

濃度上昇域 (ground glass attenuation area : GGA), 高濃度吸収域 (high attenuation area : HAA), 蜂窩肺領域 (honeycombing : HCMB) について, 各々に合致する CT 値域の設定を試みた. その手順を簡潔に述べると, まず, 代表的症例を選び, HRCT 画像上, 正常肺野領域 (normal attenuation area : NAA), GGA, HAA であると視覚的に判定可能な領域から, それぞれ 100mm² の関心領域 (region of interest : Roi) を 10ヶ所設定し, その CT 値ヒストグラムの総和から各領域の CT 値域を設定した (各設定値は結果の項を参照). なお, GGA は末梢血管より低い吸収域とし, HAA は末梢血管より高い吸収域とした. NAA よりも低い吸収域 (Low attenuation area : LAA) は, 気腫性病変に相当する.

さらに, 対象症例 35 例の HRCT 画像を, スライスごとに肺野領域をマニュアル下にトレースし, 内部の CT 値毎のピクセル数を算出した. トレースする際に, 区域支レベルより末梢の気管支および血管は肺野領域に含めた.

また, HRCT 画像を用いた全肺野の容積測定を以下の手順に従い行った. この CT 測定肺容積は, 理論的には FOV から算出される単位ボクセル容積とボクセル数との積で算出可能である. 本検討においては, (FOVmm/512)²mm² が 1ピクセルに含まれる肺面積であり, これにスライス厚 (10mm) を乗じて 1ボクセルの肺容積を求めた. つぎに肺尖から肺底部までのスライス毎の肺容積ヒストグラムを描出した CT 値分布図を作成し, これを元に全肺容積 (TLC-ct) を算出した. さらに LAA, NAA, GGA, HAA の容積も CT 画像から測定し, それぞれ LAA-ct, NAA-ct, GAA-ct, HAA-ct (ml) とした. また, 各領域の容積の絶対量の評価には, 各領域の容積と予測全肺気量 (TLC predicted) の比を算出し, それぞれ %LAA, %NAA, %GGA, %HAA とした. 予測全肺気量は, Rossier の予測式 (男: {36.2 - (0.06 × 年齢)} × 身長 (ml), 女: {28.6 - (0.06 × 年齢)} × 身長 (ml) を用いた.

35 症例のうち, CT 施行日前後 1ヶ月以内に採血が施行され, 血清が -20℃ 以下で保存されていた 30 症例について, SP-A, SP-D, KL-6 濃度を定量した. 得られた血清濃度と CT 値から算出された各容積補正值との相関関係を分析した. 相関関係から検討した. 統計学的検定には, Pearson's correlation

coefficient を用い, p = 0.05 未満の場合を有意差ありとした.

結 果

35 症例の HRCT 画像を元に算出された全肺容積と呼吸機能検査上の全肺気量との関係を図 1 に示す. 両者に強い相関関係 (r = 0.934, p < 0.0001) を認め, IPF 患者において HRCT を用いた肺容積の正確な測定が可能であることが示された.

IPF の各病変の CT 値分布を検討するにあたり, まず, 正常肺野領域 (NAA) の CT 値分布について検討したところ, NAA は概ね -940 Hounsfield unit (HU) ~ -750HU に分布した. LAA の CT 値域は, NAA の CT 値分布より, -940HU 付近以下と設定することができ, この値は肺気腫を対象とした報告で述べられた LAA の閾値とほぼ同様であった. GGA は, -750HU ~ -400HU に分布を示し, HAA は, -400HU 以上の分布を示した. HCMB は, -1024HU ~ 0HU 付近までの広範にわたる分布を示し, 特に -600HU 以下に多く分布した. 広範に分布する理由は, HCMB が気腔と線維化部位からなる構造であるためであり, CT 値上は LAA と HAA に相当する. 以上より, それぞれの CT 値域を, LAA では -940HU 以下, NAA を -940HU ~ -750HU, GGA を -750HU ~ -400HU, HAA を -400HU 以上と設定した. 前述したとおり, FOV から HRCT 測定全肺容積, および各病変部の容積の算出が可能であり, それぞれの容積とその補正值を表 1 に示す. 健常人と比較すると IPF 患者では, NAA 容積の低下を認める一方で, その他の領域の容積はいずれも

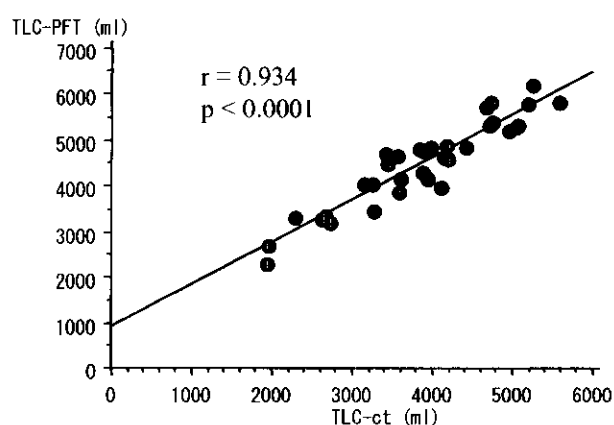


図 1 CT 測定肺容積と全肺気量との関係

表1 補正值と血清マーカーとの関係

	Healthy volunteers (n=5)	IPF (n=35)
LAA-ct (ml)	142.9±67.8	257.5±199.1
NAA-ct (ml)	4105.2±341.7	2696.9±839.8
GGA-ct (ml)	367.6±65.1	913.8±261.5
HAA-ct (ml)	120.6±20.5	270.8±105.6
whole lung volume (ml)	4615.7±399.7	3868.2±942.8
LAA/pred.TLC (%)	2.51±1.17	5.00±3.69
NAA/pred.TLC (%)	72.07±4.80	53.02±15.11
GGA/pred.TLC (%)	6.44±1.01	18.18±5.41
HAA/pred.TLC (%)	2.11±0.33	5.36±2.03

増加傾向にあり、特に GGA 容積が著しく増加していた。

血清学的検査においては、それぞれの平均値が SP-A 94.5 ± 54.8ng/ml, SP-D 341.6 ± 256.6ng/ml, KL-6 1032.5 ± 663.8U/ml と、いずれも cut off 値の 2 倍以上を示していた。

つぎに各種血清マーカーと各 CT 値域との相関関係を図 2, 3 に示す。GGA 容積補正值に対しては、SP-A のみが中等度の有意な正相関 ($r = 0.537$, $p = 0.0018$) を示したが、他のマーカーは有意な相関関係を示さなかった(図 2)。また HAA 容積に対しては、SP-D が $r = 0.332$ ($p = 0.0728$) と比較的良好な関係を示したが、統計学的に有意ではなかった(図 3)。LAA に対しては、いずれの血清マーカーとも相関関係を示さなかった。

考 察

血清マーカーが臨床診断に果たす役割として、対象疾患に対して高い鋭敏性と特異性をもつことが基本的に重要である。それに加え、疾患活動性、重症度および予後の判定を血清濃度上昇の程度により下すことが可能であれば、マーカーとしての臨床的意義はさらに高まる。分担研究者らは、すでに SP-A, SP-D および KL-6 が血清で高い患者ほど予後不良であることを報告してきた^{6,7)}。また、血清 SP-D 濃度が高い患者ほど、呼吸機能が年単位で悪化しやすいことを示した^{6,7)}。この傾向は、SP-A や KL-6 にはみられず、唯一 SP-D にみられる特徴であった。画像所見との関係についても、予備的検討結果ではあるが幾つかの重要な関係が見い

だされた^{6,12)}。HRCT 所見上、GGA と HCMB の広がり程度を 3 段階に分け分析したところ、HCMB の広がり程度と各血清マーカー間には有意な相関関係はみられなかったが、GGA の広がり程度と各血清マーカー間には有意な相関関係が認められた。とくに、GGA と SP-A との関係が最も良好であった。このように、各血清マーカーが意味する病態が何であるか、部分的ではあるが解明されつつある。

しかし、これまで施行された画像所見の評価はあくまで目視的に行われたものであり、判定結果にやや客観性を欠く恐れがある。そこで、今回は極力目視的偏重が加わらぬように、CT 値を元に画像所見を数量化する試みを行い、良好な結果が得られた。今回検討対象とした 35 症例では、HRCT 画像を元に算出された全肺容積は、呼吸機能検査上の全肺気量と極めて強い相関関係 ($r = 0.934$, $p < 0.0001$) を示した。したがって、肺気腫患者の場合と同様に IPF 患者においても、HRCT を用い肺容積の正確な測定が可能であると考えられる。

CT 値の示す吸収域別肺容積と血清マーカーとの関係において、最も注目すべき点は GGA 容積との関係である。その理由は、GGA に反映される病理組織学的変化が、肺胞間質への炎症細胞浸潤と軽度肥厚、極く軽度の気腔内滲出液、気腔内幼若線維化巣 (fibroblastic foci) 等、いずれも IPF の初期病変であると考えられているからだ。筆者らは、今後の新治療戦略を立てる上で、これら可逆性の余地の残る病変部位の病態把握がとくに重要になってくると考えている。その観点に立脚し今回の検討結果を考察すると、唯一 SP-A が GGA 容積補正值と有意な正の相関を示したことは、SP-A を他の血清マーカーと有効に使い分ける明確な根拠となりうる。今後は、GGA の反映する複数の病理学的変化のうち、どれが最もよく SP-A 上昇と関係するのかを明らかにする必要がある。

一方、HAA 容積に対しては、いずれの血清マーカーとも統計学的に有意ではなかったが、SP-D が $r = 0.332$ ($p = 0.0728$) と比較的良好な関係を示した。HAA に反映される病理学的変化は、中等度以上の気腔内滲出液、肺胞虚脱、HCMB 壁であると推定

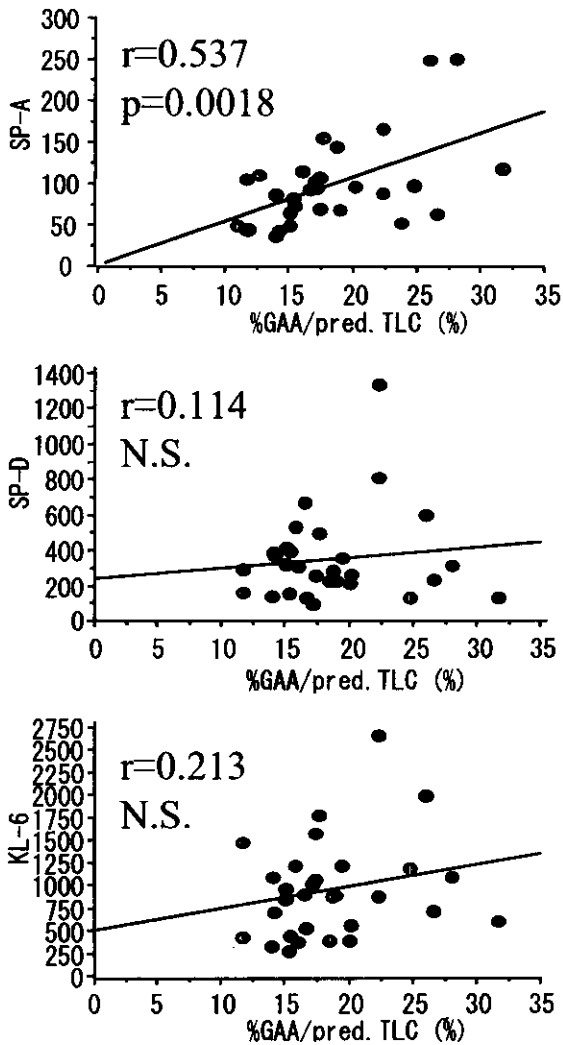


図2 GGA 補正值と血清マーカーとの関係

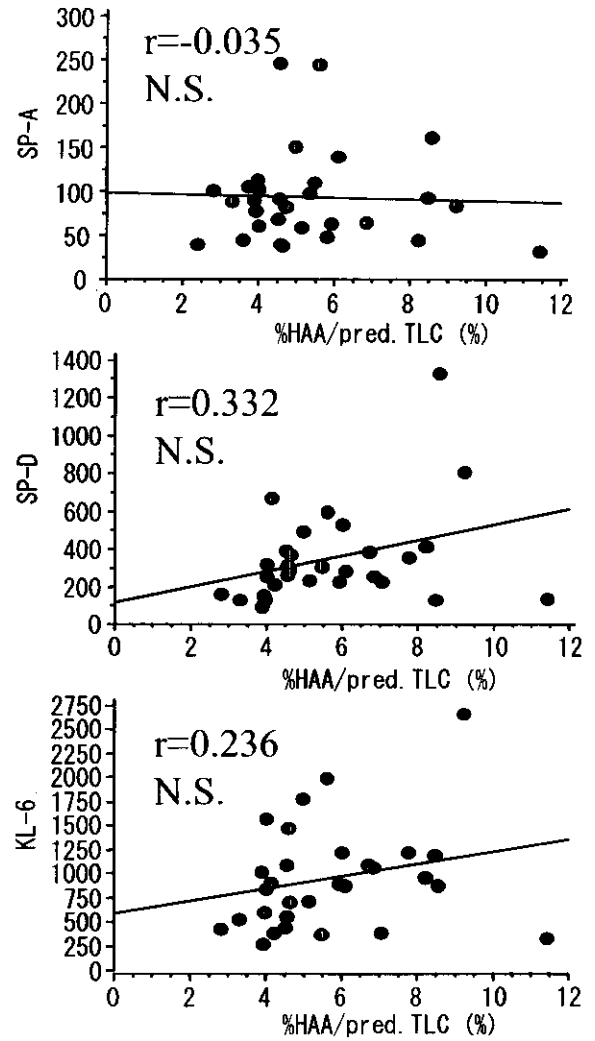


図3 HAA

されている。HAA を呈する病変部位に牽引性気管支拡張を伴えば、肺胞虚脱に線維化が加味されていると考えられている。したがって、SP-Dが上昇する機序に、このような病理学的変化が関与していることが示唆される。本検討では取り上げなかったが、呼吸機能検査上の各種パラメーターとHRCT 画像との関係を調べた結果、HAAが%VCや%TLCと強い負の相関関係(いずれも $p < 0.0001$)を示す(未発表データ)ことが明らかにされている。また、SP-Dは、1観測点での%VCや%TLCとは相関関係を示さないが、これらの経年的減少率とは相関する⁶⁾。したがって、SP-Dは肺胞虚脱や線維化に伴う肺容積減少の進行速度を判定するのに適した指標であると考えられる。なお、今回の検討では、HRCT 画像を介したKL-6の特性に値する評価は見いだせなかった。

参考文献

- 1) King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 1025-32
- 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* 1993, 147: 723-729.
- 3) 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 1995, 152: 1860-1866.
- 4) 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.
 - 5) Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. Chest 1995; 108: 311-315.
 - 6) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. 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: 1109-14.
 - 7) 阿部庄作, 小場弘之, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉, 白鳥正典, 大塚満雄, 千田金吾, 横山徹爾. 特発性間質性肺炎における SP-A, SP-D, KL-6 の臨床応用に関する研究. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成 11 年度研究報告書
 - 8) Saitoh T, Koba H, Shijubo N *et al.* Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. Invest Radiol 2000, 35: 235-243.
 - 9) Muller NL, Staples CA, Miller RR *et al.* Density mask. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. Chest 1988, 94: 782-787.
 - 10) Nakano Y, Sakai H, Muro S *et al.* Comparison of low attenuation area on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease : incidence and contribution to lung function. Thorax 1999, 54: 384-389.
 - 11) Hans-Ulrich Kauczor, Kjell Heitmann, Claus Peter Heussel *et al.* Automatic Detection of Ground-Glass Opacities on High-Resolution CT Using Multiple Neural Networks: Comparison with Density Mask. AJR 2000, 175: 1329-1334.
 - 12) 阿部庄作, 高橋弘毅, 小場弘之, 藤嶋卓哉, 白鳥正典, 伊藤峰幸. 特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについて. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成 12 年度研究報告書 2001, 108-111.

特発性間質性肺炎と膠原病肺の血清マーカーの検討

河野 修興* 近藤 圭一 檜山 桂子

間質性肺炎患者において、初診時の血清 KL-6 値と予後の関係を検討した。対象は初診時の血清が保存され、平成 12 年 11 月の時点で生存あるいは死亡が確認されている特発性間質性肺炎 (IIP) 31 例と膠原病肺 (CVD-IP) 16 例である。血清 KL-6 値は河野法で測定した。初診時の血清 KL-6 値は、IIP 群で 1024 U/ml, CVD-IP 群で 732 U/ml であり、IIP 群で有意に高かった。Kaplan-Meier 法による生存分析では、IIP 群と CVD-IP 群の間には有意差はなく、両者合わせて KL-6 値が 800 U/ml より高い群と低い群に分けると、低い群で有意に生存期間が長かった。初診時の血清 KL-6 値が IIP および CVD-IP を含めた間質性肺炎の予後因子となる可能性が示唆された。

Serum marker for idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease

Nobuoki Kohno, Keiichi Kondo, Keiko Hiyama

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

The relationship between the level of serum KL-6 at diagnosis and the prognosis was investigated in patients with interstitial pneumonia. A total of 47 patients, including 31 patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) and 16 patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease (CVD-IP), whose serum at diagnosis was stored and the outcome at November 2000 was known, were enrolled in this study. The level of the serum KL-6 was measured by Kohno method. The mean serum KL-6 levels at diagnosis were 1024 U/ml in IIP and 732 U/ml in CVD-IP, showing a significant difference. Kaplan-Meier survival analysis showed no significant difference between the patients with IIP and CVD-IP in their prognosis, while the overall patients with the KL-6 levels higher than 800 U/ml showed significantly poor prognosis than those showing lower KL-6 levels. The level of serum KL-6 at diagnosis may become a useful prognostic factor for patients with interstitial pneumonia, including both IIP and CVD-IP.

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIP) の予後や治療反応性は膠原病肺 (CVD-IP) と比較して不良であるが, 前者においても良好であったり, 後者においても不良である例は少なからず存在し, その鑑別を事前に予測することは困難である. そこで, 間質性肺炎のマーカーである KL-6¹⁾ が予後因子となるか否かを明らかにすることを目的とした. 本研究でその結果が明らかとなれば, ステロイドや免疫抑制剤などの適応や投与量の決定において有用な指標となることが期待される.

対象と方法

IIP と CVD-IP 患者において, 凍結保存された初診時血清の KL-6 値を河野法²⁾ で測定した. 対象は初診時の血清が保存され, 平成 12 年 11 月の時点で生存あるいは死亡が確認されている IIP 31 例と CVD-IP 16 例とした. CVD-IP は, 慢性関節リウマチ 6 例, 全身性進行性硬化症 2 例, 全身性エリテマトーデス 1 例, 皮膚筋炎・多発性筋炎 4 例, シェーグレン症候群 2 例, 混合性結合組織病 1 例であった. 生存分析は Kaplan-Meier 法で行い, 予後を分ける初診時の KL-6 のカットオフ値を算出した.

KL-6 は保険診療に認められている血清マーカーであり, 間質性肺炎において測定することは診療上有用であり, 研究目的のみに測定するものではない. また, 結果を公表する際は, 個人が特定されないようプライバシー保護への配慮を徹底した.

結 果

表 1 に示すように, 患者背景では, IIP 31 例と CVD-IP 16 例の間に, 年齢, 性, 観察期間に有意差はなかった. 表 2 に示すように, 初診時 KL-6 の値は, IIP で平均 1484 U/ml, CVD-IP で平均 881 U/ml で, IIP が高値を示した ($P = 0.042$). 表 3 に死亡例を生存期間の長かった例から並べた. 死亡は 16 例あり, うち IIP で 13 例と多い傾向がみられたが,

表 1 患者背景

	IIP	CVD-IP	p value
Age (歳)	63±13	59±14	0.3197
M:F	18:13	5:11	0.1246
観察期間 (月)	46±35	62±30	0.1295

表 2 初診時 KL-6 値と死亡数の比較

	IIP (N = 31)	CVD-IP (N = 16)	p value
KL-6 (U/ml)	1484±1024	881±732	0.0420
Dead (%)	13 (41.9)	3 (18.8)	0.1934

表 3 死亡例

Type	KL-6 (U/ml)	生存期間 (月)	死因
IIP	1420	103	急性増悪
IIP	725	87	LC (small)
IIP	945	59	気胸
IIP	3550	49	急性増悪
CVD-IP	800	44	肺炎
CVD-IP	1850	39	肺炎
IIP	1600	38	肺炎
IIP	840	22	LC (adeno)
IIP	510	20	AMI
CVD-IP	1430	18	急性増悪
IIP	1200	16	急性増悪
IIP	725	5	急性増悪
IIP	990	5	急性増悪
IIP	700	3	急性増悪
IIP	1030	2	LC (sq)
IIP	2380	1	急性増悪

広島大学医学部第二内科

* びまん性肺疾患研究班 研究協力者

有意差はなかった。CVD-IPは3例の死亡のうち、2例は肺炎、1例はBAL後の急性増悪であった。IIPは7例が急性増悪、3例が肺癌で、肺炎、急性心筋梗塞、両側気胸が1例ずつであった。

Kaplan-Meier法による累積生存率でも、IIPとCVD-IPで有意差は認められなかった(図1)。IIPとCVD-IP全体で初診時のKL-6値により800 U/mlを境として2群に分けて比較すると、800 U/ml未満の群で有意に生存率が良いという結果が得られた(図2)。

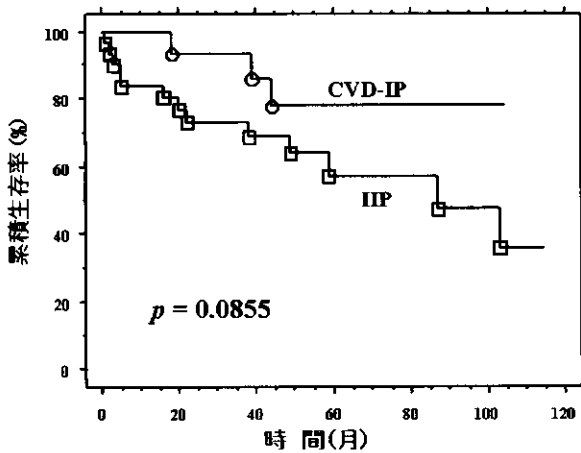


図1 Kaplan-Meier法による特発性間質性肺炎(IIP)と膠原病関連間質性肺炎(CVD-IP)の累積生存率の比較

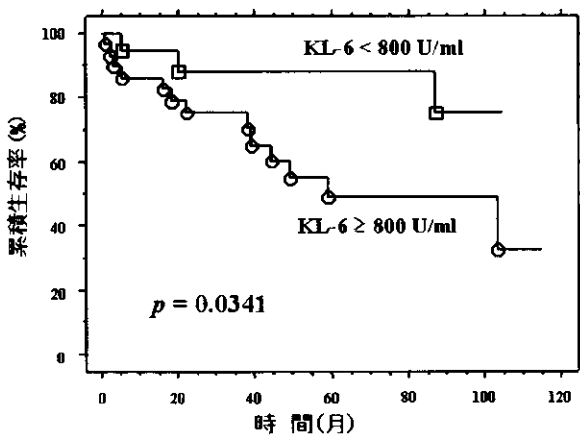


図2 Kaplan-Meier法による初診時血清KL-6値高値群と低値群の累積生存率の比較

考察・結論

今回の研究において、IIPはCVD-IPに比し予後不良の傾向はあったが有意でなかったことについては、サンプルサイズが不十分であったことが予想された。しかしながら、初診時のKL-6値は予後と有意に相関しており、間質性肺炎の予後の予測に有用であると考えられた。

どの死因までを間質性肺炎による死亡とするかについては、大きな問題である。広く取れば、低酸素血症による交通事故や火事の逃げ遅れまで間質性肺炎と無関係とは言にくい。狭く取れば、急性増悪だけになろう。今回の検討において、肺癌は間質性肺炎の15~30%に合併すると言われており、間質性肺炎と無関係とは言えないこと、両側気胸も十分関連があること、心筋梗塞は心臓カテーテル検査で狭窄、閉塞を認めなかったことより、低酸素血症の関与が十分大きいと考えられること、交通事故、自殺など曖昧な死因がなかったことから、全ての死亡を数えた。

KL-6はMUC1ムチンに属する糖タンパク^{2,8-10)}で、血清KL-6値が間質性肺炎の診断、活動性の指標として有用であるとの報告が多数ある¹⁻⁷⁾。サルコイドーシスの予後因子である報告¹¹⁾やIIPの急性増悪時に行うステロイドパルス療法の効果判定に有用であるとの報告¹²⁾もある。今回我々は、IIPおよびCVD-IPを含めた間質性肺炎において、初診時の血清KL-6値と予後の関係を検討し、予後因子として有用である可能性を示した。今回の検討では、予後を分けるカットオフ値は800 U/mlであった。今後症例数を増やし、更に検討を進める予定である。

参考文献

- 1) Kohno N, kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity -Sialylated carbohydrate antigen KL-6. Chest 96: 68-73, 1989.
- 2) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, inoue Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. Am Rev

- Respir Dis 148: 637-642, 1993.
- 3) Mori S, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N, Kondo K, Hara Y, Kawata H, Hiwada K. A case of severe inclusion body myositis with interstitial pneumonia. *Internal Med* 40: 940-944, 2001.
 - 4) 河野修興, 近藤圭一. 間質性肺炎の血清マーカー, KL-6, SP-A, SP-D の診断的意義. *最新医学* 56: 29-36, 2001.
 - 5) 小栗鉄也, 河野修興. 間質性肺炎と KL-6. *呼吸と循環* 49: 675-679, 2001
 - 6) 小林 淳, 伊藤喜久, 北村 諭, 他. 間質性肺炎の血清マーカー KL-6 抗原の基準範囲, カットオフ値の設定に関する研究. *臨床病理* 44: 653-658, 1996.
 - 7) 北村 諭, 日和田邦男, 小林 淳, 他. 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* 34: 639-645, 1996.
 - 8) 河野修興, 病態指標としての KL-6 ムチンの話を含めて-. *日本胸部臨床*, 2001.
 - 9) Hilkens J, Ligtenberg MJ, Vos HL, Litvinov SV. Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property. *Trends Biochem Sci* 17: 359-63: 1992.
 - 10) Kohno N, Inoue Y, Hamada H, Fujioka S, Fujino S, Yokoyama A, Hiwada K, Ueda N, Akiyama M. Difference in sero-diagnostic values among KL-6-associated mucins classified as cluster 9. *Int J Cancer Suppl* 8: 81-3, 1994.
 - 11) Kobayashi J, Kitamura S. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1996; 108: 311-5.
 - 12) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapid progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-4.

特発性肺線維症における血清 ST2 蛋白濃度の検討

押川 克久 田島 俊児 大野 彰二 杉山幸比古*

特発性肺線維症 (IPF) の肺線維化にヘルパー T 細胞 type2 (Th2) が関与しているとの報告がある。我々は IPF 症例で, Th2 特異的に発現する ST2 蛋白の可溶性 (sST2) を測定し, その関連性について検討した。【対象・方法】 IPF49 例, うち入院のべ回数 64 回 [安定期 (S) 50 回, 急性増悪 (AE) 14 回], 健常者 (HC) 200 例。血清中 sST2 を ELISA で測定。【結果】 sST2 値は, AE 群で S 群や HC 群に比し有意な上昇を認めしたが, S 群と HC 群間には有意差を認めなかった。sST2 (cut off 値:1.33ng/ml) の陽性率は AE 群 71.4% で他群に比し有意に高率であった。さらに, sST2 は LDH, CRP, 好中球エラスターゼと正の相関を認め, 白血球数, SP-A, KL-6 との相関は認めなかった。【結論】血清中 ST2 値は IPF 安定期の肺の線維性炎症を反映していない可能性があり, 肺組織での ST2 発現の検討が必要である。急性増悪時の sST2 上昇については今後の検討を要する。

The Increase in Serum Soluble ST2 Protein on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Katsuhisa Oshikawa, Shunji Tajima, Shoji Ohno, and Yukihiko Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

The human ST2 gene can be specifically induced by growth stimulation in fibroblastic cells, and ST2 protein is expressed preferentially in helper T cell type-2 (Th2) cells. Recently, it has been reported that the inflammatory response in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is thought to be associated closely with Th2 type immune response. The objective of this study is to measure the serum soluble ST2 protein (ST2) levels in patients with IPF and to evaluate its relevance in pathogenesis of IPF. Forty-nine patients with IPF and 200 healthy control volunteers (group HC) were enrolled in this study. Among IPF patients, 50 events were on stable state (group S) and 14 events were on acute exacerbation (group AE). The serum ST2 levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. The serum levels of ST2 in group S did not differ from that in group HC, while the serum levels of ST2 in group AE were significantly higher than that in group S or group HC ($p < 0.001$: group AE versus group of S or HC). When the cut-off values of serum ST2 are set at 1.33 ng/ml, the positive rate of serum ST2 in group S or AE was 8% or 71.4%, respectively. Furthermore, the serum ST2 statistically correlated with lactate dehydrogenase ($r = 0.35, p = 0.005$), C-reactive protein ($r = 0.50, p < 0.001$) and neutrophil elastase ($r = 0.75, p < 0.001$). These findings suggest that since association between Th2 cytokine and the fibro-inflammatory process may be limited to the lung in IPF, serum ST2 levels may not reflect Th2-related inflammation in pulmonary fibrosis. Further analysis should be required to detect ST2 expression in the lung tissue histologically.

はじめに

近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, 以下 IPF と省略) における肺線維化過程において、ヘルパー T 細胞 type2 (Th2) あるいは Th2 サイトカインの関与を示唆する報告がなされている^{1,5)}。例えば、IPF の気管支肺胞洗浄液中の interleukin (IL)-5 が高値であったとの報告²⁾や、肺生検組織の免疫染色あるいは in situ hybridization で、II 型肺胞上皮の IL-4 発現や、肺胞間質に IL-4 や IL-5 発現 T 細胞 (Th2) が認められるとの報告^{4,5)}、さらに、IL-4 は線維芽細胞からの細胞外マトリックス蛋白を増強するとの報告がある⁷⁾。

ST2 遺伝子は、BALB/c-3T3 細胞の増殖過程で誘導的に発現する遺伝子としてクローニングされ、膜貫通受容体型と可溶性に分類される⁸⁾。近年、ST2 の発現がリンパ球においては Th2 特異的に発現するとの報告があり⁹⁾、Th2 関連疾患の病態における ST2 分子の関連性に関する報告が、動物モデルあるいはヒトを対象としてなされている^{10,11)}。著者らは、アトピー型気管支喘息患者において血清中可溶性 ST2 蛋白 (sST2) が上昇し、発作重症度と関連することを報告した^{12,13)}。

そこで本研究では、IPF 症例において sST2 を測定し、その病態と Th2 の関連性について検討した。

対象と方法

対象は、1994 年から 2001 年 2 月までに当科に入院した IPF/IIP 症例 49 例 (入院回数: 延べ 64 回) で、臨床所見および検査所見より安定期 (S 群) と急性増悪期 (AE 群) に分類した (表 1)。IPF/IIP の診断および急性増悪の診断は、厚生省びまん性肺疾患調査研究班による診断基準第 3 次改定案あるいは international consensus statement¹⁴⁾ に基づいて行った。また、健常者 200 例 (HC 群) から採取した血清を対照群として用いた。

IPF49 症例 (入院回数は延べ 64 回) の入院時に採取した血清 64 検体 (S 群 50 検体, AE 群 14 検体) および健常者血清 200 検体において sST2 を ELISA

で測定し比較検討した。さらに、IPF 症例で sST2 値と末梢血中の白血球数、好中球エラスターゼ (NE)¹⁵⁾、LDH、CRP、SP-A¹⁶⁾、KL-6¹⁷⁾ との相関関係を統計学的に検討した。結果は平均値±標準誤差で記し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

表 1 対象患者の背景。

Characteristics	Patients No.	Admission No.
Sex		
Male	28	36
Female	21	28
Diagnosis		
VATS	20	27
Autopsy	4	5
Transbronchial biopsy	25	32
Reasons for admission		
Further examination		27
Acute exacerbation		14
Bacterial pneumonia		11
Induction of HOT		9
Heart failure		2
Pneumothorax		1
Complication		
Bronchial asthma	3	4
Renal failure	1	1
Therapy before admission		
Use of steroid therapy	2	4
Cause of death		
Acute exacerbation of IPF	14	
AE of IPF after VATS	2	
Bacterial Pneumonia	2	
Heart failure	1	

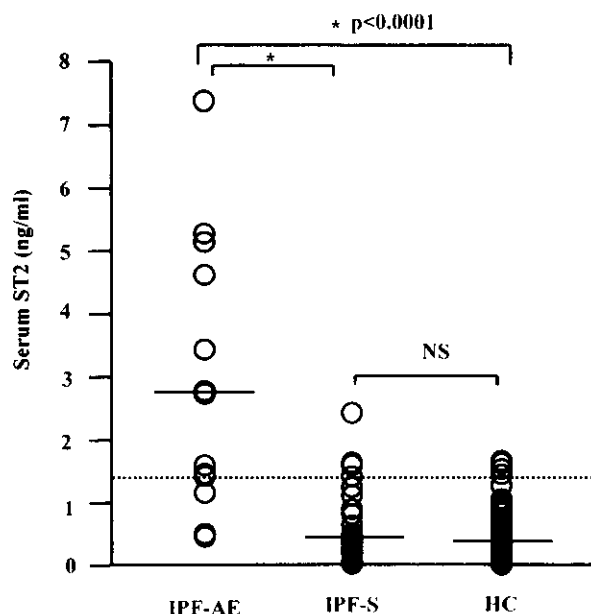


図 1 各群の血清中 ST2 濃度の比較。IPF-AE:IPF 急性増悪期, IPF-S:IPF 安定期, HC: 健常者コントロール。

自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

結 果

sST2 値は、AE 群で最も高値であり、他の 2 群に比し有意差を認めた ($p < 0.0001$)。一方、S 群と HC 群の 2 群間には有意差を認めなかった (図 1)。sST2 の cut-off 値を 1.33ng/ml と設定すると、sST2 の陽性率は AE 群で 71.4% であり、他の 2 群に比し有意に高率であった ($p < 0.0001$)。さらに、急性増悪前後で経過を追えた 6 症例について検討したところ、急性増悪前の sST2 値は全例 cut-off 値以下であったが、急性増悪に伴い有意な上昇が認められた ($p < 0.05$, 図 2)。sST2 と各種のマーカーとの相関

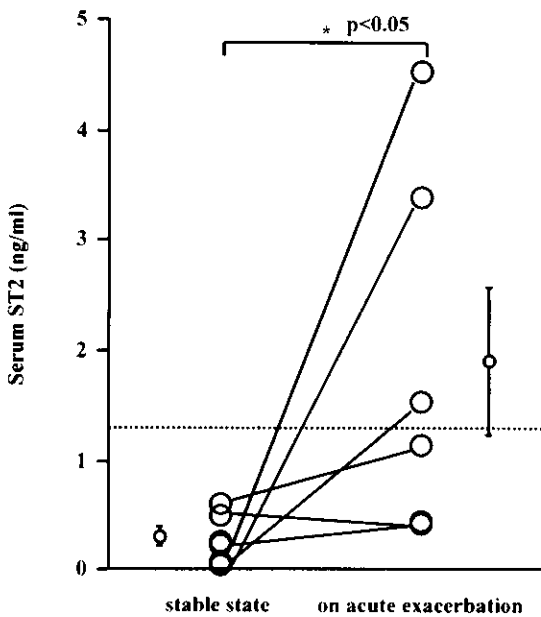


図 2 IPF 急性増悪前後での血清中 ST2 濃度の推移。

関係は、LDH、CRP、NE との間に正の相関を認めしたが、白血球数、SP-A、KL-6 との相関は認められなかった (図 3)。

考案・結論

本研究では、IPF の線維性炎症における Th2 あるいは Th2 サイトカインの関与に着目して、IPF 症例の sST2 を測定し病態との関連性について検討した。当初は IPF の肺線維化を反映して安定期にも sST2 が上昇すると予想されたが、結果は、安定期の sST2 の上昇は認められなかった。また、IPF の疾患活動性や予後の指標とされる KL-6¹⁷⁾ や SP-A¹⁶⁾ との相関も認められず、今回の検討では肺線維化と Th2 の関与を支持する結果は得られなかった。この理由として、IPF の肺線維化における Th2 優位性が肺に局限したものであり、血清中の sST2 濃度に反映されていない可能性が考えられる。前述のように、肺線維化過程における Th2 の関与を示唆する報告は主に気管支肺胞洗浄液や肺生検組織を用いた検討であり^{2,5)}、安定期の IPF では ST2 は血清では上昇してないが肺局所においてのみ発現している可能性が考えられる。

さらに、ST2 発現に関しては線維芽細胞や Th2 以外に血管内皮細胞や肥満細胞でも認められるとの報告があるが¹⁸⁾、肺組織に分布する細胞、すなわち気管支上皮細胞、肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージ等での ST2 発現に関しては未だ解析され

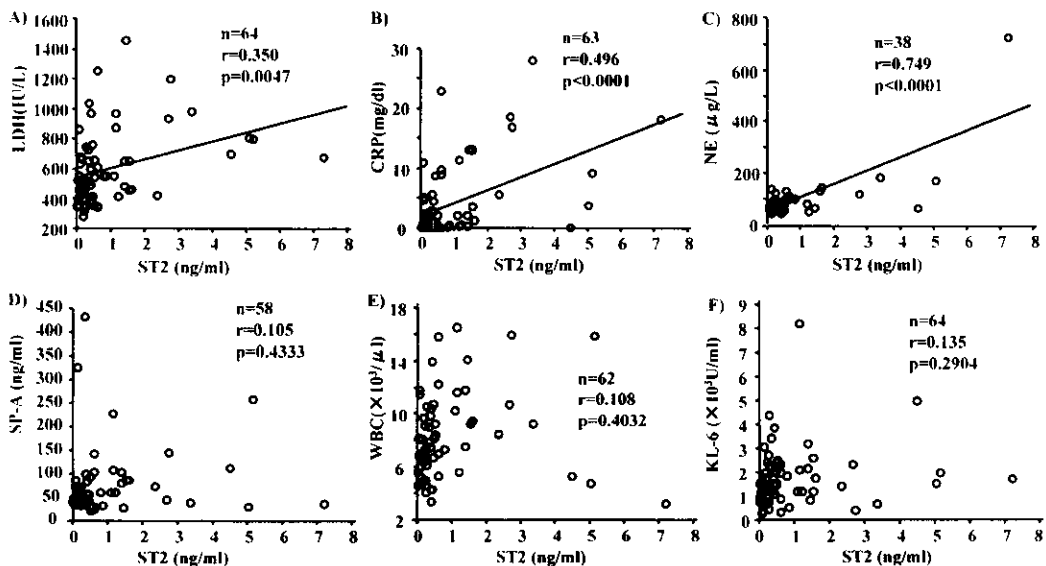


図 3 血清中 ST2 濃度と各パラメーターとの相関関係。A) LDH, B) CRP, C) 好中球エラスターゼ, D) SP-A, E) 白血球数, F) KL-6。

てない。この点も踏まえ、今後は、免疫染色や *in situ hybridization* による肺生検組織での ST2 発現に関する検討が必要である。

さらに本研究では、sST2 は IPF の急性増悪期に有意に上昇し、急性炎症の指標である CRP や NE と有意な相関が認められた。IPF の急性増悪の病態については、未だ不明な点が多く、Th2 サイトカインとの関連性に関する報告は検索した限りない¹⁰⁾。ST2 の遺伝子発現は、Th2 サイトカインのみならず、IL-1 β や TNF- α などの炎症性サイトカインによっても増強されるとの報告があり¹⁶⁾、本研究で認められた急性増悪時の sST2 の上昇にも同様の機序が介在している可能性が示唆される。この点を明らかにするために、ブレオマイシン肺障害モデルを用いて ST2 発現の機能や制御についての検討を行う予定である。

参考文献

- 1) Gross TJ, Hunninghake GW: Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 517-525.
- 2) Walker C, Bauer W, Braun RK, *et al*: Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1038-1048.
- 3) Ando M, Miyazaki E, Fukami T, *et al*: Interleukin-4-producing cells in idiopathic pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Respirology* 1999; 4: 383-391.
- 4) Wallace WA, Ramage EA, Lamb D, *et al*: A type 2 (Th2-like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 436-441.
- 5) Wallace WA, Howie SE: Immunoreactive interleukin 4 and interferon-gamma expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol.* 1999; 187: 475-480.
- 6) Furuie H, Ymasaki H, Suga M, *et al*: Altered accessory cell function of alveolar macrophages: a possible mechanism for induction of Th2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 787-794.
- 7) Sempowski GD, Beckmann MP, Dordak S, *et al*: Subsets of murine lung fibroblasts express membrane-bound and soluble IL-4 receptors. Role of IL-4 in enhancing fibroblast proliferation and collagen synthesis. *J Immunol* 1994; 152: 3606-3614.
- 8) Tominaga S: A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.* 1989; 258: 301-304.
- 9) Yanagisawa K, Naito Y, Kuroiwa K, *et al*: The expression of ST2 gene in helper T cells and the binding of ST2 protein to myeloma-derived RPMI8226 cells. *J Biochem (Tokyo)* 1997; 121: 95-103.
- 10) Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, *et al*: T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6930-6935.
- 11) Oshikawa K, Kuroiwa K, Tokunaga T, *et al*: Acute eosinophilic pneumonia with increased soluble ST2 in serum and bronchoalveolar lavage fluid. *Respir Med* 2001; 95: 532-533.
- 12) Kuroiwa K, Li H, Tago K, *et al*: Construction of ELISA system to quantify human ST2 protein in sera of patients. *Hybridoma* 2000; 19: 151-159.
- 13) Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, *et al*: Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 277-281.
- 14) 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: 646-664.
- 15) Yamanouchi H, Fujita J, Hojo S, *et al*: Neutrophil elastase: alpha-1-proteinase inhibitor complex in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients

- with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 11: 120-125.
- 16) 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.
- 17) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, *et al*: Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-1684.
- 18) Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, *et al*: Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 474-478.
- 19) Pan LH, Ohtani H, Yamauchi K, Nagura H: Co-expression of TNF alpha and IL-1 beta in human acute pulmonary fibrotic diseases: an immunohistochemical analysis. *Pathol Int.* 1996; 46: 91-99.

3. 鑑別すべき類似疾患との比較検討

Nonspecific Interstitial Pneumonia の経時的変化と多様性

井上 義一^{1*} 新井 徹² 審良 正則^{1,3} 山本 暁⁴
坂谷 光則²

Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP) を cellular pattern と fibrosing pattern に分け画像所見を中心に臨床像の経時的な変化を検討した。Fibrosing pattern は血清中 LDH が高値を示した。Cellular pattern では HRCT で ground glass opacity を有意に認めた。NSIP は治療反応性は良く、HRCT 上の ground glass と consolidation の拡がりは経時的に有意に減少した ($p < 0.001$)。しかし fibrosing pattern の中に線維化が進行し honeycombing, bronchiectasis を認める例あり。Cellular pattern の中に過敏性肺臓炎様の臨床経過を示す症例あり。2 例が長期間生存後死亡したが、この間病名の変遷 (BOOP 等) を経て最終的に fibrosing NSIP と診断した。NSIP は治療反応性が良いというものの不応性の要素が存在し、徐々に線維化が進行するものと考えられた。また NSIP は均一な疾患とは考えにくく、経時的にも多彩な変化を示す。今後、症例を集積し、病因に基づく詳細で総合的な検討を行う必要がある。

Nonspecific Interstitial Pneumonia: Clinical courses of 14 patients

Yoshikazu Inoue¹, Toru Arai², Masanori Akira^{1,3}, Satoru Yamamoto⁴
Mitsunori Sakatani²

National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases

1. Department of Diffuse Lung Diseases and Respiratory Failure, Clinical Research Center

2. Department of Internal Medicine

3. Department of Radiology

4. Department of Pathology

Non-specific Interstitial Pneumonia (NSIP) has been proposed to be a subtype of idiopathic interstitial pneumonias, while encompasses heterogeneous status. Little has been reported about long term follow up. To clarify the characteristics of NSIP, we compared cellular NSIP ($n = 4$) and fibrosing NSIP ($n = 10$), and described the changes of clinical findings and HRCT findings. Serum LDH level in fibrosing pattern were significantly higher than cellular pattern. CT grade of ground glass opacity in cellular pattern was significantly larger than fibrosing pattern. 12 patients were treated with glucocorticoid or immunosuppressive agent, and all patients responded, though two patients worsened and died. CT grade of ground glass opacity and consolidation significantly improved after the therapy. Honeycombing appeared during the long follow-up period. We conclude patients with NSIP show variable manifestations. They may significantly recover after treatment. However many patients have some persistent fibrosing abnormalities on the CT scan including bronchiectasis and end stage honeycomb lung.

はじめに

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)は病理的に分類不能あるいは非特異的と言われる間質性肺炎であり^{1,2)},線維化と炎症の程度により Katzensteinらにより3つのgroup¹⁾あるいはTravisらにより2つのパターン³⁾に分類され,多様な病態が含まれている可能性がある.更に最近では同一患者の外科的肺生検組織でNSIPとUIPが同時に認められる例の報告⁴⁾もありNSIPを巡る問題点は多い.しかしながら現在進行中の特発性間質性肺炎(IIPs)の国際コンセンサスステートメントでNSIPはIIPsの中のひとつの疾患として分類される予定であり,本邦で進行中のIIPs第4次改定案でも同様に分類される予定である^{5,6)}.

今回当院で特発性NSIPと診断し長期経過を追えた14例についてTravisらの分類に従いcellular patter (CNSIP)とfibrosing pattern (FNSIP)の2つに分類した³⁾.そして高分解能CT(HRCT)の画像を中心とした臨床所見の経時的変化について検討を行った.

対象と方法

外科的肺生検で診断し1年半以上経過を追えた特発性NSIP患者14例(CNSIP 4例とFNSIP 10例)について初診時と最終観察時の血沈,CRP,LDH等,動脈血液ガス(AaDO₂),肺機能検査(%VC,%FVC,FEV_{1.0}%,%DLco),HRCT所見の変化を検討した.HRCT所見は①ground glass,②consolidation,③bronchiectasis,④bronchiolectasis,⑤intra-lobular line,⑥interlobular line,⑦honeycomingの各所見の占める面積の割合(%)を求めた.各々の割合は,左右上中下6肺野の平均を計算し,0%をgrade 0,5%未満をgrade 1,5-24%をgrade 2,25-49%をgrade 3,50-74%をgrade 4,75%以上をgrade 5に

国立療養所近畿中央病院

1. 臨床研究センター呼吸不全研究部
2. 内科
3. 放射線科
4. 病理

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

分類した⁷⁾.

上記症例の中で長期間観察後,死亡され剖検が施行された2例について画像所見と病理像の時間的変化を検討した.

結 果

(1) CNSIPとFNSIPの間で初診時年齢は56(48-62),56(19-68){median(min-max)}歳,血液中LDHは320(290-395)と462(323-690)IU/L(P<0.05),血液中KL-6は514(392-636)と954(240-2600)(U/ml),気管支肺胞洗浄液中のリンパ球は6.8(5.2-47.9)と18.8(2-71)%,CD4/CD8比は0.74(0.22-1.29)と0.58(0.2-2.02)であった.またAaDO₂,24(11-41)と26.5(15-44)torr,%VCは78(62-92)と74(36-98)%,%DLcoは54(48-56)と54(20-78)%であった.CNSIPはFNSIPに比べground glassの所見が有意に認められた(HRCT grade).CNSIPは全例,FNSIPは80%の症例でステロイド,免疫抑制剤の治療が行われ,効果があった.CNSIPは死亡は0例,FNSIPは2例.初診時と最終診断時のHRCT像の変化でground glassとconsolidationの拡がり(HRCT grade)は有意に減少した(Figure 1, p<0.001).FNSIPではhoneycombing,bronchiectasis

Table. Characteristics and initial findings of the patients with NSIP.

	NSIP	
	Cellular pattern	Fibrosing pattern
N(F/M)	4 (4/0)	10 (6/4)
Age {median (range)}(yrs)	56 (48-62)	56 (19-68)
Follow up period (Months)	42 (18-44)	26 (13-110)
Dead	0	2
Steroid therapy	4	8
Immunosuppressive	1	5
Response to the therapy	4/4	8/8
LDH (IU/L)	320 (290-395)	462 (323-690)*
AaDO ₂ (torr)	24 (11-41)	26.57 (15-44)
%VC (%)	78 (62-92)	4 (36-98)
FEV _{1.0} (%)	85 (83-85)	93 (73-98)
%DLco (%)	54 (48-56)	54 (20-78)
HRCT grade		
Ground glass	3 (3-4)*	2 (1-4)
Consolidation	1 (0-3)	2 (0-4)
Bronchiectasis	0 (0-1)	1 (0-3)
Bronchiolectasis	0 (0-1)	1 (0-2)
Intra-lobular lines	1.5 (1-3)	1 (1-3)
Interlobular lines	1 (0-2)	1 (0-2)
Central	2.5 (2-3)	2 (0-3)
Peripheral	2 (1-3)	1.5 (0-3)
Honeycombing	0 (0-0)	0 (0-0)

{median (min-max)}, * p<0.05

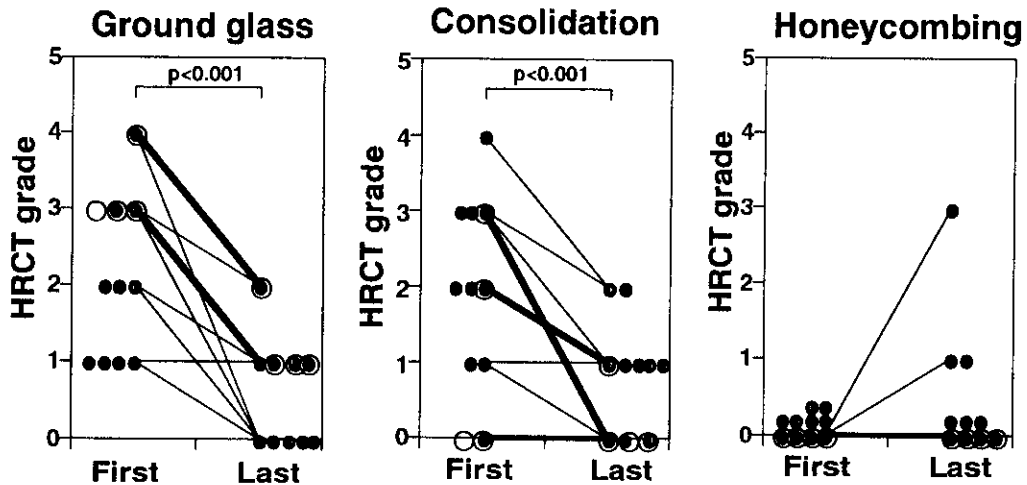


Figure 1 NSIP 患者の HRCT 所見の経時的変化。初診時 (First) と最終観察時 (Last) で、ground glass, consolidation の拡がり (HRCT grade) は有意に減少した ($p < 0.001$)。○と太線は NSIP, cellular pattern, ●と細線は NSIP, fibrosing pattern の変化を示す。

が出現した症例が 3 例あったが usual interstitial pneumonia (UIP) で認められるような粗大なものでは無かった (Figure 1)。CNSIP と診断した 1 例は入院後過敏性肺臓炎様の臨床経過を示し画像所見は軽快したが、外科的肺生検では肉芽腫は認めずまた画像所見、各種検査所見とも過敏性肺臓炎とは異なるものであった。

(2) 剖検 2 例 (FNSIP) の経時的変化：

(症例 1) 61 歳女性, 1990 年当初 TBLB 等で BOOP と診断されステロイドが投与された。肺の陰影は著明改善しほぼ消失した。ステロイド中止後肺陰影が再発した。1995 年精査のため胸腔鏡下肺生検 (VATS) を行い UIP と診断されたが honeycombing は明らかではなかった。ステロイド, 免疫抑制剤等で加療しその後も効果を認め

たが、副作用として骨粗鬆症, 腰椎圧迫骨折が出現し QOL は良好とは言えなかった。1999 年呼吸不全で死亡。剖検施行。VATS の病理所見は再検討行い FNSIP と診断された。初診時の状態は BOOP あるいは CNSIP であった可能性が示唆された。剖検病理像は終末像として線維化が著明で honeycombing を認めたが UIP で認められるような粗大な honeycombing では無かった (Figure 2)。(症例 2) 43 歳女性, 1987 年開胸肺生検にて BOOP, 特発性間質性肺炎 (B 群) と診断されるも米国某所への診断依頼で慢性好酸球性肺炎と診断された。ステロイド等の治療を行うも微細な honeycombing が徐々に出現し呼吸状態は悪化。1995 年死亡され剖検施行。再再検討を行い FNSIP と診断された (Figure 3)。

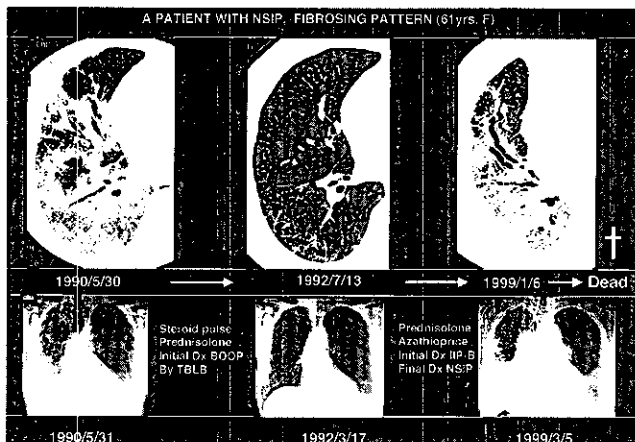


Figure 2 症例. 61 歳, 女性. 9 年間の経過で死亡. 1990 年時 TBLB にて BOOP と診断. 最終的に TBLB, 外科的肺生検, 剖検病理所見を総合的に再検討し FNSIP と診断した。

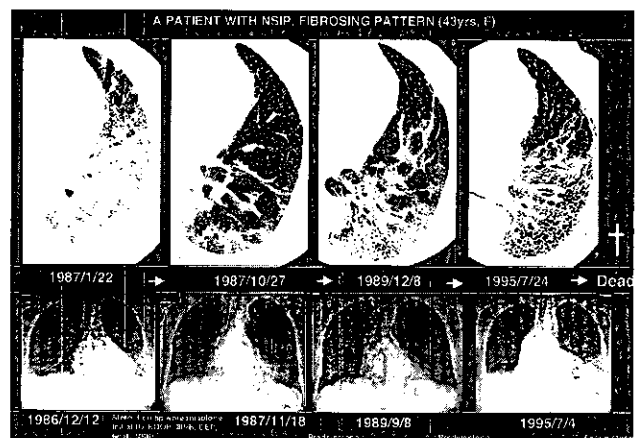


Figure 3 症例. 43 歳, 女性. 9 年間の経過で死亡. 1987 年, 外科的肺生検で BOOP, IIP (B 群), 慢性好酸球性肺炎と診断. 最終的に外科的肺生検, 剖検病理所見を総合的に再検討し FNSIP と診断した。

考察、結論

肺は換気、血流を介して体内外からの刺激に常にさらされており、その刺激の程度、種類により種々の炎症が生じる。炎症が強力で持続し組織の構造破壊を生じる場合は線維化に至ると考えられる。刺激が一過性の場合には肺の傷害も一過性となる事が予想される。NSIP の画像所見、病理所見は多彩である。McDonald らによれば NSIP では UIP にくらべ ground glass をより多く認められるが⁸⁾、今回 CNSIP で FNSIP に比べ ground glass がより多く認められた。ground glass は炎症細胞の浸潤を反映していると考えられ、ステロイド等の免疫療法により軽快する部分と考えられる。今回の検討で NSIP 長期経過観察の間に ground glass の拡がりは減少したが、殆どの症例でステロイドあるいは免疫抑制剤が使用されていた。同様に consolidation の拡がりも軽快したが consolidation の部位は BOOP 様あるいは好酸球性肺炎様の病理像と考えられ、やはりステロイドや免疫抑制剤の効果は期待できる。また FNSIP では LDH が増加していたがこれは線維化の程度を反映したものと考えられる。ステロイド等の治療により多くの NSIP は軽快するものの反応するのは ground glass や consolidation の部分であり、線維化の部分は治療にも関わらず徐々に進行すると想像された。NSIP はステロイド、免疫抑制剤の治療に反応するとはいうものの⁹⁾、最近では必ずしも予後は良好とは言えないと報告されている。これは FNSIP 患者の肺組織中にステロイド等に不応な線維化病巣が存在するためであろう。症例 1 で示されるように NSIP の一部は group 間、場合によっては pattern 間の移行を認め、最終的には高度な線維化を来し honeycombing に至るものと考えられる。CNSIP と FNSIP は異なった予後を示し臨床像も異なるが、これは肺障害の原因刺激の持続時間の差（一過性、持続性）によるためか、あるいはもともと異なった疾患なのかもしれない。FNSIP は UIP に比べると予後は若干良好とされるがステロイド等の治療期間もその分長くなり、骨粗鬆症等の副作用により QOL は必ずしも良好とは言えず、副作用のため予後が短くなる事もあり得る¹⁰⁾。

UIP と NSIP の異同が問題にされているが⁴⁾、NSIP と“典型的 UIP”の経過は異なっている。また

Honeycombing の性状も異なると考えられるが、これは NSIP では時相が均一なために大きさの揃った気腔の拡大が生じるためであり、おそらく肺の障害のされ方も異なっているものと考えられる。

特発性の NSIP と診断する為には慎重に膠原病、過敏性肺臓炎、薬剤性、感染症等を除外する必要があるが、ステロイドが投与された場合はその診断は容易ではない。特発性 NSIP と診断されている中にも肺野病変先行型の膠原病が多く含まれる可能性があり多様性のひとつの理由と考えられる。

NSIP は最近その特徴が徐々に明らかにされつつあるが、概念の独立性をふくめ、まだ問題がある^{2,4,11)}。今後症例を蓄積し、病理画像に加え臨床的背景を十分解析することが必要であり、さらに病因に基づくべき解析が求められる。

参考文献

- 1) Katzenstein AL, Fiorelli RF: Non-specific interstitial pneumonia/fibrosis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
- 2) Kitaichi M. Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ* 1990; 23: 1-18.
- 3) Travis WD, Matsui K, Moss J, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 19-33.
- 4) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, *et al.* Histopathologic variability in usual and non-specific interstitial pneumonias. *Am J Crit Care Med*. 2001; 164: 1722-1727.
- 5) 工藤翔二：特発性間質性肺炎の概念に関する我が国の歴史と課題。日胸。2001; 60: 487-495.
- 6) 貫和敏博，海老名雅人：我が国の特発性間質性肺炎と ATS/ERS ステートメント。最新医学。2001; 56: 2504-2511.
- 7) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, *et al.* Non-specific interstitial pneumonia : findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax*. 2000; 55: 854-859.
- 8) MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, *et*

al: Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600-605.

9) 長井苑子: BOOP, NSIP. *最新医学*. 2000; 55: 1284-1293.

10) 井上義一, 坂谷光則: 間質性肺炎, 肺線維症のADLとQOL. *The lung perspective*. 2000; 8: 456-461.

11) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, *et al*: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.

特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ

—慢性鳥飼病のステロイド反応性の検討—

大谷 義夫¹ 角 勇樹¹ 海野 剛¹ 稲瀬 直彦¹
三宅 修司¹ 吉澤 靖之^{1*} 斎木 茂樹²

慢性鳥飼病症例の治療方法確立のため、ステロイド反応性と臨床像との関連性を検討した。1993年から2000年にかけてステロイド治療を受けた慢性鳥飼病29例のステロイド治療後の病像を改善群、不変群、進行群と分類し、臨床床状、血液免疫学的検査、肺機能、画像、気管支肺胞洗浄液 (BALF)、組織所見等の各項目において、各群間で差はないか、retrospective に比較検討した。不良群は良好群に比べ潜在性発症で、特異抗体陽性率、VC、DLco 低値、HRCTでhoneycombを高率に認め、BALF中リンパ球分画低値であり、外科的肺生検組織でusual interstitial pneumonia (UIP) パターンを高率に認めた。不良群では、ステロイド以外の治療を考慮する必要があると思われた。

Clinical features in subjects with chronic bird fancier's lung who failed steroid Therapy

Yoshio Ohtani¹, Shigeki Saiki², Yuki Sumi¹, Takeshi Umino¹,
Naohiko Inase¹, Shuji Miyake¹, Yasuyuki Yoshizawa¹

1. *The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo Japan*

2. *Department of Diagnostic Pathology, St. Lukes International Hospital, Tokyo Japan*

The efficacy of steroid administration was limited in patients with chronic bird fancier's lung (BFL), although most of the patients with chronic BFL received treatment with steroid. To identify the clinical features in patients with chronic BFL who failed to respond to steroid therapy, 29 patients with chronic BFL were categorized into 3 groups according to the outcome of the steroid therapy ; improved, unchanged, or deteriorated. The clinical characteristics including age, sex, onset, smoking history, bird exposure period, laboratory data, pulmonary function tests, imaging findings, bronchoalveolar lavage (BAL), and histopathological findings were compared among the 3 groups. Fourteen patients were improved, 7 patients were unchanged, and the remaining 8 patients were deteriorated. Patients with deterioration had a insidious onset. The percentage of predicted diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (%DLco) and of BAL lymphocytes in deteriorated group were lower than those in other 2 groups. Patients with chronic BFL who have these findings should be on the alternatives other than steroid therapy alone, such as the combined therapy of steroid and cytotoxic agents. Those patients who experience progressive deterioration despite the optimal medical management are candidates for the lung transplantation.