences between before and after the follow up, *p < 0.05, **p < 0.01.

- 3) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- 4) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, *et al.* KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637-42.
- 5) Kohno N. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest* 1999; 46: 151-158.
- 6) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, *et al.* Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 723-729.
- 7) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, *et al.* Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-1114.
- 8) DeRemme RA. Serum lactic dehydrogenase activity and diffuse interstitial fibrosis. *JAMA* 1968; 204: 1193-1195.
- 9) Meier-Sydow J, Weiss S, Buhl R, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 77-96.
- 10) Suga M, Iyonaga K, Okamoto T, *et al.* Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1949-1956.

びまん性間質性肺炎における血清 KL-6 値と血清 soluble IL-2 Receptor 値との経時的関連性

本間 栄 川畑 雅照 岸 一馬 坪井 永保
成井 浩司 中谷 龍王 中田絃一郎*

【目的】最近、著者らは血清 soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) 値は間質性肺炎 (IP) の活動性および治療、予後の指標として有用であることを報告した。そこで今回は間質性肺炎における活動性の他のマーカーとされている血清 KL-6 値と血清 sIL-2R 値の経時的関連性を比較し IP の予後との関連性について臨床的に解明することを目的とした。【対象と方法】対象は過去 3 年間に血清 KL-6 値と血清 sIL-2R 値を経時的に追跡しえた IP92 例 (男性 65 例, 女性 27 例, 平均年齢 64 才) で方法は血清 KL-6 値と血清 sIL-2R 値の経時的推移と IP のパターン/基礎疾患, 活動性, 画像上の病変の拡がりおよび予後との関連性を臨床的に検討した。【結果と考察】IP のパターン/基礎疾患は usual interstitial pneumonia (UIP) /idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) 25 例, UIP/unknown etiology (UK) 16 例, UIP/collagen vascular disease (CVD) 12 例, 非 UIP/UK 27 例, 非 UIP/CVD 7 例, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) /UK 2 例, BOOP/CVD 3 例であった。UIP 症例の活動期は非活動期に比し血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値共に有意に高値であった。特に血清 KL-6 値は胸部 X 線上の病変の拡がり 2/3 以上の UIP 症例の活動期で有意に高値であった。BOOP を除く 87 例の IP の予後は 19 例が改善, 59 例が安定, 9 例が増悪 (全例 UIP) し, 血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値の経時的推移は改善あるいは安定の 2 群では両者共に低下, 両者共に不変, 一方が低下し他方が不変の 4 つのパターン, 増悪群では両者共に増加, 両者共に不変, 一方が増加し他方が不変の 4 つのパターンを示した。以上より血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値の変動パターンを経時的に追跡することは IP における活動性の判定のみならず治療法の選択, 予後の指標に極めて有用となる可能性が示唆された。

Prognostic significance of serum soluble interleukin-2 receptor and KL-6 levels in patients with diffuse interstitial pneumonia

Sakae Homma, Masateru Kawabata, Kazuma Kishi, Eiyasu Tsuboi,
Koji Narui, Tatsuo Nakatani, Koichiro Nakata

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

We have reported that the serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels in patients with active phase of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (IP-CVD) and idiopathic interstitial pneumonia (IIP) were significantly elevated higher than those in patients with inactive phase of IP-CVD and IIP. The purpose of this study was to assess the prognostic significance of the combined serum sIL-2R and KL-6 levels in patients with diffuse IP. We conducted a review of 92 patients (65 males and 27 females with a mean age of 64 yrs) with IP during the period from 1997 through 2000. Among the 92 patients with IP, the documented underlying systemic diseases were CVD in 22 and unknown etiology (IPF or UK) in 70. According to the classification for IP, the chest CT pattern and underlying systemic diseases of IP can be classified as an usual interstitial pneumonia (UIP) /idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in 25 cases, UIP/UK in 16 cases, UIP/CVD in 12 cases, not-UIP/UK in 27 cases, not-UIP/CVD in 7 cases, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) /UK in 2 cases and BOOP/CVD in 3 cases. The mean serum KL-6 levels in patients with active phase of UIP (2235 U/ml) and not-UIP (2151 U/ml) were elevated higher than those in patients with inactive phase of UIP (1006 U/ml) and not-UIP (721 U/ml). Corticosteroids and/or cyclophosphamide, cyclosporin or N-acetylcysteine therapy were applied in 66 out of 92 patients with IP. Before and after therapy, subjective symptoms (dyspnea, cough, sputum), pulmonary function tests, blood gas analysis, X-ray images and serum inflammatory parameters (KL-6, sIL-2R, LDH, CRP) were evaluated. Excepting BOOP, the prognosis of UIP or not-UIP were improved in 19 cases, unchanged in 59 cases and deteriorated in 9 cases. There was a significant close correlation between the sequential changes in serum KL-6 and/or sIL-2R levels and the prognosis of IP. In improved or unchanged group, the combined sequential changes in serum KL-6 and sIL-2R levels can be classified into four patterns as follows respectively: 1) decreased both levels of KL-6 and sIL-2R, 2) unchanged both levels of KL-6 and sIL-2R, 3) decreased level of KL-6 and unchanged level of sIL-2R, 4) decreased level of sIL-2R and unchanged level of KL-6. In deteriorated group, the combined sequential changes in serum KL-6 and sIL-2R levels can be classified into four patterns as follows respectively: 1) increased both levels of KL-6 and sIL-2R, 2) unchanged both levels of KL-6 and sIL-2R, 3) increased level of KL-6 and unchanged level of sIL-2R, 4) increased level of sIL-2R and unchanged level of KL-6.

We concluded that the combined sequential determination of serum sIL-2R and KL-6 levels was more useful than determining either alone in the monitoring of IP patients.

はじめに

最近、著者らはびまん性間質性肺炎 (IP) の活動性、治療反応性の判定において T-cell 活性化の指標である血清 soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) 値測定の有用性を報告した¹⁾。即ち、急性増悪および画像、呼吸機能検査上、明らかに増悪傾向にあると確認できた活動期と慢性非活動期を比較すると膠原病に伴う間質性肺炎、特発性間質性肺炎それぞれの活動期の血清 sIL-2R 値は平均 1000U/ml 以上で非活動期の 440U/ml 前後に比し有意に高値を示した。更に治療反応性との関連性において間質性肺炎の急性増悪症例の血清 sIL-2R 値と PaO₂ の経時的推移を検討したところ急性増悪時に高値を示した血清 sIL-2R 値は治療後すみやかに低下し PaO₂ も改善した。この様に血清 sIL-2R 値は間質性肺炎活動期症例の病勢をよく反映し治療反応性との経時的相関を認めた。そこで今回は IP における活動性のもう一つのマーカーとされている血清 KL-6 値²⁻⁵⁾と血清 sIL-2R 値の経時的推移を対比し、IP の予後との関連性について臨床的に解明することを目的とした。

対象と方法

対象は 1997 年から 2000 年までの 3 年間に血清 KL-6 値と血清 sIL-2R 値を経時的に追跡しえた IP92 例(男性 65 例, 女性 27 例, 平均年齢 64 才)で方法は Enzyme-linked immunosorbent assay 法で測定した血清 KL-6 値と血清 sIL-2R 値の経時的推移と IP のパターン / 基礎疾患, 活動性, 画像上の病変の拡がりおよび予後との関連性を臨床的に検討した。予後は ATS/ERS consensus statement の IPF の治療効果判定基準に準じ⁶⁾, 治療前後の臨床症状, 血液ガス, 呼吸機能, 胸部 CT 所見について比較し判定した。統計学的分析方法は統計ソフト Stat View 5.0 を用い二群間の比較には Student T 検定あるいは Welch T 検定を用い危険率 5% 以下を有意とした。

結 果

最初に IP92 例のパターンと基礎疾患, 性別を図 1 に示す。抗核抗体, リウマチ因子などが陽性で現時点では IPF 以外であるが原因不明の症例を UK, 膠原病およびその類縁疾患を CVD とし, 胸部 CT 画像上両側肺底部の蜂窩肺形成が明らかな症例を UIP, 蜂窩肺形成がなく且つ BOOP パターン以外の症例を非 UIP とすると UIP/IPF が 25 例 (男性: 23 例, 女性: 2 例), UIP/UK が 16 例 (男性: 12

例, 女性: 4 例), UIP/CVD が 12 例 (男性: 6 例, 女性: 6 例), CVD の内訳は慢性関節リウマチ (RA) : 4 例, 強皮症 (PSS) : 3 例, 強皮症 / シェーグレン症候群 (PSS/SjS) : 1 例, PSS/RA: 1 例, RA/SjS: 1 例, 混合性結合組織病 (MCTD) : 1 例, 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) : 1 例で, 非 UIP/UK が 27 例 (男性: 18 例, 女性: 9 例), 非 UIP/CVD が 7 例 (男性: 3 例, 女性: 4 例), CVD の内訳は皮膚筋炎 (DM) : 3 例, SjS: 2 例, 多発性筋炎 (PM) : 1 例, MCTD: 1 例で, BOOP/UK が 2 例 (男性: 2 例), BOOP/CVD が 3 例 (男性: 1 例, 女性: 2 例), CVD の内訳は PM: 1 例, DM: 1 例, リウマチ性多発性筋痛症 (PMR) : 1 例であった。

IP92例のパターン／基礎疾患

UIP/IPF: 25例	(男: 23、女: 2)
UIP/UK: 16例	(男: 12、女: 4)
UIP/CVD: 12例	(男: 6、女: 6)
Not-UIP/UK: 27例	(男: 18、女: 9)
Not-UIP/CVD: 7例	(男: 3、女: 4)
BOOP/UK: 2例	(男: 2)
BOOP/CVD: 3例	(男: 1、女: 2)

UK: unknown
CVD: collagen vascular disease

図 1 IP92 例のパターン／基礎疾患

次に IP のパターン / 基礎疾患と活動期, 非活動期それぞれにおける治療前の血清 KL-6 値 (mean ± SD) を図 2 に示す。UIP, 非 UIP のそれぞれのパターンにおいて活動期は非活動期に比し血清 KL-6 値が高い傾向にあったが, 統計学的有意差は UIP/IPF と UIP/UK の 2 群のみに認められた。そこで BOOP を除く UIP, 非 UIP の 2 群にまとめて活動期, 非活動期それぞれの治療前の血清 KL-6 値を図 3 に示す。2 群共に活動期の血清 KL-6 値の平均値は 2151U/ml 以上で非活動期の 1006U/ml 以下に比し血清 KL-6 値が高い傾向にあったが, 統計学的有意差は UIP 症例のみに認められた。

IPのパターン／基礎疾患、活動性と血清KL-6値

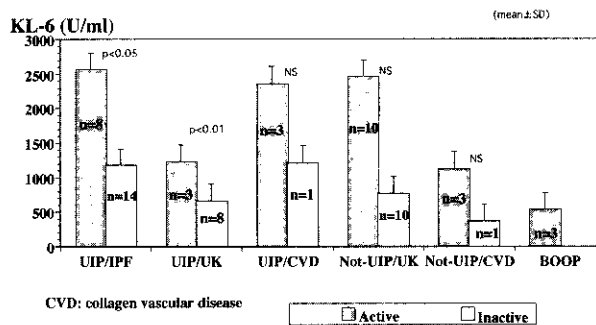


図 2 IP のパターン / 基礎疾患, 活動性と血清 KL-6 値

虎の門病院呼吸器科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

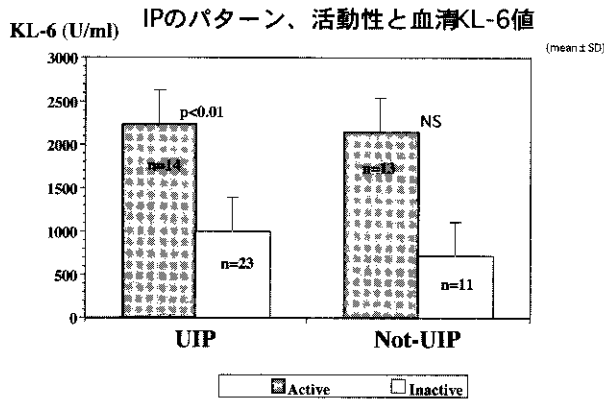


図3 IPのパターン、活動性と血清KL-6値

次にUIP, 非UIPの2群において活動期, 非活動期それぞれの胸部X線上の病変の拡がりや血清KL-6値の関連性を図4に示す. 血清KL-6値は胸部X線上の病変の拡がりや1/3以下および1/3から2/3ではUIP, 非UIPの活動期, 非活動期それぞれにおいて有意差はなかったが拡がりや広範な2/3以上のUIPの活動期症例で3199 ± 1284U/mlと非活動期の730 ± 448U/mlに比べて有意に高値を示した.

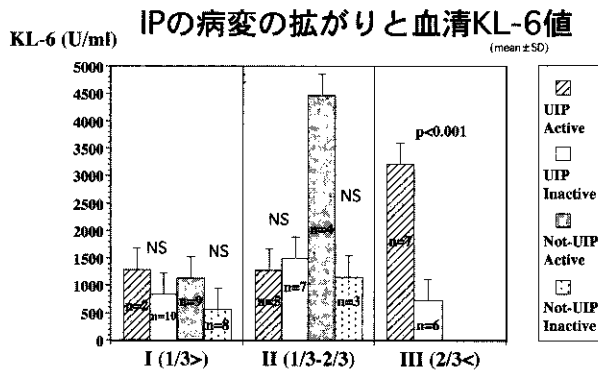


図4 IPの胸部X線上の病変の拡がりや血清KL-6値

次にBOOPを除く87例のUIP, 非UIPそれぞれにおける血清KL-6値, 血清sIL-2R値の経時的推移と予後の関連性を図5に示す. 予後は19例が改善, 59例が安定, 9例が増悪した. 改善あるいは安定の2群はUIP, 非UIPの両パターンで認められそれぞれにおける血清KL-6値, 血清sIL-2R値の経時的推移は両者共に低下あるいは両者共に不変, 一方が低下他方が不変の4つのパターンに分けられた. 増悪群は全例UIPパターンでUIP/IPFが8例, UIP/UKが1例で血清KL-6値, 血清sIL-2R値の経時的推移は両者共に増加, 両者共に不変, 一方が増加し他方が不変の4つのパターンに分けられた. 次に血清KL-6値, 血清sIL-2R値の経時的推移と予後の関連性を具体的に症例呈示する. 初めにUIP/IPF合併肺癌の術後, 急性増悪を生じた72歳男性の剖検例を示す(図6). 術後の

IPのパターンと血清KL-6値と血清sIL-2R値の経時的関連性および予後

	UIP/IPF (n=25) KL-6 sIL-2R (n)	UIP/UK (n=16) KL-6 sIL-2R (n)	UIP/CVD (n=12) KL-6 sIL-2R (n)	Not-UIP/UK (n=27) KL-6 sIL-2R (n)	Not-UIP/CVD (n=7) KL-6 sIL-2R (n)
改善 (n=19)	↓ → (1)	↓ ↓ (1)	↓ ↓ (3)	↓ ↓ (2) ↓ ↓ (3) → ↓ (3)	↓ ↓ (2) ↓ ↓ (1)
安定 (n=59)	↓ ↓ (1) ↓ ↓ (14)	→ ↓ (2) → ↓ (12)	→ ↓ (1) → ↓ (1) → ↓ (7)	↓ ↓ (3) ↓ ↓ (5) ↓ ↓ (2) ↓ ↓ (5)	→ → (4)
増悪 (n=9)	↑ ↑ (1) ↑ ↑ (4) ↑ ↑ (1) ↑ ↑ (2)	↑ → (1)			

図5 IPのパターンと血清KL-6値, 血清sIL-2R値の経時的推移および予後

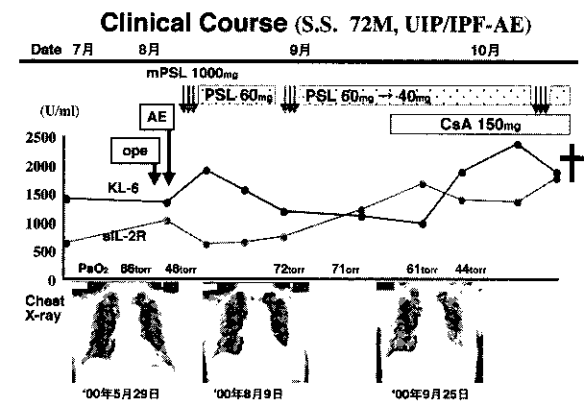


図6 臨床経過 (UIP/IPFの急性増悪例)

急性増悪時 (AE) に血清sIL-2R値が547U/mlから1030U/mlまで先に増加しステロイド治療後血清sIL-2R値が低下したところで遅れて血清KL-6値が1200U/mlから1920U/mlまで増加した. その後一時改善し低下傾向を示したが再増悪時に両者共1800U/ml前後まで増加し死亡した. 剖検肺もUIP/IPFの急性増悪の所見であった.

次にUIP/IPFの急性増悪後死亡した72歳男性症例を示す(図7). 急性増悪後ステロイド治療に反応なく血清sIL-2R値が847U/ml以下から2120U/mlまで急増し死亡したが血清KL-6値は最後まで380U/ml以下の低値のまま不変であった.

次にUIP/IPFの治療後改善した66歳男性症例を示す(図8). 増悪時血清KL-6値が1310U/mlより1850U/mlまで増加し治療後601U/mlまで低下したが血清sIL-2R値は402U/ml以下の低値のまま不変であった.

最後にUIP/IPFの治療後安定している60歳男性症例を示す(図9). 急性増悪の治療後血清KL-6値は4470U/mlより2250U/mlまで低下しその後3000U/ml前後の高値を維持したが, 血清sIL-2R値は755U/ml以下の低値のまま不変であった.

以上の様に経時的に様々な変動パターンを示す血清KL-6値, 血清sIL-2R値の推移とIPの予後との関連性を

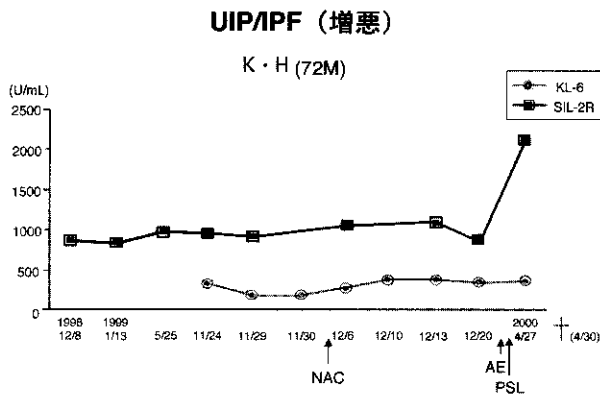


図7 臨床経過 (UIP/IPF の増悪例)

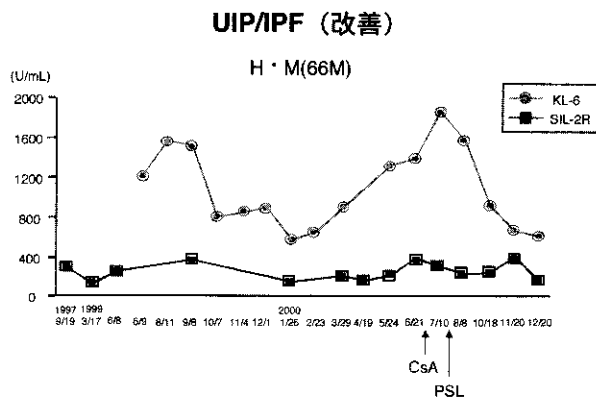


図8 臨床経過 (UIP/IPF の改善例)

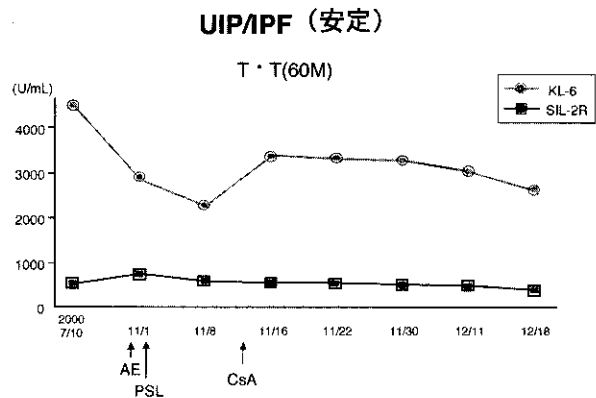


図9 臨床経過 (UIP/IPF の安定例)

まとめ図10に示す。改善あるいは安定の2群、78例では両者共に低下が12例、血清KL-6値が不変で血清sIL-2R値が低下が13例、血清KL-6値が低下し血清sIL-2R値が不変が8例、両者共に不変が45例の4つのパターンに分けられ、増悪群では両者共に増加が1例、血清KL-6値が不変で血清sIL-2R値が増加が4例、血清KL-6値が増加し血清sIL-2R値が不変が2例、両者共に不変が2例の4つのパターンに分けられた。

血清KL-6値と血清sIL-2R値の経時的関連性とIPの予後

	改善& 安定(n=78)				増悪 (n=9)			
KL-6	↓	→	↓	→	↑	→	↑	→
sIL-2R	↓	↓	→	→	↑	↑	→	→
n	12	13	8	45	1	4	2	2

図10 血清KL-6値と血清sIL-2R値の経時的関連性とIPの予後

考案

最近、著者らはIPの活動性、治療反応性の判定において血清sIL-2R値測定の有用性を報告したり、そこで今回はIPの活動性のもう一つのマーカーとして有用性が報告されているKL-6に注目し自験IP症例について血清sIL-2R値との関連性を比較検討した。KL-6は主にII型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞で発現しており、特に間質性肺炎の活動期に増生したII型肺胞上皮細胞に強く発現し血清中でも高値を示すことが報告されている^{2,4)}。今回の検討結果も特に胸部X線上の病変の拡がり2/3以上の広範囲におよぶUIP症例の活動期は非活動期に比し血清KL-6値が有意に高値を示した。非UIP症例も活動期は非活動期に比し血清KL-6値が高い傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。即ち、非UIPに比しUIPの活動期には蜂窩肺と健常部との境界部においてII型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞の腫大、増生による肺末梢気腔の再構築がより顕著に進行するためと考えられた。

尚、戸谷ら⁵⁾はIIPにおける血清KL-6値が1000U/ml以下の症例で12カ月以内に増悪した症例はなく逆に2000U/ml以上の症例で12カ月以上安定していた症例はなかったと報告し、活動性IIPにおける血清KL-6値のカットオフ値を1500U/mlに設定すると正診率が最も高くなると提唱した。今回の検討結果もUIP、非UIPの2群共に活動期の血清KL-6値の平均値は2151U/ml以上で非活動期は1006U/ml以下であった。しかしIPにおける血清KL-6値、血清sIL-2R値の経時的推移と予後の関連性においては増悪例の中には血清KL-6値が400U/ml以下の低値のままで血清sIL-2R値のみが高値を示す症例、あるいは安定例の中には血清KL-6値が3000U/ml以上の高値のままで血清sIL-2R値が低値を示す症例が存在しIPの活動性を判定する血清KL-6値のカットオフ値を設定するためには今後症例を蓄積し検討する必要がある。

結 論

IP92 症例の血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値の経時的推移と IP のパターン / 基礎疾患, 活動性, 画像および予後との関連性を検討した。

1. IP のパターン / 基礎疾患は UIP/IPF 25 例, UIP/UK 16 例, UIP/CVD 12 例, 非 UIP/UK 27 例, 非 UIP/CVD 7 例, BOOP/UK 2 例, BOOP/CVD 3 例であった。
2. UIP 症例の活動期は非活動期に比し血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値共に有意に高値であった。特に血清 KL-6 値は胸部 X 線上の病変の拡がり²が 2/3 以上の UIP の活動期症例で有意に高値であった。
3. BOOP を除く 87 例の IP の予後は 19 例が改善, 59 例が安定, 9 例が増悪 (全例 UIP) した。血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値の経時的推移は改善あるいは安定の 2 群では両者共に低下, 両者共に不変, 一方が低下し他方が不変の 4 つのパターン, 増悪群では両者共に増加, 両者共に不変, 一方が増加し他方が不変の 4 つのパターンに分けられた。以上より血清 KL-6 値, 血清 sIL-2R 値の変動パターンを経時的に追跡することは IP における活動性の判定のみならず治療法の選択, 予後の指標に極めて有用となる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 本間 栄, 中田紘一郎: びまん性間質性肺炎における血清 soluble interleukin-2 receptor 値測定の意義. 呼吸 2001; 20: 308-313.
- 2) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Chest 1989; 96: 68-73.
- 3) Kobayashi J, Kitamura S: KL-6: A serum marker for interstitial pneumonia. Chest 1995; 108: 311-315.
- 4) 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, 中田紘一郎, 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 値測定の検討. 日胸疾会誌 1996; 34: 639-644.
- 5) 戸谷嘉孝, 出村芳樹, 飴島慎吾, 石崎武志, 宮森 勇: 特発性間質性肺炎の活動性診断における血清 KL-6 値の有用性の検討. 日呼吸会誌 2000; 38: 437-441.
- 6) International consensus statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.

特発性間質性肺炎患者に対するトレッドミルを用いた 6分間歩行試験に関する研究

坪井 永保 川畑 雅照 岸 一馬 成井 浩司
本間 栄 中谷 龍王 中田絃一郎*

特発性間質性肺炎 (IPF) 患者を対象として Treadmill を用いた 6 分間歩行試験を行い、その有用性を検討する事を目的とした。症状安定期の IPF 患者 12 例を対象に、まず free walk による歩行試験を行った。その結果、平均歩行速度は 63.4m/min であった。Treadmill の速度設定は free walk による歩行試験の結果を参考にして 60m/min に設定し、6 分間歩行試験を行い、検査中 SpO₂ を連続記録し、検査前後の血液ガス分析を行った。歩行速度は、free walk では被検者が歩行ペースを自ら調節してしまうが、Treadmill を用いる事により、毎回同じ条件で IPF 患者の歩行時の desaturation をとらえることができた。従って、呼吸リハビリテーションや薬剤の有効性を客観的に評価する際に本法は有用である。

Treadmill Six-minute Walk Tests in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Eiyasu Tsuboi, Masateru Kawabata, Kazuma Kishi, Koji Narui,
Sakae Homma, Tatsuo Nakatani, Koichiro Nakata

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

The aim of this study is to determine the usefulness of Treadmill Six-minute Walk Tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The mean speed of free walk hallway six-minute walk test was 63.4m/min. Therefore we fixed initial speed of treadmill by 60m/min. We detected oxygen desaturation exactly during treadmill walk test. We conclude that Treadmill Six-minute Walk Tests is very good item to estimate an outcome of pulmonary rehabilitation and other therapeutic effects.

目 的

特発性間質性肺炎(以下IPF)患者を対象としてトレッドミルを用いた6分間歩行試験を行い、その有用性を検討することを目的とした。

対象と方法

図1は、PaO₂が60torrを越える慢性呼吸器疾患患者について、病棟廊下におけるfree walkによる6分間歩行試験の際のdesaturationの有無を検討した結果を示している。図中央の間質性肺炎は安静時のPaO₂が平均72torrでありながら77%の症例が歩行時にdesaturationを来しており、間質性肺炎患者は歩行時に高率に低酸素血症を来すことがわかる。

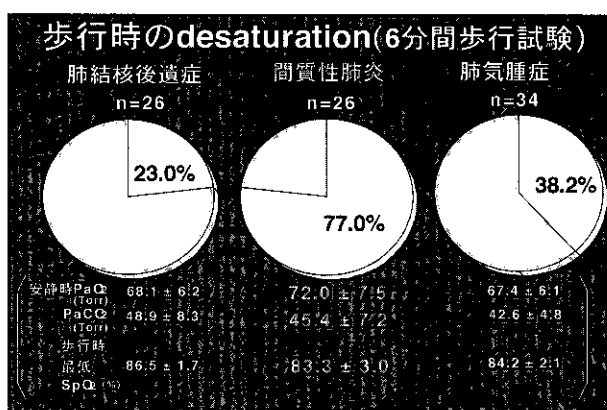


図1

最初に、room airのPaO₂平均が75torrのIPF患者12例を対象にfree walkによる6分間歩行試験を行った結果をしめす。

対象はIPF患者12例で全例男性。平均年齢63.7歳。呼吸機能は、VC 2.22 ± 0.43L, %VC 69.0 ± 14.3%, FEV_{1.0} 1.78 ± 0.42L, FEV_{1.0}% 81.3 ± 17.2%。安静時血液ガスは、PaO₂ 75.1 ± 8.0 torr, PaCO₂ 40.4 ± 2.8 torrである(図2)。

表1は、病棟廊下を用いた6分間歩行試験の際の、歩行時間、距離、平均速度を示している。IPF患者の平均歩行速度は毎分63.4mであり、この歩行速度でdesaturationがとらえられている。このことから、トレッドミルによる歩行速度の初期設定を分速60mとした。

結 果 1

IPF患者2例の病棟廊下におけるfree walkの6分間歩行試験中のSpO₂の変化を示す。

虎の門病院呼吸器科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

表 1

患者	RA PO ₂	時間 (分)	距離 (m)	速度 (m/分)
1	68	6	310	52
2	68	6	360	60
3	85	6	410	69
4	73	6	400	67
5	85	6	400	67
6	63	6	280	47
7	74	6	300	50
8	83	6	520	87
9	70	6	350	58
10	64	6	370	62
11	81	6	340	57
12	67	6	380	63

平均速度: 63.4 ± 11.5m/min

IPF 12例
全例男性
平均年齢 63.7 ± 7.8歳

呼吸機能と血液ガス

VC(L)	2.22 ± 0.43	Room air
%VC(%)	69.0 ± 14.3	PaO ₂ (torr) 75.1 ± 8.0
FEV _{1.0} (L)	1.78 ± 0.42	PaCO ₂ (torr) 40.4 ± 2.8
FEV _{1.0} %(%)	81.3 ± 17.2	

図2

症例1: N.N., 60歳, 男性。

歩行開始後1分経過した時点で90%以下となり、終了時には87%まで低下した。歩行速度は分速60mであった(図3)。

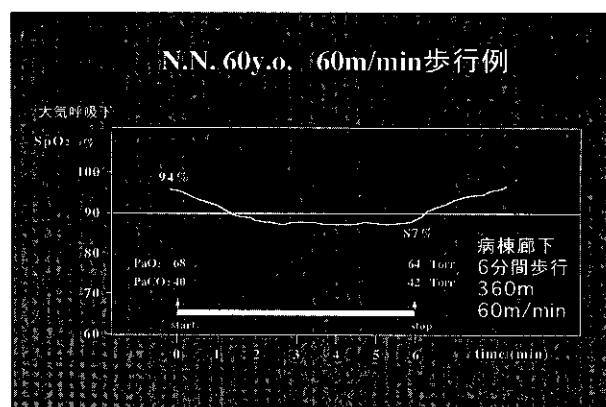


図3

症例2: H.K., 72歳, 男性。

歩行開始後SpO₂が84%まで急激に低下したため2分で検査を中止した。歩行速度は55mであった(図4)。

つぎに、同一症例(症例3: S.S.)における、free walkの6分間歩行試験とトレッドミルによる歩行試験の比較

を図5に示す。free walk による歩行試験は被検者が歩行ペースを自ら調節してしまうため、上段に示すように SpO₂ が歩行中変動し desaturation を正確に捉えられない事があるが、この被検者を分速 70m の速度設定でトレッドミルによる歩行試験を行うと SpO₂ のカーブはなめらかとなり、歩行中の desaturation を正確に捉えていた。

以上の結果より、トレッドミルを用いた6分間歩行試験のプロトコルを作製した。

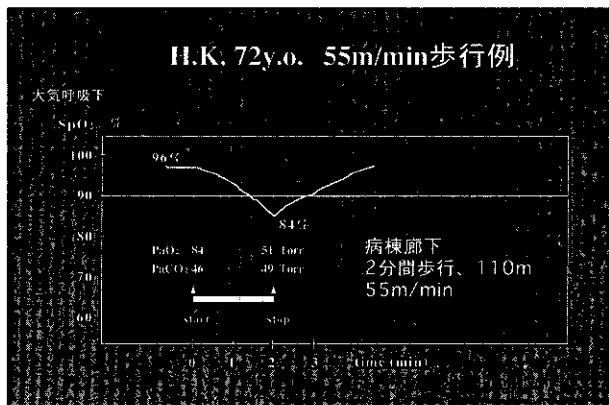


図4



図5

6分間トレッドミル歩行試験プロトコル

1. 実施前検査

安静時心電図、負荷心電図を測定し、安全性を確認する。

2. 試験実施方法

1分間の練習歩行後、15分間休憩し、60m/min の速度で6分間歩行を行い、その間 SpO₂ 値を連続記録する。

*中止基準

医師の判断で試験続行不可能と思われた場合中止とする。(SpO₂ が30秒連続して85%以下になった場合、また急速に SpO₂ が低下し80%を下回った場合には測

定を中止し、被験者の安全を確保する。)

*加速基準

60m/min 歩行試験にて SpO₂ 最低値が90%より高かった場合 (SpO₂>90%), 15分間休憩後、70m/min の速さで、再び6分間歩行を行う。この時再び SpO₂ 最低値が90%より高かった場合、15分間休憩後、80m/min の速さで、6分間歩行を行う。最終的に SpO₂ 90% 以下になる歩行速度におけるデータを採用する。

*減速基準

60m/min 歩行試験において、中止基準に抵触した場合、15分休憩後、50m/min の速度にて、再び6分間歩行を行う。この時再び中止基準に抵触した場合、15分休憩後、40m/min の速度にて、再び6分間歩行を行う。最終的にこの速度における SpO₂ を採用する。また、この速度で中止基準に抵触した場合は、SpO₂ 最低値と歩行可能であった時間を記録する。

結果2

プロトコルを用いて検査を行った結果を示す。

症例4：K.A., 72歳, 男性。

60m/min の速度で歩行試験を行った。検査開始後 SpO₂ はゆるやかに下降し始め、6分後の SpO₂ は87% で検査を終了した(図6)。

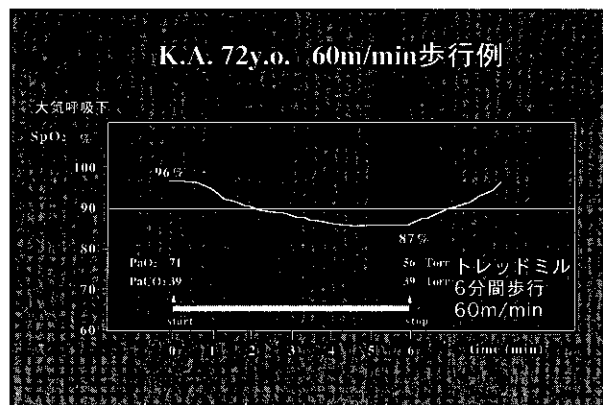


図6

症例5：S.S., 76歳, 男性。

本例は、加速規準を適応した症例である。当初分速60m で歩行したが、SpO₂ 最低値が92%であったため70m/min に加速したところ、SpO₂ は88%まで低下し desaturation をとらえることが可能であった(図7)。

症例6：Y.K., 64歳, 男性。

この症例は減速規準を適応した症例である。当初分速60m で歩行したが、SpO₂ 最低値が81%と著しい desaturation を来したため、50m に減速したところ、SpO₂ は87%まで低下したところで安定し、desaturation をとらえることが可能であった(図8)。

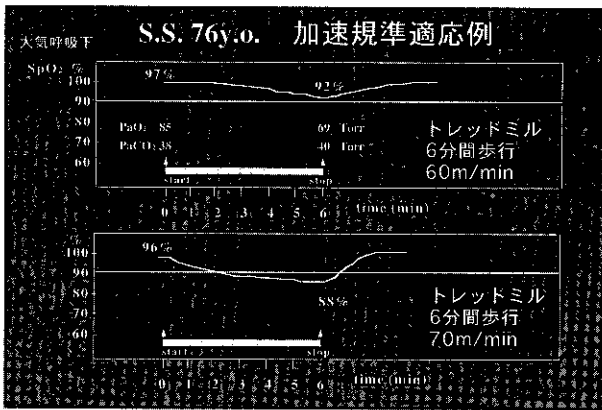


図7

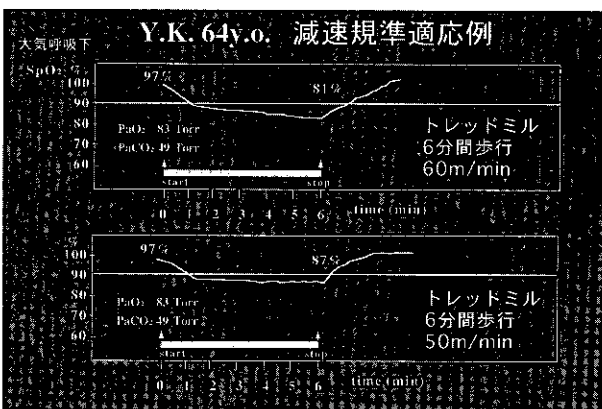


図8

症例7: Y.K., 67歳, 男性.

同一症例での再現性を見るために, 6か月の間隔をあけて, 検査を行った結果である. 60m/minの速度で, 2000年6月1日と12月7日に検査を行ったが, ほぼ同様なSpO₂曲線であり, desaturationの程度には差がなかった(図9).

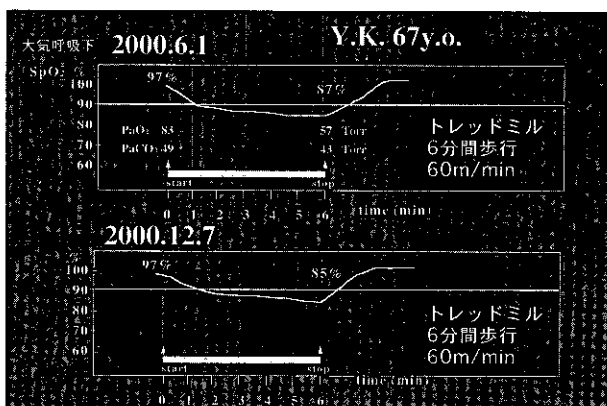


図9

考案

特発性間質性肺炎患者は, 運動負荷時に日中安静時の血液ガス分析値からは予測できないような高度の低酸素血症を来すことがしばしばある¹⁾.

在宅酸素療法導入に際しては, 病棟廊下を用いる free walk による歩行試験の結果を参考に運動時の酸素吸入流量を決める事ができる^{2,3)}.

free walk による歩行試験は, 日常労作のシミュレーションとして有用であるが, 被検者が歩行ペースを自ら調節してしまうため, SpO₂が歩行中変動し desaturation を正確に捉えられない事がある. しかしながら, トレッドミルを用いて一定速度による歩行試験を行う事によって, 毎回同一条件での検査が可能であり, SpO₂のカーブはなめらかとなり, 歩行中の desaturation を正確に捉える事が可能である.

トレッドミル歩行は, 通常の歩行と違い, 検査開始当初は多少違和感があるが, 被検者は練習により短い期間で安定した歩行が可能になる.

Damien らは, 慢性呼吸器疾患患者 21 例に対して, 廊下歩行とトレッドミル歩行の6分間歩行試験をそれぞれ3回ずつ時期を変えて行い学習効果は両者ともなかったこと, トレッドミル歩行は再現性がよいことを示している⁴⁾.

まとめ

Treadmill を用いる 6 分間歩行試験は, 毎回同じ条件で IPF 患者の歩行時の desaturation の評価が可能と考えられ, 治療効果判定などに有用と思われた.

文献

- 1) 坪井永保, ほか. 肺臓炎(間質性肺炎)患者のための在宅酸素療法. *Medicina*; 34 (10): 1997-2000. 1997
- 2) 中田絃一郎. 在宅酸素療法導入における指導の実際. *日本医師会雑誌*; 117 (5): 690-694. 1997
- 3) 坪井永保, ほか. 安静時 PaO₂ > 60torr の慢性呼吸器疾患患者の在宅酸素療法の酸素流量設定に関する検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成5年度研究報告書: 191-194. 1994
- 4) Damien S. *et al.* Comparison of Hallway and Treadmill Six-minute Walk Tests. *Am J Resp Crit Care Med*; 160: 1540-1543. 1999

大切片を用いた剖検肺における間質性肺炎の検討

弓場 吉哲¹ 小橋陽一郎^{1*} 田口 善夫^{2*} 井上 哲郎²
野間 恵之³

厚生省のびまん性肺疾患研究班による臨床診断基準に合致する特発性間質性肺炎、慢性型の23例の剖検材料を用いて、CTに相応する大型の切片を作成して、半定量的な手法で組織学的に病変の分布、時相、蜂窩肺の有無、線維化の成り立ちなどについて検討した。対照として同時期に剖検を施行した膠原病関連間質性肺炎、特発性間質性肺炎に入れがたく膠原病もないものを未分類型間質性肺炎として検討した。特発性間質性肺炎では組織学的にはUIPパターン（胸膜直下、小葉辺縁に病変が強く、病変の時相は多彩で、線維化の部分では胞隔の豊込みが目立ち、蜂窩肺形成を伴う）が主体の症例が23例中14例を占めたが、他の2群では各1例のみであった。膠原病関連間質性肺炎、未分類型間質性肺炎では、線維化病巣の分布については気管支血管束周囲や小葉中心性の分布をとり、線維化の成り立ちについては気腔内器質化病変からの線維化が目立っていた（「未分類型」パターン）。特発性間質性肺炎の症例の中でも23例中9例で「未分類型」パターンの組織像を呈していた。特に女性の症例は7例中6例がこのパターンをとっており、この群は、やや異なった疾患である可能性が示唆された。生検例での治療による予後の改善の有無の検討が望まれる。

A histological study of autopsy lungs with various interstitial pneumonia using a large section comparable with CT images.

Yoshiaki Yuba¹, Yoichiro Kobashi¹, Yoshio Taguchi², Tetsuro Inoue²,
Satoshi Noma³

1. Department of Pathology, Tenri Hospital
2. Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital
3. Department of Radiology, Tenri Hospital

We investigated the pathological findings of serial autopsy cases of idiopathic interstitial pneumonia (IIP: 23 case) in our hospital with a large section comparable with CT images, and compared the findings with those of interstitial pneumonia with collagen vascular disease (CVD-IP: 11 cases), and other interstitial pneumonia (unclassified IP: 7 cases).

Pathological pattern characteristic with IIP, that is pathologically UIP, such as honeycombing, alveolar collapsing, and peribubular and subpleural fibrosis was observed in 14 out of 23 cases of IIP. This pattern was observed only in 2 cases of CVD-IP and unclassified IP. In contrast with IIP, centrilobular fibrosis, fibrosis from intraluminal organization were predominantly seen in latter two groups. Twentythree cases of IIP were composed of 16 males and 7 females, and the latter histological pattern was observed in 9 cases, in which six cases were female. Thus these 9 cases of IIP shows quite similar pattern to that of CVD-IP. On the histopathological stand point, different entity of diseases may be included in IIP. Therefore clinicopathological investigation including the response to therapy is required for the accurate classification.

からで 0.446 で、統計的には有意差は認めなかった(図 1, 2).

表 3 UIP の定型例と非定型例

	分布		線維化		
	小葉中心	胸膜下軽度	畳込み	気腔内	
UIP typical	7/14	0/14	11	3	0
UIP atypical	7/9	0/9	1	2	6

表 4 臨床的事項との関連

	膠原病肺(11例)	UIPの定型例(14例)	UIPの非定型例(9例)
年齢(歳)	63.3±6.42	68.0±10.3	67.4±7.19
性別(M:F)*	5:6	13:1	3:6
粉塵曝露	0/9	5/14	2/9
喫煙歴*	6/11	13/14	3/9
糖尿病	5/11	4/14	0/9
HCV陽性	1/9	3/13	1/8
免疫学的異常	10/11	7/13	5/9
呼吸不全死	7/11	10/14	7/9
急性増悪	4/11	4/14	2/9

*P<0.05

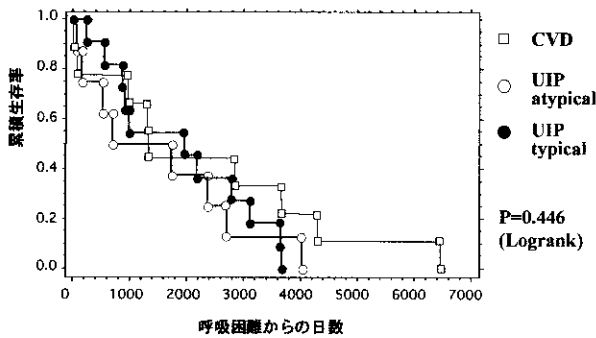


図 1 3 群の累積生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

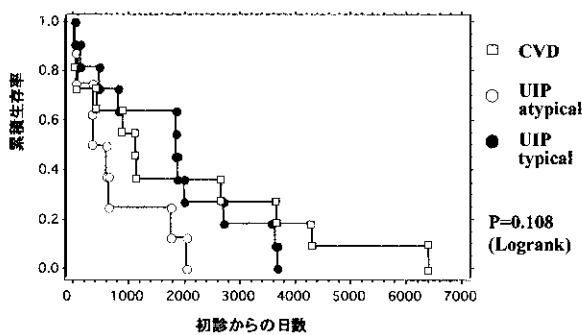


図 2 3 群の累積生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

考案・結論

昨年われわれは本会議で報告したように、未分類型間質性肺炎の生検例について検討したが⁹⁾、未分類型間質性肺炎の中には Katzenstein らの nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis (NSIP)⁴⁾の範疇にはいる症例も見られたが、病変の時相が "temporal uniform" でなく、NSIP の group III とすることも困難でしかも通常の UIP とみなしがたい症例も存在した。欧米でも、過去に UIP とした症例を再度見直すことで、これまで UIP とされていた症例のうち今日の診断基準で、62% のみが UIP であったという報告もあり⁸⁾、UIP 症例の中にはいまだ heterogeneous な症例が含まれている可能性がある。今回は視点をかえて、剖検例における組織像について検討を試みた。

剖検肺でみても UIP に特徴的とされる組織像を呈していたのは、臨床的および画像的に特発性間質性肺炎とされたものでは過半数 (23 例中 14 例) を占めていたが、膠原病関連間質性肺炎では慢性関節リウマチの 1 例、未分類型間質性肺炎でも 1 例のみとわずかであった。前回の生検例での検討では、気腔内器質化からの線維化や小葉中心性病変は膠原病関連間質性肺炎および未分類型間質性肺炎でよく見られ、UIP ではまれであった。今回の剖検肺の検討でもこの点に着目して、組織学的な評価を行ったが、生検と同様膠原病関連間質性肺炎および未分類型間質性肺炎ではこれらの所見が目立ち、UIP を特徴づける畳込み像や胸膜直下の線維化などは少なかった。このパターンは上記の UIP の典型的組織像とは異なり、しかも時相が不均一であることから NSIP にも入れがたいものもあり、組織学的にも「未分類型」として区別したほうがよいように思われた。一方、臨床的および画像的に特発性間質性肺炎とされた 23 例中 9 例でもこのパターンが見られた。この 9 例のうち男女比をみると、3 例が男性、6 例が女性で、女性の症例は 7 例中 6 例がこの中に含まれていた。喫煙歴に関しても、女性は 7 例中 1 例のみが喫煙者で、男性 16 例中 14 例が喫煙者であったことと対照的であった。組織学的には「未分類型」のかたちをとるものは、女性に多く見られること、組織学的にも膠原病関連肺疾患と共通点があることから、やや異なった疾患である可能性が示唆された。

予後に関しては、有意差は見られなかったが、今回は剖検例での検討であるため、生前 UIP とされた症例では、十分な治療が行われなかった例が多いことと、治療に反応した症例が含まれないという 2 点で限界がある。昨年報告した生検例での検討では、既知の entity に含まれない間質性肺炎と CVD-IP の間の組織像に類似が見られ、その中でも、線維化が目立つ群は予後が不良であった。最近、Nicholson らも、同様の結果を報告しており⁹⁾、今回我々が注目した非定型的 UIP が、fibrosing NSIP と重なる可能

性もあると考えられる。一般的にはCVD-IPの症例の中には治療に反応して長期生存が得られるものが含まれていることはよく知られており、この非定型群でもその可能性については、検討してみる価値があると思われた。また、UIPの予後因子として、性別があげられ、女性の症例は男性の症例に比較して予後がよいとされているが、女性の症例で、この非定型群が多いことによる可能性も否定できないと考えた。

HRCTの導入により、外科的肺生検の必要性が低下しつつあるという意見も見られるが、最近Hartmanらが報告したように肺生検でNSIPであった50例のHRCTをretrospectiveに検討した結果、32%がUIPの画像所見をとっていたという報告もあり¹⁰⁾、今後、UIPとこれまでされていたような症例でも、特に蜂窩肺形成がやや不明瞭な症例や、病変の分布が小葉中心性の部分が見られる症例では、積極的な組織学的検査のうえ、組織学的にも定型的なUIPと異なる症例では十分な治療を行ったうえで、予後について検討することが望まれる。

参考文献

- 1) This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS of directors, July 1999 and by the ERS executive committee, October 1999. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000.
- 2) Travis WD, Matsui K, Moss J, and Ferrans VJ : Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 24: 19-33, 2000.

- 3) 泉 孝英, 千田金吾, 長井苑子, 福田悠. 間質性肺炎の新分類をめぐって *呼吸* 19: 13-26, 2000.
- 4) Katzenstein ALA and Fiorelli RF : Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18: 136-147, 1994.
- 5) 本間行彦, 斎木茂樹, 土井 修他: 特発性間質性肺炎 (IIP) の診断基準 (第3次改訂案) について. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 (班長: 田村昌士) *日胸疾会誌* 30: 1371-1377, 1992.
- 6) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 宮川 文, 田口善夫, 郡義明, 種田和清, 野間恵之, 望月吉郎, 河村哲治, 中原保治: 未分類型間質性肺炎—NSIPは単一の疾患か—厚生科学研究 特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班 平成11年度研究報告書 2000: 25-29, 2000.
- 7) Cherniack RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron J, Ackerson L, King Jr TE, and the BAL cooperative group steering committee : Quantitative assessment of lung pathology in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 144: 892-900, 1991.
- 8) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroder DR, and Offord KP: Prognostic significance of histopathological subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 199-203, 1998.
- 9) Nicholson AG, Colby TV, Dubois RM, *et al.* The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2213-2217, 2000.
- 10) Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TCV, Myers JL, Tazelaar HD, Nicholson AG, Wells AU, Rau JH, Mu'adhadin DE, du Bois RM and Mueller NL. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 217: 701-705, 2000.

びまん性間質性肺炎における肺生検組織像と予後

本間 栄¹ 川畑 雅照¹ 岸 一馬¹ 坪井 永保¹
成井 浩司¹ 中谷 龍王¹ 山中さゆり² 松下 央²
黒崎 敦子³ 齋木 茂樹⁴ 中田紘一郎^{1*}

【目的】びまん性間質性肺炎（IP）における組織像と治療反応性、予後との関連性を明らかにする。【対象と方法】過去7年間に胸腔鏡下肺生検で診断したIP36例（男21例，女15例，平均年齢56.1才）を対象とし組織像と治療反応性、予後との関連性を臨床病理学的に検討した。【結果と考案】IP36例の基礎疾患は膠原病およびその類縁疾患（CVD）が16例，原因不明あるいは膠原病疑い（UK）が20例で病理組織パターンと基礎疾患はNSIP/CVD11例（グループI:2例，グループII:5例，グループIII:4例），NSIP/UK11例（グループI:1例，グループII:5例，グループIII:5例），UIP/CVD2例，UIP/UK2例，NSIPグループII-UIP/UK1例，Unclassified2例，BOOP/CVD2例，BOOP/UK1例，過敏性肺臓炎（HP）2例，好酸球性肺炎（EP）2例であった。治療はステロイド剤が33例，他の免疫抑制剤が14例で併用され反応はCVD，UK共にNSIPグループIの全例，グループIIの80%が改善，NSIPグループIIIの50%以上およびUIPの全例が不変あるいは悪化，BOOP，HP，EPの全例が改善した。転帰は6例が死亡し死因はNSIPグループIII/CVDの増悪が1例，細菌性肺炎の合併が3例，脳梗塞が2例であった。以上より今回UIP/IPF症例は含まれなかったがIPにおける肺生検組織パターンは治療反応性を良く反映した。

Prognostic significance of histopathologic patterns in patients with diffuse interstitial pneumonia

Sakae Homma¹, Masateru Kawabata¹, Kazuma Kishi¹, Eiyasu Tsuboi¹,
Koji Narui¹, Tatsuo Nakatani¹, Sayuri Tanaka², Hiroshi Matsushita², Atsuko Kurosaki³,
Shigeki Saiki⁴, Koichiro Nakata¹

1. Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital,

2. Division of Pathology, Toranomon Hospital,

3. Division of Radiology, Toranomon Hospital,

4. Department of Pathology, St Lukes' International Hospital, Tokyo, Japan

To assess whether there was a difference in prognosis related to histologic pattern in diffuse interstitial pneumonia (IP), we conducted a review of thirty six patients (21 males and 15 females with a mean age of 56 yrs) with progressive IP during the period from 1993 through 2000. All patients underwent video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) as a diagnostic procedure. Among the 36 patients with IP, the documented underlying systemic diseases were collagen vascular diseases (CVD) in 16 and unknown etiology (UK) in 20. According to the Katzenstein and Myers classification for IP, the histopathological pattern of IP and underlying systemic diseases could be classified as a nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern/CVD in 11 cases (group I: 1, group II: 5, group III: 5), a NSIP pattern/UK in 11 cases (group I: 2, group II: 5, group III: 4), an usual interstitial pneumonia (UIP) pattern/CVD in 2 cases, an UIP pattern/UK in 2 cases, a NSIP group II-UIP hybrid pattern/UK in 1 case, an unclassified in 2 cases, a BOOP pattern in 3 cases, hypersensitivity pneumonitis in 2 cases and eosinophilic pneumonia in 2 cases. Corticosteroids and/or cyclophosphamide, cyclosporin therapy were applied in 33 out of 36 patients with IP. Before and after the therapy, subjective symptoms (dyspnea, cough, sputum), pulmonary function tests (PFT), blood gas analysis, X-ray images and serum inflammatory parameters (KL-6, SIL-2R, LDH, CRP) were evaluated. The responses to treatment for IP were improved in all cases with NSIP group I and in 80 % of cases with NSIP group II. All cases with UIP and more than 50% of cases with NSIP group III remained unchanged and one patient with NSIP group III/CVD deteriorated. The causes of death in the 6 out of 36 patients with IP were exacerbation of NSIP group III in 1, bacterial pneumonia in 3 and cerebral infarction in 2. It is emphasized that the subclassification of histopathological pattern for IP is clinically useful for evaluating the prognosis of IP.

はじめに

びまん性間質性肺炎 (IP) における組織パターンと予後の関連性が注目されている^{1,4)}が更に最近、特発性間質性肺炎 (IIP) の診断と治療に関する ATS/ERS consensus statement が発表された⁵⁾。そこで IP の診断、予後の判定に際し国際的整合性を計る目的で胸腔鏡下肺生検で診断しえた IP の自験例について組織パターンと治療反応性、予後との関連性を臨床病理学的に検討した。

対象と方法

対象は 1993 年から 2000 年までの 7 年間に当科に入院し胸腔鏡下肺生検で診断した未治療の間質性肺炎 (IP) 36 例 (男性 21 例, 女性 15 例, 平均年齢 56.1 才) で, 方法は初めに肺生検組織の Hematoxylin-Eosin, Elastica van Gieson 染色標本を用い Katzenstein の分類^{6,7)} に基づき組織パターンを決定し, 次に治療前および治療 2-69 カ月後 (平均観察期間: 29 カ月) の臨床症状, 血液ガス所見, 呼吸機能検査所見, 胸部 CT 所見, 炎症パラメーター (KL-6, SIL-2R, LDH, CRP など) について比較し組織パターン/基礎疾患と治療反応性, 予後との関連性を判定した。

結果

最初に IP36 例の病理組織所見をまとめ図 1 に示す。全例に胞隔炎の他に胞隔以外の血管, 気管支周囲, 胸膜固有層, 小葉間間質等の広義の間質の線維化が認められ, 12 例 (33%) に蜂窩肺の形成を伴っていた。他に膠原病肺に多く認められるリンパ組織増生, 気腔内器質化等⁸⁾

IP36 症例の病理組織所見 (VATS)

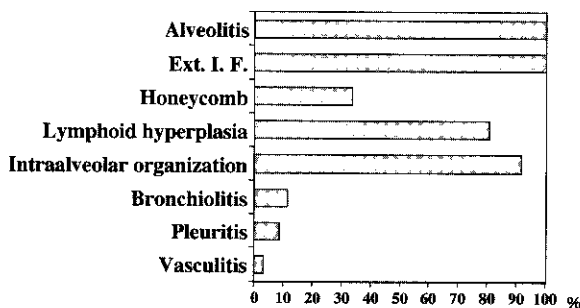


図 1 IP36 例の病理所見

1. 虎の門病院 呼吸器科
 2. 同 病理部
 3. 同 放射線診断科
 4. 聖路加国際病院病理診断科
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者

が高率に認められ, 細気管支炎, 胸膜炎, 血管炎が少数に伴って認められた。

これらの所見に基づき IP36 例の病理組織パターンと基礎疾患を示す (図 2)。膠原病およびその類縁疾患を CVD, 原因不明あるいは抗核抗体, リウマチ因子などが陽性であるが膠原病の確定までには至らない膠原病疑いを UK とすると, NSIP/CVD が 11 例 (グループ I: 2 例, II: 5 例, III: 4 例) で基礎疾患は多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) が 5 例, 慢性関節リウマチ (RA), 顕微鏡的多発動脈炎 (MPA), シェーグレン症候群 (SJS) が 2 例ずつ, NSIP/UK が 11 例 (グループ I: 1 例, II: 5 例, III: 5 例) で基礎疾患は原因不明が 5 例, 膠原病疑いが 4 例, その他が 2 例, UIP/CVD が 2 例で基礎疾患は 2 例共 SJS, UIP/UK が 2 例で基礎疾患は 2 例共膠原病疑い, 原因不明の NSIP-UIP ハイブリッドが 1 例, unclassified が 2 例で基礎疾患は RA が 1 例, 原因不明が 1 例, その他 BOOP が 3 例, 過敏性肺臓炎 (HP), 好酸球性肺炎 (EP) が 2 例ずつであった。尚, UIP パターンを示す症例の基礎疾患は全て膠原病, あるいはその疑いで UIP/IPF は 1 例も含まれていなかった。

IP36 症例の組織パターンと基礎疾患

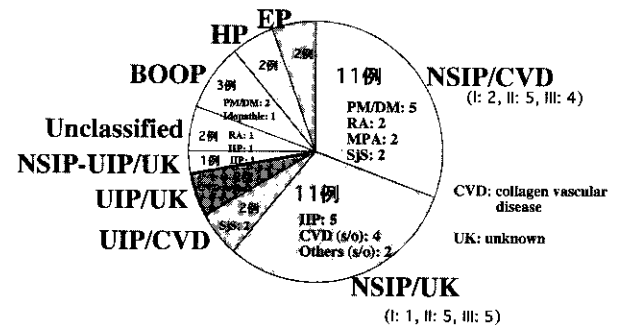


図 2 IP36 例の病理組織パターンと基礎疾患

症例

次に原因不明の NSIP-UIP ハイブリッドと診断した具体例を図 3 に示す。右 S² の GGO に相当する胸腔鏡下肺生検組織像は胞隔炎と気腔内器質化を認める NSIP グループ II で右 S⁸ の GGO に相当する組織像は蜂窩肺形成が明らかな部位とほぼ正常な組織が接する UIP であった。治療はステロイド剤が投与されたが反応性に乏しく不変であった。このように CT 画像は GGO で類似していても生検部位により組織パターンが一致しない場合があり, その分類の判定には注意を要する。本症例は右 S⁸ の生検部位が健常肺との境界部であったため UIP パターンを呈し, 画像所見は蜂窩肺形成を伴わない GGO が主体であるため全体像は右 S² に認められた NSIP パターンとして矛盾しないと考えた。

そこでこれらの組織パターンを分類する際の問題点と