

研究結果

骨髄移植 6 週目に移植マウスの末梢血リンパ球を採取し、FACS を用いて末梢血中リンパ球における GFP 陽性細胞の割合を検討した。結果としては、移植を行った全マウスにおいて 50% 以上の GFP 陽性リンパ球を検出できた (図 1)。また、肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージにおいても同様な検討を行ったところ、リンパ球同様、50% 以上の肺胞マクロファージ細胞が GFP 由来の細胞に置き換わっていた (図 2)。つぎに BLM 投与後 14 日目の肺組織の検討を行ったところ、elastica-masson 像にて、線維化を伴う肺炎症像を認めることが出来た (図 3)。更に、肺切片を血管内皮細胞のマーカーとして知られる CD34 や CD31 と共染色したところ、GFP 陽性で且つこれら血管内皮細胞マーカー陽性の細胞、すなわち骨髄由来の血管内皮細胞が特に炎症後肺切片において多く見られた (図 4)。

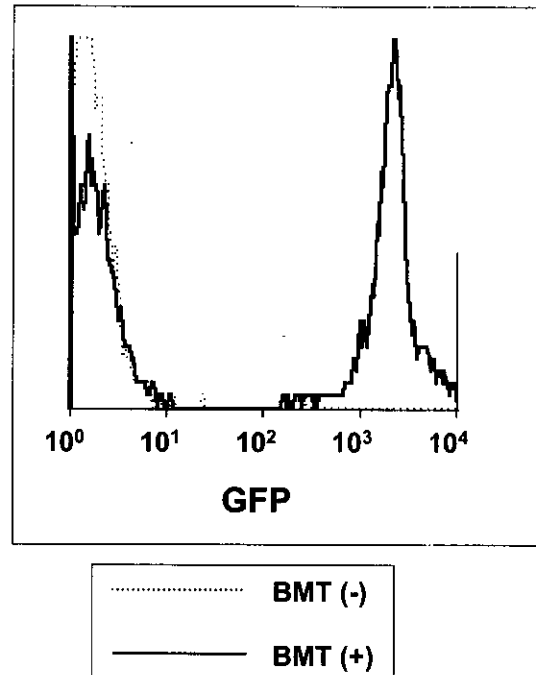


図 1 GFP マウス由来の骨髄細胞を、放射線で骨髄抑制をかけた WT マウスに移植し、移植生着率を検討した。骨髄移植 6 週目に移植マウスの末梢血リンパ球を採取し、FACS を用いて末梢血中リンパ球における GFP 陽性細胞の割合を検討した。

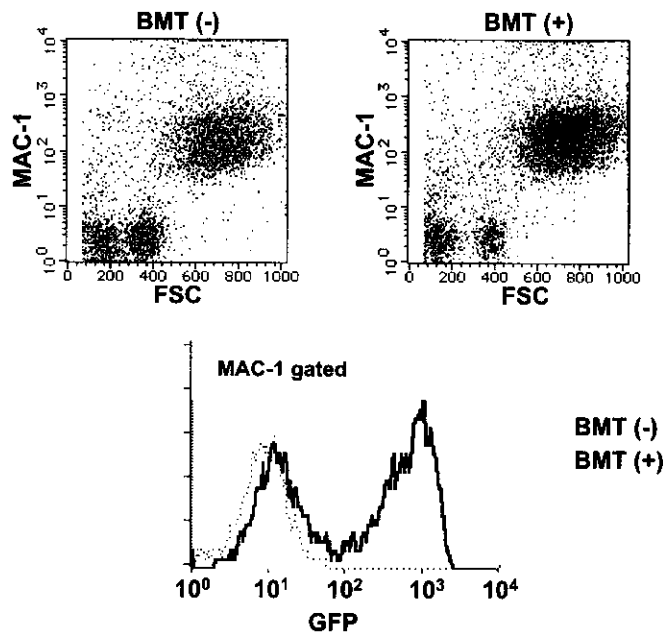


図 2 骨髄移植 6 週目に、移植マウスの肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージについて、GFP 陽性細胞の割合を検討した。点線：未骨髄移植マウス、実線：骨髄移植マウス

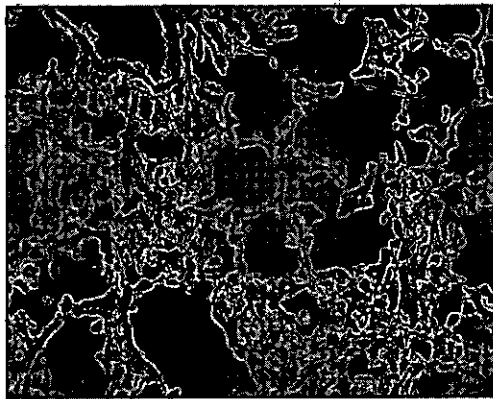


図3 骨髄移植6週目のマウスに、プレオマイシンを経気道的に投与し、投与後14日目の肺組織を elastica-masson 像にて検討した。

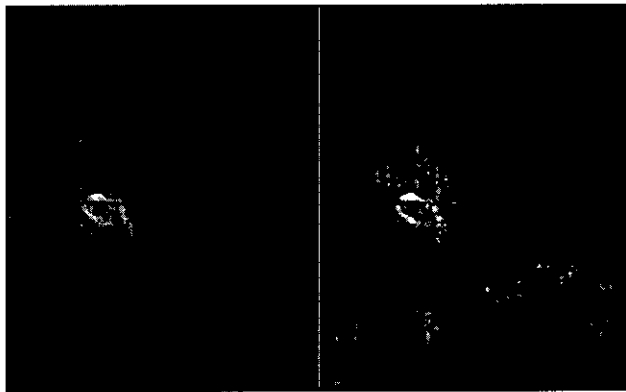


図4 骨髄移植6週目のマウスに、プレオマイシンを経気道的に投与し、投与後14日目の肺組織を採取し、凍結肺切片を作成した。抗CD34抗体、抗CD31抗体を用いて蛍光免疫染色を行った。蛍光標識には Texas Red Sulfonyl chloride (TRSC) を用いた。

D. 考察

従来は、成人に存在する組織幹細胞は他系統の細胞へは分化不可能であると考えられてきた。しかし、近年になり、胚性幹細胞のみならず、成人の組織幹細胞も他系統の細胞へ分化することが可能であるという報告が相次いでなされている。そのため近年、再生医療の分野において、自己組織幹細胞を利用し治療に応用しようと言う試みが注目を浴びている。例えば、これまでの所、移植した骨髄細胞から、皮膚、腸管、胆管上皮、肺胞上皮、筋肉などが分化することが報告されている⁴⁾。一方、組織幹細胞が他系統細胞に分化することは非常にまれであり、少なくとも定常状態ではほとんど起こらない現象であるとの報告もあり⁵⁾、現時点では、明確な結論はでていない。また、血液細胞や、神経細胞などの中胚葉、外胚葉組織には比

較的このような分化が起こりやすいのに比べ、腸管や肺組織などの内胚葉組織には分化しにくいとの報告もある。

そこで今回我々は、肺炎症を起こした後の肺組織修復過程において骨髄由来の幹細胞がどのように関わっているかを検討した。まずドナー細胞として GFP マウス由来の細胞を用いた。これをあらかじめ骨髄抑制をかけたマウスに静脈注射することで、生着した新しい骨髄由来の細胞の動態を、緑の蛍光色素を追うことで検討可能となった。まず、移植したマウスの50%以上が約6週間で新しい骨髄に置き換わった事が分かり、移植が成功したことを確認した(図1)。次に肺胞に存在する肺胞マクロファージの検討を行ったが、末梢血リンパ球同様、50%以上の肺胞マクロファージが骨髄由来の細胞で置き換わっているのが確認された(図2)。このことは、肺胞マクロファージは炎症のない定常状態においてその turn over に骨髄を供給源としている事を示したが、逆に、肺胞マクロファージ自身が血球系細胞であることから、この結果は当然とも考えられた。次ぎに骨髄由来細胞が血管内皮細胞へ分化するかどうかを検討したところ、興味深い結果を得た。BLMによる肺炎症を起こしていない肺ではほとんど骨髄由来の血管内皮細胞を検出できなかったのに対し、BLMで炎症を起こした肺切片では多くの視野で骨髄由来血管内皮細胞を認めることが出来た(図4)。しかしながら、形態的には必ずしもこれらの細胞が管空形成を来しているとはいえず、今後これらが本当に血管内皮細胞であるかどうかは、共焦点顕微鏡でその立体構造を調べることや、BLM投与後14日以降の肺組織を検討することなどが必要になってくると思われる。一方でこれらの細胞は明らかに肺胞内にはなく、肺組織に組み込まれた形で存在しているので、これらが骨髄細胞由来の血管内皮細胞である可能性は高いと思われる。

今後は、血管内皮以外の細胞への分化、特に肺胞上皮細胞への分化についての検討を行っていく予定である。また、我々はこれまで肝細胞増殖因子(HGF)が肺の線維化を抑制することを発表してきた⁶⁾。HGFは、強力な血管新生作用をもち、さらに上皮再生や線維化抑制効果が示されていることから、将来肺線維症に対する最も優れた治療法

になることが予想されている。今後は、この HGF のようなサイトカインが骨髄由来細胞が肺組織へ分化する過程でどのような影響を及ぼしているかの検討も行っていきたいと考えている。

参考文献

- 1) 秋山健一, 海老名雅仁, 臼井一裕, 三木誠, 貫和敏博. Nylon flock-associated interstitial lung disease: 日本における第 1 例. 分子呼吸器病 Vol.5 No.1 2001
- 2) 三木誠. 間質性肺炎の治療戦略と将来展望. Annual Review 呼吸器 2000; 257-265.
- 3) 秋山健一, 三木誠, 海老名雅仁, 貫和敏博. 肺傷害・繊維化の細胞分子病態と治療への展望 胸部臨床 60 巻 6 号 2001 年 6 月
- 4) Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, and Sharkis SJ. 2001. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell. 105: 369-377.
- 5) Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, and Weissman IL. 2002. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. Science. 297: 2256-2258.
- 6) Yaekashiwa M, Nakayama S, Ohnuma K, Sakai T, Abe T, Satoh K, Matsumoto K, Nakamura T, Takahashi T, Nukiwa T. Simultaneous or delayed administration of hepatocyte growth factor equally represses the fibrotic changes in murine lung injury induced by bleomycin. 1997. Am J Respir Crit Care Med 156 : 1937-1944.

特発性肺線維症の早期診断の可能性に関する研究

木村雄一郎¹ 海老名雅仁¹ 田澤 立之¹ 秋山 健一¹
清水川 稔¹ 小野 修一² 貫和 敏博^{1*}

特発性肺線維症 (IPF) は原因不明で慢性かつ進行性で高度の線維化を来す予後の疾患である。拘束性肺機能障害を来さない段階では IPF との診断ができない現行の診断基準では、やがて肺機能障害を来し症状を来して IPF と診断される、無症状段階の IPF を見いだすことは困難である。IPF においては、その HRCT 上での蜂巢肺病変の存在は極めて大事であることから、HRCT で蜂巢肺病変の存在が明らかになった患者群から、原因が特定されず (特発性)、呼吸器症状を呈していない (無症状) 患者群 11 人を選出し、その肺機能上および血清生化学的な特徴を、IPF12 人と比較検討した。その結果、HRCT における蜂巢肺病変の拡がりは無症状群では有症状群よりも有意に限局していた。また、無症状群では SP-D のみ有意に上昇し、有症状群では SP-D と KL-6 が上昇していた。これらの結果は、特発性肺線維症の早期診断のスクリーニングとして血清 SP-D が有用である可能性が示唆された。

High serum level of SP-D as a marker for early detection of idiopathic pulmonary fibrosis

Yuichiro Kimura¹, Masahito Ebina¹, Ryushi Tazawa¹, Kenichi Akiyama¹
Minoru Shimizukawa¹, Syuichi Ono², Toshihiro Nukiwa¹

¹ Department of Respiratory Oncology & Molecular Medicine, Tohoku University

² Department of Radiology, Tohoku University

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic interstitial pneumonia limited to the lung with poor prognosis after diagnosis. Therefore, early diagnosis of IPF is required for possible control of this intractable disease. In this study, we examined 11 patients with asymptomatic IPF who has honeycomb lesions on HRCT, which is inevitable findings as the diagnosis of IPF, normal pulmonary function, and no apparent diseases, such as collagen diseases or hypersensitivity pneumonia causable of honeycomb-lesions. Serological tests (SP-D, KL-6 and LDH), pulmonary function tests (%VC, %DLco), and the distribution degrees of honeycomb-lesions on HRCT of these 11 patients were compared with those of symptomatic outpatients with IPF. We found the serum levels of SP-D levels of both asymptomatic and symptomatic patients were elevated, while serum KL-6 levels were elevated only of symptomatic, but not of asymptomatic patient group. In addition, the distribution degrees of honeycomb lesions on HRCT of asymptomatic patient group were significantly lower than those of symptomatic patient group. These results suggested elevated serum level of SP-D is a good screening marker for the early clinical stages of the patients with IPF.

特発性肺線維症 (IPF) は原因不明で慢性かつ進行性で高度の線維化を来す疾患である。確定診断基準は、外科的肺生検で UIP 所見、薬剤性・環境暴露・膠原病など既知の疾患の除外、拘束性障害またはガス交換障害、HRCT での両側肺底部の網状陰影である。また臨床診断基準は外科的肺生検の代わりに、TBLB, BAL で他疾患を支持せず、また副診断基準として、年齢 50 歳以上、他の原因では説明し難い労作性呼吸困難の潜伏性の進行、罹患期間が 3 ヶ月以上、両側肺底部で吸気時に crackles を聴取するという 4 項目中 3 項目を満たすことである。しかし IPF と診断されてからの予後は短く¹⁾、2000 年の ATS/ERS の International Consensus Statement の future goal でも早期 IPF の検討の必要性が述べられている²⁾。現時点で早期 IPF とは何かを論じる時に、できるだけ非侵襲性の検査で、IPF になる可能性の疾患を抽出できることが条件であると考えた。HRCT での蜂巢肺病変は UIP である特異性が高いと報告されており³⁾、本研究では、IPF になる可能性の疾患を、1) 薬剤性・環境暴露・膠原病など既知の間質性肺疾患が除外でき (特発性)、2) 肺機能検査または動脈血液ガス分析が正常範囲であり (無症状)、3) HRCT で蜂巢肺の存在がある事と定義し、検討した。

対象と方法

健康診断などの胸部レントゲン写真で偶然に異常陰影を指摘され、HRCT で蜂巢肺を伴う線維化病変のみられた Hugh-Johns 1 度の患者 11 人 (無症状群) と咳・息切れを主訴に受診し、HRCT で蜂巢肺を伴う線維化病変のみられた Hugh-Johns 2 度の患者 12 人 (有症状群) を対象とし、初診時における血清マーカー (SP-D, KL-6, LDH)、肺機能検査、血液ガス分析について比較検討した。更に血清マーカーである SP-D, KL-6 と HRCT での蜂巢肺の面積比の関連性についても検討した。尚、HRCT の評価は、Kazerooni らの方法⁴⁾ に準じて 3 断面 (Upper area; 大動脈弓, Middle area; 気管分岐部,

Lower area; 横隔膜より 1cm 上) における蜂巢肺の面積比を求めて行った。また剖検肺で IPF/UIP と診断された症例で SP-D, KL-6 の免疫染色を行った。

結 果

無症状群と有症状群における肺機能検査 (%VC, %DLco) 及び動脈血液ガス (PaO₂) の比較を示す (図 1)。%VC は無症状群で 89.3 ± 4.2%, 有症状群で 81.5 ± 6.1%, %DLCO は無症状群で 62.4 ± 4.1% と有症状群で 58.1 ± 5.9%, また PaO₂ は無症状群で 84 ± 2.1 torr 有症状群で 78 ± 3.1 torr といずれも有意差はみられなかった。

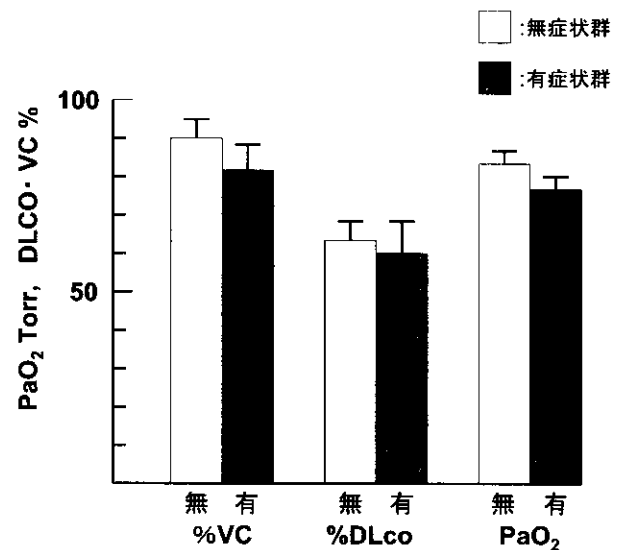


図 1 無症状群と有症状群における呼吸機能検査の差。本研究における有症状群 13 人と無症状群 11 人の間に肺機能的な有意差は認められない。

無症状群と有症状群における血清マーカー (LDH, SP-D, KL-6) の比較を示す (図 2)。SP-D は無症状群で 240.4 ± 36.2 ng/ml, 有症状群で 307.9 ± 31.6 ng/ml と共に上昇していた。KL-6 は無症状群で 353.2 ± 26.8 U/ml, 有症状群で 1263.8 ± 143.2 U/ml と無症状群が有意に低下していた。LDH は無症状群で 403.8 ± 15.6 IU/l, 有症状群で 456.0 ± 26.2 IU/l と有意差はみられなかった。

HRCT における蜂巢肺病変の拡がりについて SP-D のみ上昇している群 (8 人; 無 7 人, 有 1 人) と KL-6 のみ上昇している群 (4 人; 無 2 人, 有 2 人) と SP-D と KL-6 のいずれも上昇している群 (11 人; 無 2 人, 有 9 人) で、面積比の比較を示す (図 3)。大動脈弓; 0.7 ± 0.2% vs 8 ± 0.4% vs 15.4 ± 2.8%, 気

1 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
 2 〃 機能画像医学研究分野
 * びまん性肺疾患研究班 主任研究者

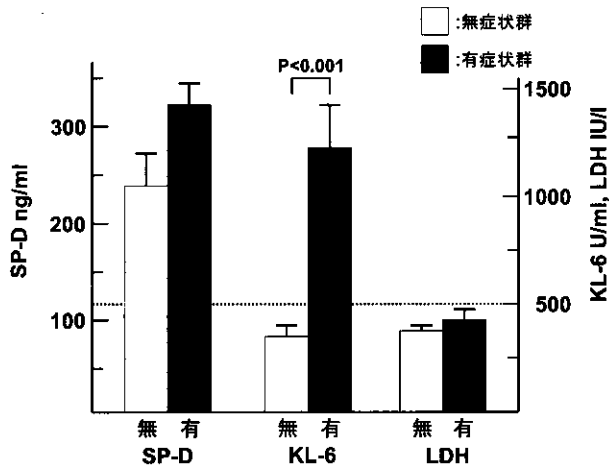


図2 無症状群と有症状群における血清 SP-D と KL-6 の差。SP-D の値に関して両群の差に差はないが、KL-6 の値に関しては有症状群で有意に高い。

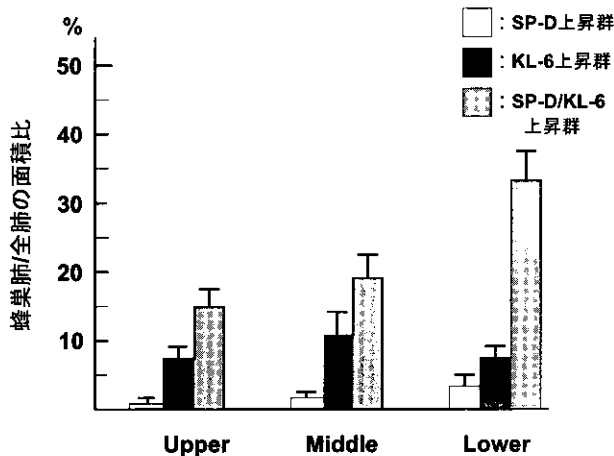


図3 蜂巢肺病変の拡がり と血清マーカーとの関係
蜂巢肺病変をその上肺野・中肺野・下肺野の3箇所における面積比で評価し、それぞれの血清マーカー SP-D, KL-6 と比較した。蜂巢肺病変が広いほど SP-D と KL-6 の両者が上昇し、SP-D のみ上昇している群では蜂巢肺病変が有意に限られている。

管分岐部; $1.9 \pm 0.6\%$ vs $12.0 \pm 3.5\%$ vs $19.8 \pm 3.6\%$, 横隔膜より 1cm 上; $3.7 \pm 1.2\%$ $8.7 \pm 1.5\%$ vs $33.8 \pm 5.8\%$ と SP-D のみ上昇している群と KL-6 のみ上昇している群は SP-D と KL-6 のいずれも上昇している群と比較して有意に低かった。

IPF/UIP 症例での免疫染色は、KL-6 が気管支腺、細気管支の腺腫様増生、蜂巢状の気腔の拡張部分で SP-D は主に細気管支の腺腫様増生部分で発現していた (図 4)。

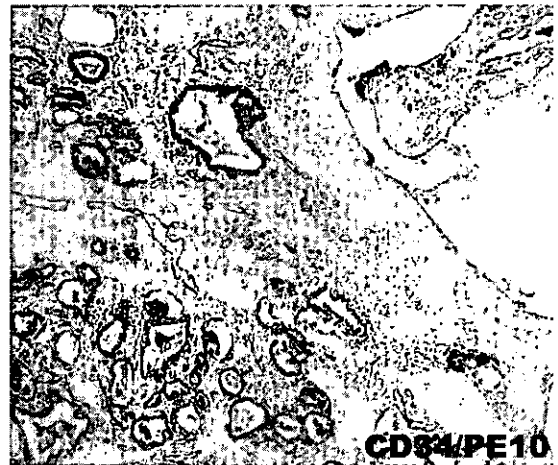


図4 IPF/UIP 患者肺組織における SP-A の分布
抗 CD34 抗体と抗 SP-A 抗体 (PE-10) の二重免疫染色によって、SP-A の発現は II 型肺胞上皮細胞にのみ限局しており、蜂巢囊胞内腔には発現を認めないことが示される。

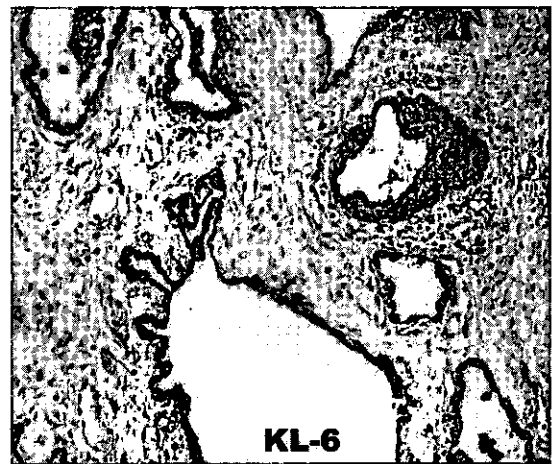


図5 蜂巢肺病変における KL-6
IPF/UIP 患者の抗 KL-6 抗体による免疫染色により、蜂巢囊胞内腔を覆う上皮が KL-6 を強発現していることが示される。

考察・結論

IPF は予後が悪く、2000 年の ATS/ERS の International Consensus Statement でも早期 IPF の検討の必要性が述べられており²⁾、診断基準を満たす以前の早期発見は治療のためにも重要であると考えられている。また HRCT での蜂巢肺病変は UIP である特異性が高いと報告しており³⁾、今回我々は、IPF になる可能性の疾患 (早期 IPF) を、1) 薬剤性・環境暴露・膠原病など既知の間質性肺疾患が除外でき (特発性)、2) 肺機能検査または動脈血液ガス分析が正常範囲であり (無症状)、3) HRCT で蜂巢肺の存在がある事と定義し検討した。本研究の結果において、無症状群は SP-D のみが上昇しており、

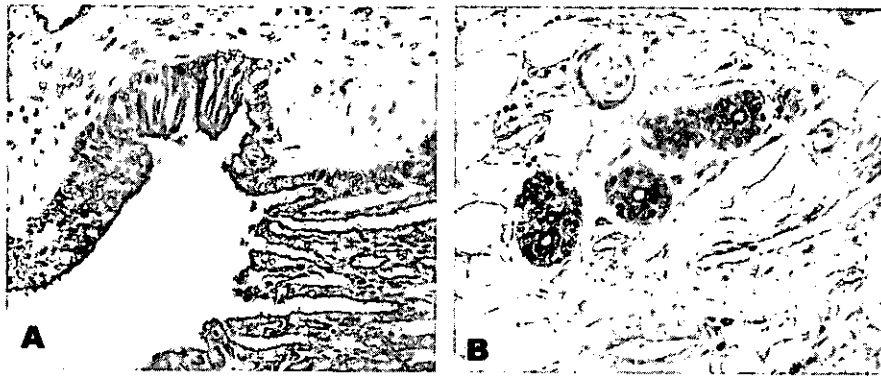


図6 IPF/UIP患者肺蜂におけるKL-6の発現分布
KL-6は再生II型肺胞上皮細胞に加えて、細気管支上皮細胞(A)および気管支腺にも抗発現するのを認める。

有症状群ではSP-DとKL-6のいずれも上昇していた。HRCTの蜂巣肺病変はSP-Dのみ上昇している群とKL-6のみ上昇している群ではSP-DとKL-6のいずれも上昇している群に較べて有意に面積比が低かった。SP-DやKL-6はIPFの活動性や治療効果の指標として有用であると報告されていたが^{5,6)}、本研究の結果から、更にSP-Dのみの上昇が限局した蜂巣肺の存在をスクリーニングできる可能性を示唆した。またIPF/UIP症例の免疫染色ではKL-6が細気管支の腺腫様増生、蜂巣状の気腔の拡張部分と広範囲で発現するが、SP-Dは主に細気管支の腺腫様増生部分で発現する傾向がみられ、SP-DがKL-6より初期のIPF/UIPの所見を特異的に捉えられる可能性が示唆された。今後症例を積み重ねる事で、SP-Dの上昇や日本の検診システムにより偶発的に見つかる蜂巣肺が、早期のIPFの発見またはIPFの中の新しいカテゴリーの確立に役に立てればと考える。

参考文献

- 1) 貫和 敏博 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成10年度研究報告
- 2) 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.
- 3) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Paine R, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Er Respir J* 2002; 19: 275-83.
- 4) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, Cascade PN, Whyte RI, Lynch JP, Toews G. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-83.
- 5) 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: 1680-4.
- 6) Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, Nagae H, Mason RJ. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Er Respir J* 2002; 19: 439-46.

早期の特発性間質性肺炎の病態解析のための 胸部 HRCT 値解析と血清マーカー

高橋 弘毅* 藤井 正範 大塚 満雄 佐原 伸
伊藤 峰幸 千葉 弘文 白鳥 正典 阿部 庄作

特発性間質性肺炎において、線維化病巣は非可逆的变化であるため、線維化がまだ軽微な早期の段階での発見と治療対策が重要であろうとの認識が定着しつつある。しかし、多くの症例は自覚症状が出現してから、または、胸部単純 X-p 所見上異常を指摘されてから初めて発見される。この段階まで病期が進むと、肺の線維化病巣が既に拡大してしまっており治療効果が得られにくい状態にあると考えられる。そこで、線維化病巣の拡大する前に早期発見し、病変の特徴を正確に診断し、治療導入の是非を判断するための有用な検査法の確立が望まれる。その候補として、胸部 HRCT 検査と血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) が有望と考え検討した。胸部 HRCT 所見の解析は、CT-DICOM 画像から、CT 値を抽出する解析ソフト (OSIRIS) を用い、評価に客観性を持たせる工夫をした。初年度の予備的検討では、CT 値解析によって、早期病変を定量化できる可能性が示唆された。また、早期の段階ですでに血清マーカーが陽性を示す症例が存在することが示唆された。

Chest HRCT and serum markers as tools for analyzing of early idiopathic interstitial pneumonias

H. Takahashi, M. Fujii, M. Otsuka, S. Sahara
T. Ito, H. Chiba, M. Shiratori, S. Abe

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

A concept is going to be recently recognized that it is important for clinicians to discover the patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and to plan a therapeutic strategy in the time point when their pathological changes, especially extent of lung fibrosis, are still mild. However, the discoveries are usually brought by appearance of respiratory symptoms and/or findings of chest x-ray. The patients discovered are often in the condition of an advanced stage and are less responsible for therapeutic treatments. Therefore, it is meaningful to establish a useful system for high-sensitive detection of mild pathophysiologic changes and precise judgment of necessity of treatments. As its candidates, we studied usefulness of chest high resolution (HR) CT and some serum markers, SP-A, SP-D and KL-6. For the purpose of objective estimation, findings of chest HRCT were analyzed by using an analyzing soft, named OSIRIS, which extracts CT values from CT-DICOM imaging. In a first year of this project, this preliminary study suggest that analyses of CT values enable to quantify CT findings in early stage of IIPs, and that the serum markers are often elevated in the stage.

はじめに

特発性間質性肺炎の病態を形成する主な病理所見は、肺胞間質を主座とする炎症性変化と線維化である。特発性間質性肺炎の中で、最も予後不良とされる特発性肺線維症は、線維化病変を伴うことが診断の必要条件とされている。線維化は非可逆的变化であり、治療効果の望めない病変である。したがって、本疾患の治療戦略を立てる場合、線維化病変が広範囲に広がる前に有効な治療を開始すべきである。しかし、本疾患患者に対して、肺胞間質の炎症性変化を抑制する目的で副腎皮質ホルモン薬や免疫抑制薬が使用される場合があるが、その多くの症例で治療効果が得られず、線維化が進行、あるいは急性増悪によって重度呼吸不全状態に陥る。とは言え、その課題を克服すべく新規薬剤の開発が現在進行中であり、pirfenidone 等、炎症抑制と維化抑制作用を併せもつ治療薬を基盤とした新規治療法の確立が進められている。それに合わせ、早期症例を確実に検出することのできる診断システムの開発も重要となる。早期症例とは、線維化病変が極く僅かしか存在しない状態を指す。現在、本疾患の発見動機の多くは、自覚症状の出現または検診時の胸部単純 X-p 所見である。したがって、このような症例は発見された時点で既に早期とはいえず、進行期にあると考えられる。早期症例を検出するには、もっと微小な病変を鋭敏に検出できる検査手段が要求される。今回、我々は前年度の結果を踏まえ、CT 値解析による病変の定量化を行い、客観的画像評価法を早期症例に応用すべく検討した。また、早期症例検出における血清マーカー、SP-A、SP-D、KL-6 の有用性についても検討した。

研究方法

前年度の本研究成績¹⁾を基に、健常人 (n=5) および特発性間質性肺炎患者 (n=35) における全肺野の容積 (各領域の容積と予測全肺気量の比) を比較した。また、X-p 所見に異常が無いが、fine crackle

の聴取と胸部 CT 所見によって間質性肺炎を疑われた患者 2 名を対象に、CT 値解析を施行した。

胸部 CT 所見を解析するにあたって、病変の広がりを目視的に正確に判定することは難しいため、CT-DICOM 画像から、CT 値を抽出する解析ソフト (OSIRIS) を用い、評価に客観性を持たせる工夫をした。CT 撮像は、HiSpeed advantage (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) を用い、最大吸気位で施行し、1 回の息止めで 5 スライスずつ撮影する axial scan の CT 画像を用いた。CT 値は、再構成閾数、スライス厚の影響を受けやすいため、解析には、10mm 間隔、1mm 厚、再構成閾数は bone、電圧 140kvp、電流 170mA、撮像時間は 1 スライス 1 秒と統一した。また、表示は 512 × 512 ピクセルの matrix を使用し、FOV は患者体型に合わせて任意に設定した。

CT 値域は前年度報告と同じように、低濃度吸収域 (low attenuation area)、正常肺野吸収域 (normal attenuation area)、淡い肺野濃度上昇域 (ground glass attenuation area : GGA)、高濃度吸収域 (high attenuation area : HAA) の 4 つを設定した。各吸収域に相当する画像所見上の表現、推定される既存構造及び病態を表 1 に示す。

表 1 各 CT 値域に相当する画像所見上の表現と既存構造及び推定される病理学的変化

CT 値域	画像所見上の表現	推定される既存構造と病態
LAA ~ -940HU	肺野濃度の低下	気管支内腔、気腫、蜂巣肺内部
NAA -940HU ~ -750HU	正常の肺野濃度	正常肺野領域
GGA -750HU ~ -400HU	淡い肺野濃度上昇	胞隔の浮腫肥厚、軽度の滲出、軽度の肺胞内線維化
HAA -400HU ~	濃い肺野濃度上昇	気管支壁、血管、肺胞内滲出、肺実質虚脱、肺線維化、蜂巣肺の壁

HRCT 画像を用いた全肺野の容積は、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り、以下の手順に従い測定した。

(FOVmm/512)² mm² 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。求められたこれらの容積が健常人に比し、どの程度逸脱しているかの基準値として、健常人での平均値 +2SD を使用した。

研究成果

CT 値による全肺容積は、特発性間質性肺炎患者 (3868.2 ± 942.8 ml) では、健常人 (4615.7 ± 399.7 ml) に比し有意に減少していた。CT 値分布図の代表的パターンを (図 1) に示す。CT 値域別の容積 (各領域の容積と予測全肺気量の比) を患者と健常人間で比較した結果を表 2 に示す。特発性間質性肺炎患者では、%NAA の減少、%LAA, %GGA, %HAA の増加がみられた。胸部 X-p 所見上異常が

表 2 CT 値域別の肺容量。各領域の容量と予測全肺気量の比で表わした。正常基準値の上下限を「健常人平均 ± 2SD」とした。

	健常人 (n=5)			IPF (n=35)
	平均	平均+2SD	平均-2SD	
%LAA	2.51±1.17	4.85	-	5.00±3.69
%NAA	72.07±4.80	81.64	62.47	53.02±15.11
%GGA	6.44±1.01	8.46	-	18.18±5.41
%HAA	2.11±0.33	2.77	-	5.36±2.03

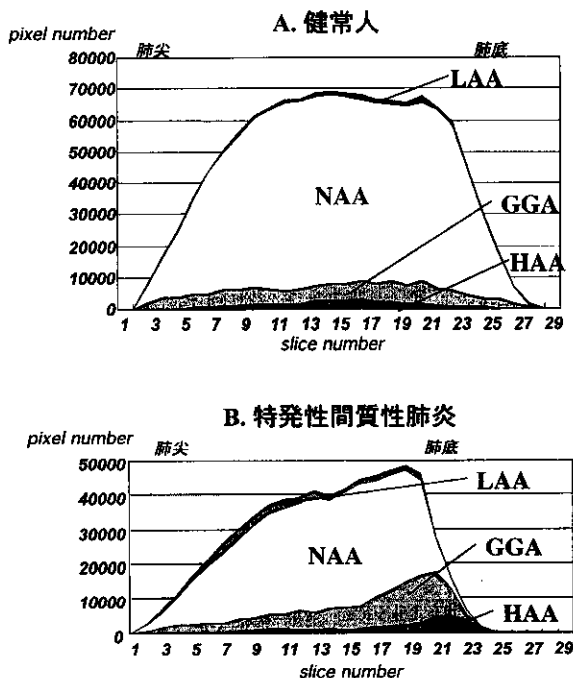


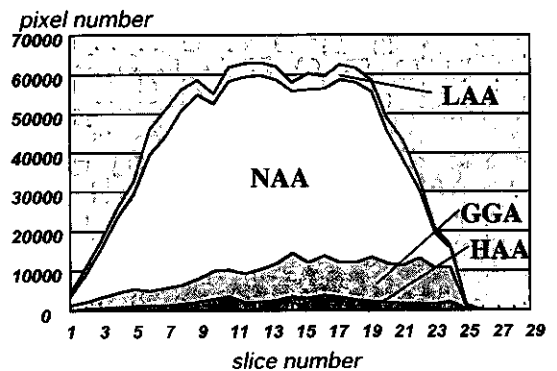
図 1 CT 値分布の代表的パターン



図 2 早期間質性肺炎の CT (代表的症例)

見られず早期の間質性肺炎が疑われた代表例の CT 画像所見を図 2 に示す。肺下部の背外側に僅かな GGA と蜂巣肺を認めるのみである。本患者の胸部 CT 値分布図 (図 3) では、これらの CT 変化がより端的に示されていた。すなわち、各 CT 値域の計測結果では、いずれの症例においても、特発性間質性肺炎患者での解析結果と同様に %LAA, %GGA, %HAA の増加がみられた。特に %GGA は、症例 1 で 15.8%, 症例 2 で 13.5% と、共に健常人の平均値 +2SD (8.46%) を越えていた。

血清マーカーについては、症例 1 で図 3 に示すように、SP-A, SP-D, KL-6 が全てカットオフ値以上の高値を呈していた。症例 2 においても、SP-A 69.6 ng/ml, SP-D 140 ng/ml, KL-6 461 U/ml と前 2 つのマーカーが陽性であった。



%LAA 7.34%	%VC 96.0
%NAA 72.20%	%TLC 101.0
%GGA 15.80%	%DLCO 66.2
%HAA 4.66%	
SP-A 60.8 ng/ml	PaO2 92.8 torr
SP-D 201 ng/ml	PaCO2 36.0 torr
KL-6 580 U/ml	

図 3 早期間質性肺炎の CT 値分布図と CT 値域別の肺容量

考 察

特発性間質性肺炎患者では、全肺容積の減少、%NAA の減少、%LAA、%GGA、%HAA の増加がみられた。全肺容積の減少にも関わらず、%LAA、%GGA、%HAA の増加がみられた点は、特発性間質性肺炎の CT 値域容積変化の特徴といえる。%GGA (淡い肺野濃度の上昇) 増加は、胞隔の浮腫肥厚、軽度の肺胞内線維化病変の増加を示唆すると考えられる。また、%LAA (肺野濃度の低下) と %HAA (濃い肺野濃度の上昇) の増加は各々蜂巢肺の気腔と壁を反映し、したがってこれらの CT 値域の増加は線維化病変の広がりを表していると考えられる。また、%HAA の増加の原因には、肺実質虚脱病変も関与していると思われる。%NAA (正常肺野の CT 値域) の減少は、全肺容積の減少と病変を反映する CT 値域 (%LAA、%GGA、%HAA) の増加ともよく合致する変化である。早期の間質性肺炎の 2 症例について CT 値解析を行ったところ、CT 画像上の目視的变化が極めて軽度であったにもかかわらず、CT 値解析では、明らかな異常値として算出した。僅か 2 例からの結果であり、現時点で結論を出せる段階にはないが、本法による CT 値解析の有用性が期待される。

最近我が国で開発され臨床応用されるに至った新規血清マーカー、SP-A²⁾、SP-D^{3,4)}、KL-6⁵⁾ は、間質性肺炎の検出に際し、いずれも高い鋭敏性と特異性を有し、かつ著明高値例は予後不良であることが示されており、いずれも特発性間質性肺炎の進展進行状況を判定する有用な検査法である^{6,7)}。今回、間質性肺炎の画像所見が軽度であっても、血清マーカーがカットオフ値以上の高値を示す症例があることが明らかとなり、今後、早期患者についても多数症例で検討を進める意義があると考えられる。

今回の検討から CT 値解析の問題点が幾つか提起された。ひとつには、%HAA だけでは蜂巢肺の気腔壁と肺実質虚脱病変 (濃い肺野濃度上昇) とを区別できない点である。前者は線維化の終末的变化であり、後者は線維化の始まりあるいは進行中の変化であり、治療反応性を推定する上で、両者を区別する分析方法の開発が必要がある。さらに詳細な分析によって鑑別が可能になるか、今後の

課題である。また、CT 値容積が正常からどの程度逸脱しているかの基準値として、今回は健常人での平均値 +2SD を使用したが、この評価方法の信憑性について、さらに検討が必要と思われる。

結 論

初年度の子備的検討では、解析ソフト (OSIRIS) を用いた CT 値解析によって、早期病変を定量化できる可能性が示唆された。また、早期の段階で既に血清マーカーが陽性を示す症例が比較的高い頻度で存在することが示唆された。次年度からは、健診システムと連携し、胸部 CT 所見でのみ異常のある患者を発見し、十分な説明と同意を得た上で、客観的 CT 値解析と血清マーカーの測定を行う予定である。

参考文献

- 1) 阿部庄作, 高橋弘毅, 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—とくに胸部 HRCT 所見との対比—. 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班. 平成 13 年度研究報告 2002, 123-128.
- 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

High Resolution Computed Tomography において蜂窩肺を示さず、 外科的肺生検にて特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia) と診断された症例の検討

榎本 紀之 千田 金吾* 須田 隆文 中村祐太郎

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: IPF/UIP) は予後不良な疾患であり, High resolution computed Tomography (HRCT) 上の蜂窩肺が特徴的とされている。また, その早期像については不明な点が多く早期 IPF の定義も確立されていない。そこで我々は, HRCT において蜂窩肺を示さず外科的肺生検にて IPF/UIP と診断された症例について, HRCT 上の蜂窩肺を示した症例と比較検討を行った。平成 7 年~平成 12 年に当院において外科的肺生検を行い IPF/UIP と診断された 11 例のうち, HRCT 上の非蜂窩肺群 (non-HC 群) は 6 例, 蜂窩肺群 (HC 群) は 5 例であった。non-HC 群では検診発見, 無症状例が多い傾向にあったが, 初診時の血液検査, 血液ガス分析, 肺機能検査, 気管支肺胞洗浄液所見においては両群間に有意差は認められなかった。また平均 38 ヶ月の観察期間において, HRCT 所見の非進行例が non-HC 群では 6 例中 4 例, HC 群では 5 例中 1 例であり, non-HC 群において非進行例が多く認められた。non-HC 群は早期 IPF 像を示唆している可能性が高く, HC 群に比しその経過は良好であると考えられた。

Clinical characteristics of histologically proved idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing on high resolution computed tomography

Noriyuki Enomoto, Kingo Chida, Takafumi Suda, Yutaro Nakamura

Second Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the disease that has poor prognosis and its high resolution computed tomography (HRCT) findings is characterized by honeycombing. It is not clear about the early stage of IPF, and its definition is not still determined. Thus, we investigated patients histologically diagnosed as IPF showing no honeycombing on high resolution computed tomography (HRCT) and compared their clinical characteristics with those of the patients having honeycombing on HRCT. The subjects included 11 patients with IPF diagnosed by surgical lung biopsy between 1995 and 2000. Six patients revealed honeycombing on HRCT (HC group), while 5 did not (non-HC group). Most patients of non-HC group showed no symptoms or abnormalities on physical examination. No difference was found in laboratory data, arterial blood gas analysis, pulmonary function tests, or bronchoalveolar lavage findings between non-HC and HC groups. During observation periods (mean= 38months), only one patient (17%) of non-HC group deteriorated, whereas four (80%) of HC-group did. These data suggest that non-HC group represents the early stage of IPF, and its clinical course is better than that of HC group.

はじめに

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis:IPF) は usual interstitial pneumonia (UIP) を病理像とする原因不明の間質性肺炎であり, 診断からの生存中央値は 2.5 ~ 3.5 年とその予後は不良である。

現時点において有効な治療法は確立されていないが, 早期 IPF における early intervention の有用性について研究が進行している。しかし早期 IPF の定義は確立されておらず, その臨床像も不明な点が多い。

米国胸部疾患学会 (ATS) と欧州呼吸器学会 (ERS) が発表した共同声明では, IPF の診断に HRCT 上の蜂窩肺が特徴的とされている¹⁾が, 初診時の HRCT にて蜂窩肺を認めず外科的肺生検によって IPF/UIP と診断される症例が散見される。本研究はこのような HRCT 上の蜂窩肺を示さない IPF 症例を早期 IPF として着目し, 蜂窩肺を示した IPF 症例との比較により, 早期 IPF の臨床像や予後を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

当院において平成 7 年から平成 12 年までに外科的肺生検を施行し IPF/UIP と診断した 58 例中 11 例を対象とした。肺組織では胸膜直下や小葉辺縁に強い病変を示す分布と不均一な病変の時相を有するいわゆる UIP pattern をもって UIP と診断した (Fig. 1)。顕微鏡的蜂窩肺の有無は問わなかった。

初診時の HRCT において蜂窩肺 (honeycomb) を認めない群 (non-HC 群) と蜂窩肺を認める群 (HC 群) の臨床像, 検査成績, 組織所見, HRCT 経過および予後について retrospective に比較検討した。HRCT 上蜂窩肺の定義は“胸膜直下に連続する壁の厚い小嚢胞性病変が濃度上昇域内に存在し, 気腫性変化や tractionbronchiolectasis と区別できるもの”とした。蜂窩肺の有無は 5 年以上の経験をもつ 11 名の呼吸器内科医により一切の臨床情報はなく HRCT のみで判定した。観察期間中に HRCT 所見の

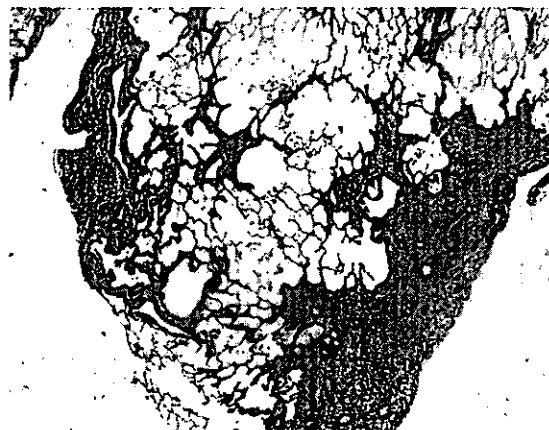


Fig. 1 Surgical lung biopsy specimen showing UIP pattern in all cases (HE stain).

不変であった症例を非進行例, 1 年以上の経過で緩徐に増悪した症例を緩徐進行例, 1 年以内に急速に増悪した症例を急速進行例として HRCT の経過を比較した。

結 果

1. 臨床像および現症 (Table. 1)

non-HC 群 6 例, HC 群 5 例であり (Fig. 2a, b), 平均観察期間はそれぞれ 40 ± 19 ヶ月, 36 ± 17 ヶ月であった。11 例全例に胸腔鏡による肺生検を施行しており, 肺生検以前にステロイドを投与した症

Table 1 Clinical characteristics

	non-HC	HC	
Number of patients (Male/Female)	5 / 1	5 / 0	N.S.
Age (years)*	59 ± 9	61 ± 5	N.S.
Duration of follow up* (months)	40 ± 19	36 ± 17	N.S.
Smoking (Current/Former)	4 / 2	3 / 2	N.S.
Brinkman Index*	747 ± 414	1082 ± 398	N.S.
Chance of detection			
medical examination	4	1	N.S.
symptoms	2	4	N.S.
Dyspnea on effort (n)	1	4	N.S.
Hugh-Jones*	1.2 ± 1.4	2.0 ± 0.7	N.S.
Dry cough (n)	1	2	N.S.
Clubbing (n)	0	1	N.S.
Fine crackles (n)	6	5	N.S.

*:Values are mean ± S.D N.S.: not significant



Fig. 2 HRCT showing infiltration and reticular shadow at peripheral area of the lung in non-HC group(a), and HRCT showing honeycomb change in HC group(b).

Table 2 Laboratory and physiological data

	non-HC (n=6)	HC (n=5)	
Laboratory data			
WBC (/ μ l)	5717 \pm 1735*	6120 \pm 986	N.S.
ESR (mm/h)	27 \pm 23	36 \pm 22	N.S.
CRP (mg/dl)	0.4 \pm 0.4	0.3 \pm 0.2	N.S.
LDH (mg/dl)	216 \pm 36	198 \pm 40	N.S.
Arterial blood gas (room air)			
PaO ₂ (Torr)	84 \pm 11	87 \pm 11	N.S.
PaCO ₂ (Torr)	40 \pm 2	41 \pm 4	N.S.
A-aDO ₂ (Torr)	15 \pm 8	11 \pm 7	N.S.
Pulmonary function test			
FVC (L)	2.86 \pm 0.77	2.91 \pm 0.87	N.S.
%FVC (%)	94 \pm 27	88 \pm 25	N.S.
FEV ₁ (L)	2.50 \pm 0.83	2.50 \pm 0.74	N.S.
FEV ₁ /FVC (%)	85 \pm 5	86 \pm 9	N.S.

*:Values are mean \pm S.D N.S.: not significant

Table 3 Findings in bronchoalveolar lavage fluid

	non-HC (n=6)	HC (n=5)	
Recovery ratio (%)	55 \pm 9*	52 \pm 17	N.S.
Total cell count (x 10 ⁶ /ml)	4.2 \pm 3.1	8.5 \pm 5.2	N.S.
Alveolar M ϕ (%)	96.4 \pm 1.0	92.7 \pm 5.4	N.S.
Lym (%)	3.2 \pm 1.2	5.5 \pm 5.6	N.S.
Neut (%)	0.2 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	N.S.
Eos (%)	0.1 \pm 0.2	0.4 \pm 0.3	N.S.
CD4/8 ratio	3.7 \pm 3.3	2.0 \pm 1.5	N.S.

*:Values are mean \pm S.D N.S.: not significant

例はなかった。non-HC 群に女性が 1 例含まれていたが、その他は全例男性であった。平均年齢に有意差は認められなかった。11 例全例に喫煙歴があり、Brinkman Index は HC 群が高値であったが有意差はなかった。発見動機は non-HC 群において検診発見無症状例が 6 例中 4 例と多く認められたのに対し、HC 群では 5 例中 4 例が症状発見であり残る検診発見の 1 例にも乾性咳嗽が認められた。有症状例はいずれも軽度の乾性咳嗽と労作時呼吸困難であったが、HC 群の 1 例にのみ Hugh-Jones 3 度の比較的強い呼吸困難が認められた。ばち指は HC 群の 1 例のみでみられた。また全例に背側の fine crackles を聴取した。

2. 検査成績および気管支肺胞洗浄液 (BALF) 所見
初診時の検査成績 (Table. 2) では両群において血沈の軽度亢進を認めたが有意差はみられなかった。血清 CRP および LDH はいずれの群も正常範囲内であった。KL-6 は測定されていない症例が多いため比較できなかった。動脈血酸素分圧および FVC は良好な症例が多かった。

BALF 所見 (Table. 3) は両群共に総細胞数の上昇を認め HC 群において高値であったが有意差はみられなかった。好中球・リンパ球・好酸球分画はいずれも正常範囲内であった。CD4/8 比は non-HC 群において高値であったが有意差はみられなかった。またスリガラス影や索状影など蜂窩肺以外の HRCT 所見にも両群間に明らかな差はみられなかった。

以上の結果から初診時の検査成績、BALF 所見および蜂窩肺以外の HRCT 所見では non-HC 群、HC 群に明らかな差は認められなかった。

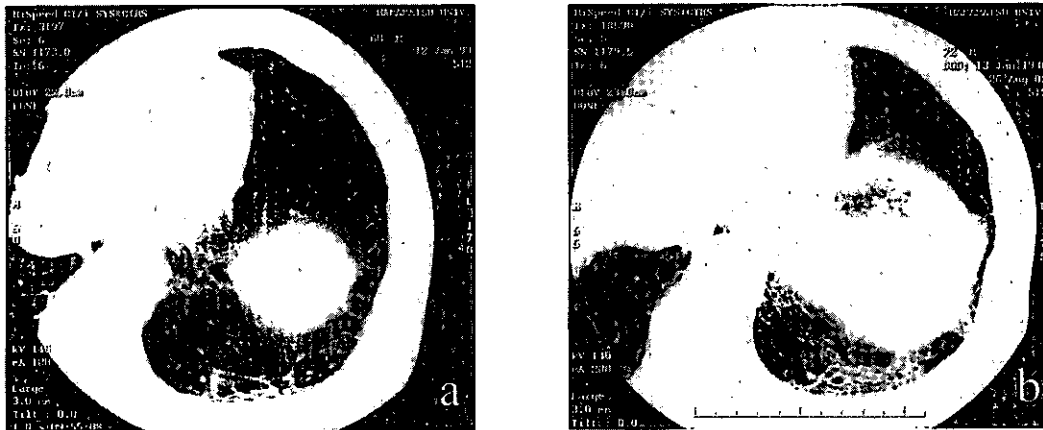
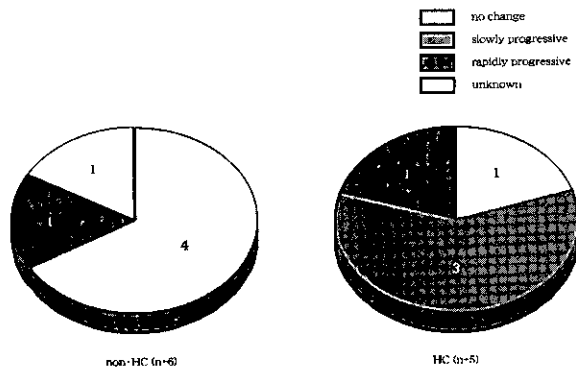


Fig. 4 (a)HRCT at first visit showing no honeycomb change, (b)after 43 months, honeycomb change appeared.

Fig. 3 Sequential changes of HRCT findings in non-HC and HC groups.



3. 組織所見

胞隔における cellularity と fibrosis および fibroblastic foci, 肺胞腔内における cellularity と granulation tissue をそれぞれ評価したが両群間に差は認められなかった。また進行例と非進行例, current smoker と former smoker にも一定の傾向はみられなかった。non-HC 群の 6 例中 3 例に顕微鏡的蜂窩肺を認めた。

4. HRCT 経過 (Fig. 3)

非進行例は non-HC 群では 6 例中 4 例と多くを占めていたのに対し HC 群では 5 例中 1 例のみであった。緩徐進行例は non-HC 群では 1 例のみであり経過中に蜂窩肺が出現した (Fig. 4a, b)。これに対し HC 群では緩徐進行例が 5 例中 3 例と多くを占めていた。急速進行例は non-HC 群には認められなかったが, HC 群では 1 例が急速に悪化し呼吸不全により死亡した。経過中にステロイド投与を行ったのは急速進行例の 1 例のみであった。以上のように HRCT 所見でみると, non-HC 群は HC 群に比し進行が緩徐な症例が多く経過が良好であった。

考 案

IPF は予後不良の間質性肺炎であり, 治療適応の判定や予後を推測するにあたって他の組織像を有する間質性肺炎との鑑別が重要となる。IPF の特徴的な画像所見としては, HRCT における両側下葉・末梢肺野優位の網状陰影, スリガラス様陰影と並び蜂窩肺が挙げられている¹⁾。このため HRCT にて明らかな蜂窩肺を示さない間質性肺炎症例は ATS/ERS の臨床的診断基準において IPF と診断するのは困難であり外科的肺生検による確定診断が必要となる。実際, HRCT 上典型的な蜂窩肺を示さず, 肺生検により初めて IPF/UIP と診断される症例が散見される。

画像所見における蜂窩肺については肺線維症の終末期像を示す所見であるという認識は明瞭に示されている^{2,3)} が consensus の得られた明確な定義は存在しない。そこで我々は HRCT 上の蜂窩肺を“胸膜直下に連続する壁の厚い小嚢胞性病変が濃度上昇域内に存在し, 気腫性変化や traction bronchiolectasis と区別できるもの”と定義し, 外科的肺生検にて診断した IPF 症例を対象として蜂窩肺の有無を検討した。

自験の IPF 11 例中 6 例では HRCT 上蜂窩肺を認めなかった。野間ら⁴⁾は外科的肺生検を施行した間質性肺炎症例の HRCT 所見と組織所見を比較している。この中で 23 例中 5 例に HRCT 上の蜂窩肺を認め, これらの症例には全例に肺組織においても蜂窩肺を認めており HRCT 診断の正確性を示した。同時に顕微鏡的蜂窩肺を示した 15 例中 10 例は HRCT による蜂窩肺の判定は困難であり, HRCT 上の描出

の限界は直径2mmと結論している。IPFに限定しても、Akiraら⁵⁾はIPF症例29例中5例にはHRCT上の蜂窩肺を認めなかったと報告している。我々の検討においてもnon-HC群6例中3例に顕微鏡的蜂窩肺を認めておりHRCTの描出の限界を示していると考えられた。

早期IPFの定義は不明確であり、その臨床像も明らかではない。蜂窩肺はIPFの特徴的な画像および組織所見であるが、肺線維症の終末期像を示す所見でもあるため当然蜂窩肺の認められない早期IPF症例も存在すると考えられる。今回我々は、HRCT上蜂窩肺を示さないnon-HC群を早期IPFと考え、その臨床像や予後を明らかにするために完成された蜂窩肺を伴うHC群と比較を行った。今回の検討において、検査成績ではnon-HC群とHC群の間に違いは認められなかった。しかし検診発見・無症状例がnon-HC群で多くみられたことから、中高齢者における検診の励行が早期IPFの発見に繋がる有用な手段であると考えられた。また早期IPF症例においても全例でfine cracklesを聴取したことから、聴診所見で異常を認めた症例には積極的にHRCTを施行すべきであると考えられた。

HRCTの経過ではHC群に比しnon-HC群において非進行例が多く、また急速進行例は認められなかった。Kingら⁶⁾は238例のIPF症例を対象に、その予後に影響する因子を検討しCRP scoring systemとして提唱しているが、non-HC群とHC群にこれら諸因子の明らかな相違は認められなかった。non-HC群では1例のみが緩徐進行を示したが、この症例は軽度の乾性咳嗽による症状発見例であった。またHC群の急速進行例は初診時の労作時呼吸困難がその他の症例に比し強く認められた。以上より初診時の呼吸器症状が強い症例において予後不良である可能性が示唆された。

組織所見と予後との関連についてKingら⁷⁾は外科的肺生検を施行した87例のIPF症例の検討を行い、fibroblastic fociの多い症例は予後不良であり、current smokerにおいてfibroblastic fociが少なく予後が良好であると報告している。今回の検討では、non-HC群とHC群およびcurrent smokerとformer smokerの間に明らかな組織所見の差は認められず、またfibroblastic fociにおいても同様であった。

平均40ヶ月の観察期間においてnon-HC群の経

過はHC群に比し良好であったが、non-HC群が加速度的に増悪しHC群とほぼ同様の経過をたどるか否かについては今後の追跡調査が必要である。

有効な治療法が確立されておらず予後不良であるIPFの早期像を明らかにし、また早期診断を目指すことにより、今後開発されるであろう有効な治療法による早期治療に繋がることが期待される。

参考文献

- 1) American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) W. Richard Webb, MD, Nestor L. Muller, M. D., Ph. D, David P. Naidich, M. D. : High-Resolution CT of the Lung. Third Edition: 86-94.
- 3) Fraser RG *et al*: Glossary. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Third Edition 1988: 21.
- 4) 野間恵之, 久保 武, 黒田康正, 他: HRCTにおける蜂窩肺の定義と顕微鏡的蜂窩肺. *臨床放射線* 1999; 44: 73-77.
- 5) Masanori Akira, M. D., Mitsunori Sakatani, Einosuke Ueda, M. D. : Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Progression of Honeycombing at Thin-Section CT. *Radiology* 1993; 189: 687-691.
- 6) Talmadge E. King, JR, Janet A. Tooze, Marvin I. Schwarz, *et al*: Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 7) Talmadge E. King, JR, Marvin I. Schwarz, Kevin Brown, *et al*: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025-1032.

特発性肺線維症患者における術後急性増悪の 臨床病理組織学的検討

榎本 達治 功刀しのぶ 川本 雅司 吾妻安良太*
福田 悠* 平松久弥子 臼杵 二郎 岡田 大輔
小泉 潔 工藤 翔二

特発性肺線維症患者の術後急性増悪の防止を目的に、

- (1) 特発性肺線維症合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討
- (2) 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討を行った。

特発性肺線維症合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討では、増悪例、非増悪例の術前因子、術中因子の比較で、術後増悪の危険因子となる因子を見出せなかった。切除標本では、増悪例で線維芽細胞巣が著明であった。胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討では、増悪例では末梢血白血球数、血清 KL-6 が高く、動脈血酸素分圧、肺活量、1 秒量が低い傾向がみられた。また、術中 100% 酸素吸入時間が長く、術後胸腔ドレーン抜去が困難な症例、病理所見で線維芽細胞巣が多く、細胞浸潤の強い症例で増悪が生じた。今後、このような危険因子の克服を視野に入れた再検討が必要と考えられる。

Clinicopathological Analysis of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis which Became Acute Exacerbated after Thoracic Surgery

Tatsuji Enomoto, Shinobu Kunugi, Masashi Kawamoto, Arata Azuma
Yuh Fukuda, Kumiko Hiramatsu, Jiro Usuki, Daisuke Okada
Kiyoshi Koizumi, Shoji Kudoh

Nippon Medical School

To predict the risk factor of postoperative acute exacerbation, we performed two studies; “Clinicopathological consideration of postoperative acute exacerbation in patients with idiopathic interstitial pneumonia combined with lung cancer” and “Clinicopathological analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis which became acute exacerbated after video-assisted thoracoscopic surgical lung biopsy.” Exacerbation cases after VATS lung biopsy had higher peripheral white blood cell counts and KL-6, lower PaO₂, VC and FEV1 and a longer inhalation of FiO₂=1.0 during VATS, and needed a longer period of chest drainage after VATS. Both studies showed that abundant inflammatory cell infiltration and fibroblastic foci were observed in the exacerbation cases.

はじめに

特発性肺線維症患者は、高率に発生する肺癌の治療として、また、確定診断、治療方針決定の目的で、外科的処置を余儀なくされることがしばしばある。しかし、特発性肺線維症患者の術後急性増悪は重篤でその予後は不良である。そこで、今回私たちは、特発性肺線維症患者における肺癌手術および外科的生検の安全性、危険因子を臨床病理学的に検討し、適応基準と検討をすることを目的に、特発性肺線維症合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討と胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討を行った。

<特発性間質性肺炎合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理組織学的検討¹⁾>

対象と方法

1998年4月から2001年8月の間に、日本医科大学第2外科で施行された原発性肺癌手術症例224例中、切除標本から病理組織学的にUIP (usual interstitial pneumonia) パターンと診断された9例(4%)を対象とした。なるべく癌病巣から離れた部位でUIPパターンと診断した。また、術前の胸部X-pおよびCTならびに臨床学的背景を再度、確認し、IIPの診断基準(第3次改定案)に照らし合わせた結果、9例すべて臨床学的にもIIPとして矛盾しなかった。治療に関連したIIPの急性増悪の判定基準は、特発性間質性肺炎の急性増悪の定義を参考にした。つまり、肺癌手術終了時より1ヵ月以

内の経過で、1. 呼吸困難の増強、2. 聴診上、crackle音の聴取範囲の拡大、3. 胸部X-p上、間質性陰影の増強、4. 同条件下でのPaO₂ 10mmHg以上の低下、5. 血清LDH活性の上昇の内、1-3の全項目と4、5の少なくとも一方を満たす場合とした。臨床検査所見は肺癌手術直前に測定した値を用い、IIPの活動性の指標としてCRP、WBC、LDHについて、肺の線維化の進行度の指標として%VCとPaO₂について検討した。また、術中の侵襲の指標として術中出血量、手術時間、術後CPKの最大値についても検討した。増悪群と非増悪群間の比較検定にはunpaired-t検定を行い、危険率5%未満で統計学的有意差ありとした。さらに病理組織学的には、切除標本よりなるべく癌病巣から離れた切片を選んで早期線維化巣、扁平上皮化生、マロリー小体、間質炎症細胞浸潤、平滑筋細胞増生、肺胞の細気管支化の程度を観察した。早期線維化巣に関してはH.E染色だけでなく、EMG(elastica mason goldner)染色とAl-PAS (alcian blue-PAS)染色を併用し、1cm²あたりの平均個数を測定し、評価した。

結 果

Table1に患者の背景因子を示す。UIPパターンを呈した症例9例の内訳は、平均年齢66.9歳(58~77歳)、男/女=8/1。喫煙は男性例8例すべてに認められ、女性例1例は非喫煙者であった。喫煙指数は平均932(0~3000)と重喫煙者が多く認められた。術前のPS(performance status)はPSO/PS1=4/5。原発性肺癌の組織型は扁平上皮癌5例、腺

Table1 Patient characteristics

Case	Sex	Age(y/o)	PS	Smoking	Brinkman index	Operation	Histology	Stage
1	F	74	0	(-)	0	RUL+ND2a(VATS)	Ad	I A
2	M	72	0	(+)	1100	RLL+ND2a(VATS)	Sq	II B
3	M	77	1	(+)	1800	RLL+ND2a(VATS)	Sq	II B
4	M	74	1	(+)	2040	LUL+ND2a(VATS)	Ad	III A
5	M	72	1	(+)	2000	RLL+ND2a(VATS)	Sq+LCC	I B
6	M	63	1	(+)	2000	RLL+ND2a(VATS)	Sq	I B
7	M	65	1	(+)	3000	LLL+ND2a(VATS)	Sq	I B
8	M	59	0	(+)	1000	RLL+ND2a	Sq	I A
9	M	74	0	(+)	420	RLL+ND2a(VATS)	NSCLC with NE diff.	II A

Case 8 and 9 showed the acute exacerbation.

F, female; M, male; PS, performance status; RUL, right upper lobectomy; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery; RLL, right lower lobectomy; LUL, left upper lobectomy; LLL, left lower lobectomy; Ad, adenocarcinoma; Sq, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; NE diff., neuroendocrine differentiation.

日本医科大学第四内科、第一病理、第二外科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

癌2例, 二重癌(扁平上皮癌+大細胞癌)1例, 神経内分泌分化を伴う非小細胞癌1例で扁平上皮癌が最も多く, すべて末梢発生でいずれもIIP部位およびその部位に近接して存在していた。肺癌手術は葉切以上で, 内, VATS (video-assisted thoracoscopic surgery)が8例あった。また, 9例中7例が下葉切除であった。病理病期はI A/I B/II B/III A = 2/3/2/2であった。予防ステロイド投与は2例のみ(症例1, 9)であった。また, 術後の肺合併症は肺萎2例, 低酸素血症1例認められた。IIPの術後急性増悪を認めたのは9症例中, 2例(22%)で, それぞれ第7病目, 第9病目に発症した。第7病目に発症した症例(症例8)は, ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g, 2日間)にて軽快し, その後, 経過順調にて退院し, 生存中である。発症例1例(症例9)のみ1年前からIIPとして当院にて経過観察されていた。画像上, 僅かに両下肺野に線状・粒状影を認め, 右S10胸膜直下に径30mm大の結節影を認めた。術前・術中・術直後にメチルプレドニゾン500mg使用していたが, 第9病目後に急性増悪した。増悪後, ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g, 3日間)エリスロマイシン, ウリナスタチンを使用した。著明な効果は得られず, その後も症状は遷延し, 治療に難渋したが, 現在軽快し生存中である。

増悪群の術前CRP, LDH, WBC, PaO₂, %VCおよび術中出血量, 手術時間, 術後CPK最大値(平均±標準偏差)は, それぞれ0.25±0.21mg/dl, 6600.0±848.5/mm³, 412.0±45.21U/l, 85.0±12.7mmHg, 92.5±3.54%, 361.5±195.9ml, 289.0±93.3分, 842.5±350.0IU/dlであった。いずれの因子においても増悪群, 非増悪群で統計学的有意差は認められなかった(Table2)。

Table3に病理組織学的所見の比較を示す。早期線維化巣はすべて既存の肺胞腔内に観察され, 壁在型であった。症例1, 6, 8, 9の4症例に豊富な早期線維化巣を認めた。その50%の症例(症例8, 9)に急性増悪を認めた。扁平上皮化生はいずれにも認められ, 内, 2例は中等度に観察された。また, マロリー小体は3例に観察された。しかし, 早期

Table2 Clinical and operative risk factors of acute exacerbation of IIP

Clinical data	Acute exacerbation of IIP		
	(+)		(-)
	Case 8	Case 9	n = 7
CRP (mg/dl)	0.4	0.1	0.14 ± 0.38
LDH (IU/l)	444	380	369.0 ± 50.0
WBC (/mm ³)	6000	7200	6328.6 ± 951.7
PaO ₂ (mmHg)	93.5	76.2	77.9 ± 13.7
%VC (%)	89.5	95.1	94.4 ± 14.6
Blood loss (ml)	223	500	499.6 ± 325.3
Operation time (min)	223	355	278.9 ± 46.3
Postoperative max CPK (IU/dl)	595	1090	1146.4 ± 652.8

Table3 Pathological features

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fibroblastic foci, mean/cm ²	19	7	2	0.7	1.5	15.3	0.8	12.7	12.3
Squamous metaplasia	(+)	(++)	(+)	(+)	(+)	(++)	(+)	(+)	(+)
Mallory body	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Interstitial inflammation	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(++)	(+)	(+)
Smooth muscle cell hyperplasia	(+)	(++)	(++)	(++)	(+++)	(++)	(+++)	(-)	(++)
Bronchiolization	(++)	(++)	(++)	(++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(++)

Case 8 and 9 showed the acute exacerbation.

(-), absent; (+), slight change; (++) , moderate change; (+++) , severe change.

線維化巣所見以外の病理組織学的因子に急性増悪に関連した要素は認められなかった。

<胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討²⁾>

対象と方法

1997年1月から2001年12月までの5年間に当院で施行されたVATS下肺生検でUIPの所見を得て, 特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)と診断した9例を対象とし, 診療録および病理標本をretrospectiveに検討した。調査項目は, 術前評価として, 年齢, 性別, 喫煙歴, 術前末梢血白血球数, 血清CRP, LDH, KL-6, Surfactant protein (SP)-D, SP-A, 総蛋白, 総コレステロール, および術前, 動脈血血液ガス分析, 肺機能(スパイロメータ)とした。術中術後管理としては, 手術時間, 麻酔時間, 麻酔の種類, 出血量, 輸液バランス, 100%酸素吸入時間, 最大気道内圧, 片肺換気時間, 胸腔ドレナージ期間とした。病理所見としては, 標本内に認められるMallory bodyの数, 1cm²あたりのfibroblastic fociの平均個数, リンパ球, 好中球の浸潤の程度とした。

これらの結果を術後増悪した例と増悪しなかった例に分け比較検討した。統計学的検索には, Mann-WhitneyのU検定またはカイ2乗検定を用いた。