

Table 1 非造血幹細胞移植の背景

慢性関節リウマチ	1例
成人 Still 病	1例
腎移植	1例
Paraneoplastic pemphigus	1例
癌肺	1例
アトピー性皮膚炎	1例
慢性過敏性肺炎	1例
気管支喘息	1例
基礎疾患なし	2例

Table 2 肺機能検査

VC	2.3 + 1.1 L (mean + SD)
%VC	62 + 22 % (mean + SD)
FEV _{1.0}	1.24 + 0.7 L (mean + SD)
%FEV _{1.0}	54 + 24 % (mean + SD)
V ₅₀	1.3 + 1.9 L/sec
V ₂₅	0.6 + 1.0 L/sec
PaO ₂	68 + 9 mmHg
PaCO ₂	44 + 9 mmHg

Figure 2 肺機能検査 (VC, %VC)

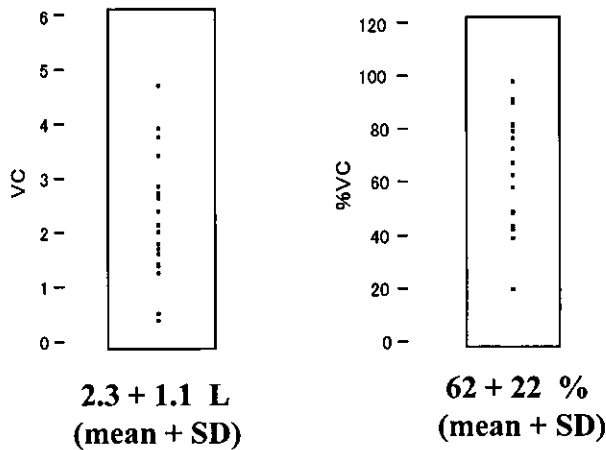


Figure 3 肺機能検査 (FEV_{1.0}, %FEV_{1.0})

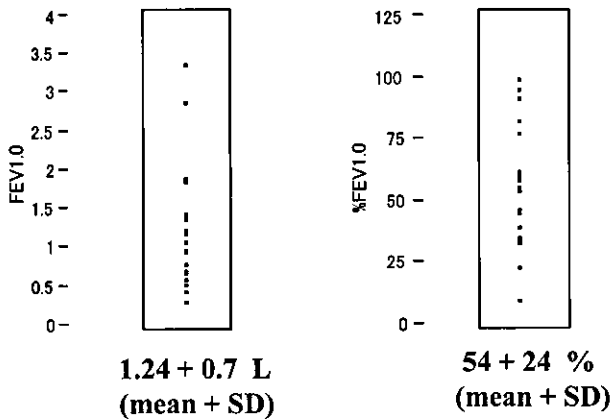
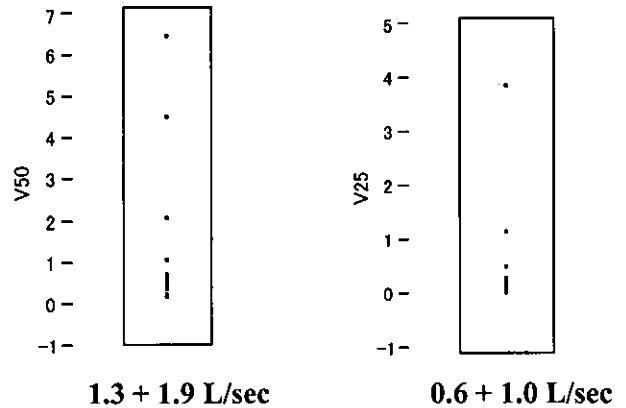


Figure 4 肺機能検査 (V₅₀, V₂₅)



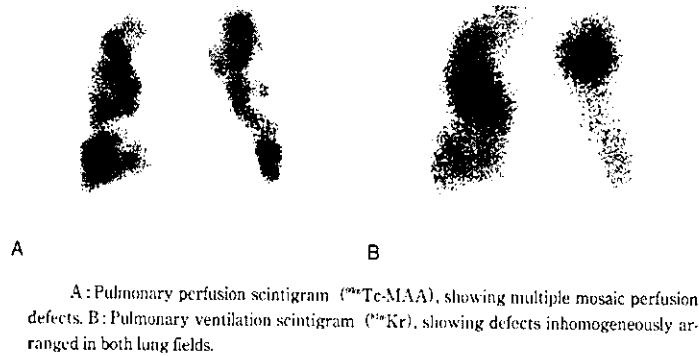
正常と報告され、過膨張の症例をあわせると 10 例 (43%) が胸部レントゲン写真による変化が乏しいことが示唆された。胸部 CT においても 4 例 (17%) が正常と報告されている。

- (6) 換気・血流シンチ検査において、血流シンチが実施された 11 例中 10 例に異常所見が認められた。また、同時に換気シンチが実施された 7 例中 6 例に換気/血流の異常ありと報告された (Figure 5; 登録された症例のなかの 1 例)。
- (7) 予後に関する検討では、23 例のうち 15 例が死亡、8 例が生存していた。全症例の中間生存期間は 575 日であり、移植群 436 日、非移植群 1,460 日と移植群の予後が不良であった (Figure 6-7)。
- (8) 移植群について、造血幹細胞移植後から BO 発症までの平均期間は 580 日であり、中央値 300 日 (34-3,650) であった。

考案・結論

前回の BO の全国調査により、300 例弱の症例が集積され、そのうち 37% の症例は病理診断に基づく確定診断例であったが、67% の症例は臨床診断であった。これらの一次調査に基づいて二次調査が実施され、44 例の詳細な臨床情報を得た。今回は、44 例の中で BO と病理診断された 23 例について解析を実施した。性別で比較すると、男性が女性の 2 倍という結果であったが、これまでに BO に関する性差に関するレポートはなく、さらなる症例集積による解析が必要である。

Figure 5 換気・血流シンチグラム



菊池, 小山 et al. 日本呼吸器学会雑誌 Vol 42, No. 11 Nov. /2004

Figure 6 CBO 診断後の生存曲線 (23例)

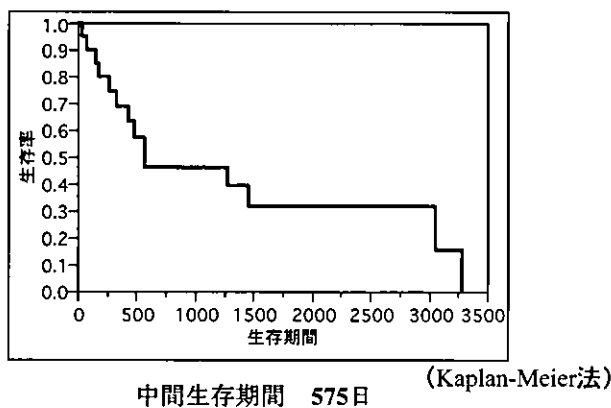
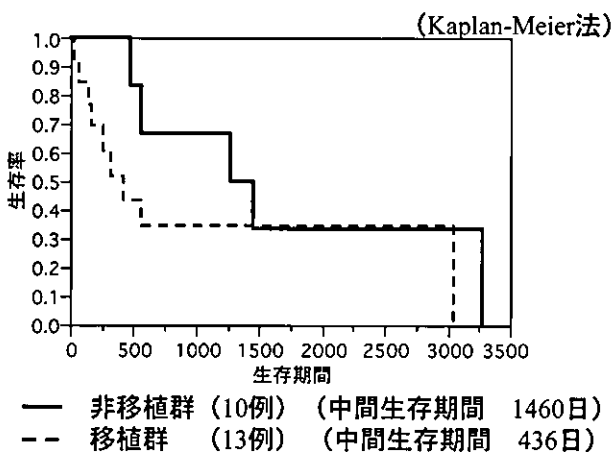


Figure 7 CBO 診断後の生存曲線 (層別化)



年齢の中間値は28歳であるが、移植群の平均が27歳、非移植群の平均が34歳と非移植群に高い。移植群については、基礎疾患となる疾患の特徴から平均年齢は若いことは理解できるが、非移植群についても比較的発症年齢が若いと思われる。しかし、高齢者におい

て慢性に経過する場合には COPD との鑑別が困難であり、診断がされていないことも推測されるため、本疾患の特徴であるかどうかは今後の検討が必要である。

今回の調査において、移植症例以外の BO が 10 例報告された。そのうち 2 例が明らかな基礎疾患を有さない特発性症例であった。特発性閉塞性細気管支炎はほとんど報告例がなく、この点からも興味を持たれるところである。しかし、多くの症例はアレルギー疾患や自己免疫疾患を背景に有していたことから、BO の発症メカニズムに免疫学的機序が関与することは、非移植群でも同様に予測される。

BO は進行性の呼吸困難を主症状とし、肺機能検査では閉塞性障害を示し 1 秒量の低下と末梢気道障害を示すが、病初期には胸部 X 線写真や CT において所見が乏しいとされる。今回の集積症例に関する肺機能・レントゲンの検討からも、これらの報告を裏付けるものであった。また、血流シンチが実施された 11 例中 10 例に異常所見が認められ、同時に換気シンチが実施された 7 例中 6 例に換気/血流の異常あることから、補助診断としての役割が示唆された。病変が patchy に存在するため、CT においても病変の広がりを見ることが困難であることを考えると、換気血流シンチは有力な手段となりうる可能性がある。また、胸腔鏡下肺生検における生検部位の決定に参考となることが推測された。

これまでに移植群、非移植群を問わず我が国における BO の予後に関する検討は報告がない。今回、23 例の確定診断例についてその予後の検討を行うことができた。造血幹細胞移植後から BO 発症までの平均期

間は580日であり、中央値300日であった。これまでの欧米の報告では、造血幹細胞移植後からBOと診断されるまでの中央値は8ヶ月と報告されていることから、我が国においてもほぼ同様の結果であることが示された。また、生存期間においては、非移植群が移植群と比較して明らかに長く、中間生存期間は4年と慢性の経過をたどることが示された。移植群により特徴的であるが、早い時期に急速に進行する症例とゆっくり慢性経過をとる症例があることが生存曲線から知ることができる。移植医療の増加に伴い、国外におけるBOに関する病態研究は進められてきているが、国内ではまだ集約的な研究は報告されていない。一方、移植以外の背景でのBOに関するまとまった報告やその予後に関する報告は、国外にも報告がない。この点からも、本研究班の成果は極めて重要な意味を持つものと考えられる。

今回のBOに関する全国調査研究により、移植に関連するBO以外の症例が少なからず存在すること、その中間生存期間は移植群より長く4年であることが示された。今回の二次調査では、一次アンケートから期待された症例数の15%のみの回答であり、必ずしも満足のできる症例集積ができたわけではない。一次アンケートによると、まだ80例近くの確定診断例が存在すると考えられるため、症例収集を続ける必要がある。

まとめ

23例の閉塞性細気管支炎確定診断症例について解析し、我が国における閉塞性細気管支炎の臨床病態を明らかにした。また、移植群と非移植群の予後の違いについても明らかとなった。今後、症例検討などを通じて、詳細なデータの蓄積、病理組織の集積が望まれ

る。また、1次アンケートで返事を得た施設からの2次調査報告率が低く、密な連絡によりさらに症例を集積する必要がある。

参考文献

- 1) Palmas A, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogenic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 100: 680-687, 1998.
- 2) Hasegawa Y, et al. Perfusion and ventilation isotope lung scans in constrictive bronchiolitis obliterans: a series of three cases. *Respiration* 69: 550-555, 2002.
- 3) Cooper JD, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant* 12: 713-716, 1993.
- 4) Estenne M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 21: 297-310, 2002.
- 5) Hasegawa Y, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. *Eur Respir J* 13: 934-937, 1999.
- 6) 長谷川好規. 造血幹細胞移植後の呼吸器合併症. In: 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博・編, 呼吸器疾患最新の治療 2004-2006. 東京: 南江堂; 2004. p. 332.
- 7) 長谷川好規. 閉塞性細気管支炎の現状と課題. *日本胸部臨床*. 63: 930-935, 2004.
- 8) 菊池美里, et al. Constrictive Bronchiolitis の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 42: 951-955, 2004.

画像を中心とした間質性肺炎の疫学調査に関する研究

上甲 剛*

4半世紀前、新潟県における検診写真を基に算出した特発性間質性肺炎（特発性肺線維症）の罹患率は人口十万人に3～5名で、一方米国においては胸部X線写真による疫学調査で対人口十万人に30～40名と、日本の約10倍の数が報告されている。近年肺癌のCT検診が、マルチスライスCTを用いて行われるようになり、背景の肺野の微細な病変の検出も可能となっている。そこで、2003年4月より2004年3月に小諸厚生病院にてCT検診を施行された1,112例（男性772例、女性340例）に対して間質性肺炎の合併の有無を検討し、男女比、人口比率、喫煙歴を統計学的にmatchさせ対10万人あたりの有病率を検出した。両側肺底に対称に間質性変化を認めるものは74例（6.7%）に見られそのうち、NSIP疑い例は6例、UIP疑い例は8例、DIP疑い例は2例、分類不能例は56例であった。調整有病率は、10万人あたりUIPは男性370人女性201人、両側肺底に対称に間質性変化を認めるもの男性2,131人女性2,851人であった。

Cohort study CT for idiopathic interstitial pneumonias by using lung cancer screening

Takeshi Johkoh, M.D., Ph.D.

By using multidetector-row CT (MDCT), whole lung thin-section CT with less than 2-mm slice thickness is obtained within one breath-hold. Even if low dose scan is used, faint abnormalities can be depicted due to compensation by multiple detectors. The objective of this study is two-fold: The first one is to survey the frequency of both idiopathic interstitial pneumonias and the second one is to detect early findings of idiopathic interstitial pneumonia. The frequency of idiopathic interstitial pneumonias were 2,597 per 100,000 people.

目 的

近年、高齢化に伴い肺の慢性炎症病態である肺線維症は増加傾向にある。しかしながら、日本での特発性間質性肺炎の罹患率は約 40 年前、新潟県で検診写真を用いた調査より人口 10 万人あたり 3~5 人¹⁾、米国では約 10 年前 New Mexico 州の町での胸部単純 X 線写真を用いた調査で高齢者ほど高度な罹患率となり、平均しても 10 万人あたり 30~40 人とされている。これらは検診の間接写真や胸部単純 X 線写真といった検出力の低いものを基に算出された数字であり、その後適切な調査施行がないまま現在も使用されているという状況のためである。一方原因不明の間質性肺炎の診断に関しては 2002 年国際的多分野合意²⁾ が示され、CT 画像所見が診断上重要と位置づけられ、ことに高分解能 CT (high-resolution CT: HRCT) が重視されるようになった。

また、現在大多数の施設で検診に用いられているシングルスライス CT では描出不可能な微細病変を、1 回息止め下で全肺を 2.5 mm 以下でスキャンするマルチスライス CT ならば低線量での検査で検出できる。したがって、マルチスライス CT を用いたデータを用いることにより微細病変を含めた正確な有病率が推定できると考えられる。本研究により、特発性間質性肺炎の有病率を同定し、ひいては公的医療費の規模を想定でき、さらに特発性間質性肺炎に対する治療薬の市場規模が推定できると期待される。

対象・方法

1-1. 対象症例、撮影条件

平成 15 年 4 月から平成 16 年 3 月までに小諸厚生総合病院 (長野県小諸市) にてマルチスライス CT を用いた肺癌検診を受診した 1,112 症例 (男性 772 症例、女性 340 症例、年齢 24~83 歳、平均年齢 56.9 歳) とした。内訳の詳細を Fig. 1, Fig. 2 に示す。撮影条件は、2.5 mm 厚、2.5 mm 間隔、pitch 8、8 mA/s、120 kV、standard algorithm、W.L-700、W.W. 1200 である。

1-2. CT 画像の読影

胸部放射線診断医 2 名が独立して、推定される病理

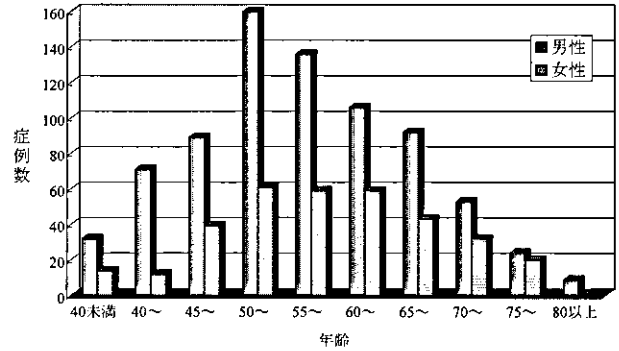


Fig. 1 対象集団の年齢分布

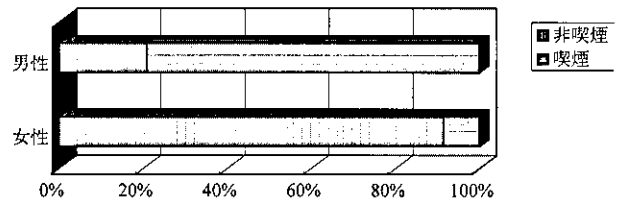


Fig. 2 対象集団の喫煙状況

診断 (UIP, NSIP, etc), すりガラス状影, 均等影, 線状・索状影, 網状影, 蜂巣肺, 牽引性気管支拡張の有無, 間質性肺病変の広がりや評価項目としてモニター上で読影を行った。

1-3. バイアス除去

対象集団の分布は様々な要因によってランダムサンプリングによるものから離れており、その対象集団での調査結果をそのまま一般化することはできない。そこで、適切な標準集団を定め標準集団での数値に直す必要がある。そのとき用いる手法として直接法³⁾がある。

1-3-1. 直接法

最初に標準となる分布を定める。その標準分布を基に調整された有病率、調整有病率は次式で表される。通常、有病率は 1,000 人や 10 万人あたりに換算して示される。

$$\text{調整有病率} = \frac{\sum (\text{標準階級別人口} \times \text{対象階級別有病率})}{\text{標準総人口}} \times 10 \text{ 万}$$

1-3-2. 直接法の研究応用

肺疾患の発病、診断に大きく影響する因子として年齢、性別、喫煙歴、職業歴、結核有病歴の 5 つがある。年齢、性別は肺に限らず多くの疾患で発生頻度に影響し、喫煙歴も肺疾患に影響する因子として一般的に知られている。また、鉱山での作業など粉塵を多く吸入

する可能性のある職業は間質性肺炎になるリスクが高い。結核有病率については、結核にかかった場合、肺繊維化がおき間質性肺炎の画像所見との区別が困難になるため正確な診断ができない可能性がある。本研究では、対象集団の職業歴が一般と差がなく粉塵の吸入歴も著しく高くないこと、調査地域、長野県の結核有病率が日本一低いという事から、この2つの因子の調整は行わず、年齢、性別、喫煙歴の3因子のみの調整を行った。

年齢・性別の標準分布を昭和60年モデル人口とした。喫煙率の標準分布は、調査期間である平成15年度の喫煙率が出ていないため平成14年度の喫煙率とした³⁾。

年齢の調整は、40歳から79歳を5歳ごとの階級に分け対象階級別有病率を出し調整した。性別は男女別に40歳から79歳を5歳ごとの階級に分け標準分布と調整し、その結果を合わせた。喫煙歴は40歳から79歳を10歳ごとの階級に分けそれぞれ喫煙群、非喫煙群を調整し結果を合わせた。

1-4. 各因子の重み付け

疾患に各因子が影響しているか、影響しているならばどれだけ影響しているのかを計算し重み付けするために、ロジスティック回帰分析⁴⁾⁵⁾を行った。

1-4-1. ロジスティック回帰分析⁶⁾

興味のある応答が連続値でなく二値の場合がある。二値のみを可能とする変数の例としては、疾患の状態(疾患の有無)や術後の生存(患者の生死)がある。一般に値1は成功あるいは最も興味のある結果を表し、0は失敗を表す。二値確率変数 Y の平均は p で表され、値1をとる回数の割合である。すなわち、

$$p = P(Y=1) \\ = P(\text{“成功”})$$

である。説明変数の種々の値に対する二値の応答確率 p の推定を可能にするためにロジスティック回帰分析がある。

$$p = \frac{e^{\alpha + \beta x}}{1 + e^{\alpha + \beta x}}$$

右辺はロジスティック関数と呼ばれ、負の値や1より大きな値をとらない。したがって、 p の推定値を要求される範囲に限定することができる。成功が上式の確率 p で起こるとき、そのオッズは

$$\frac{p}{1-p} = e^{\alpha + \beta x}$$

となる。この式の両辺の自然対数をとると、

$$\ln\left[\frac{p}{1-p}\right] = \alpha + \beta x$$

となる。この形のモデルを当てはめる手法がロジスティック回帰である。

1-4-2. ロジスティック回帰分析の研究応用

本研究では、疾患に対する年齢、性別、喫煙歴の影響の大きさを求めるためにロジスティック回帰分析を使用した。従属変数は疾患の有無(無し:0, 有り:1)、独立変数を年齢、性別(女性:0, 男性:1)、喫煙歴(非喫煙:0, 喫煙:1)とし、解析ソフト SPSS 12.0J for Windows (SPSS 株式会社)にて解析を行った⁷⁾。

結 果

1-1. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析で求めた各因子のオッズ比と有意確率を Table 1~5 に示す。

1-2. 有病率

求めたオッズ比で重み付けし、各疾患の10万人当りの有病率を算出した。その結果を Table 6 に示す。また、本研究では、有意確率が大きく疾患に影響しない

Table 1 特発性間質性肺炎の年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

間質性肺炎	オッズ比	有意確率
年齢	1.102	0.000
性別	1.169	0.661
喫煙	0.948	0.878

Table 2 UIPの年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

UIP	オッズ比	有意確率
年齢	1.227	0.000
性別	0.640	0.693
喫煙	1.391	0.744

Table 3 NSIPの年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

NSIP	オッズ比	有意確率
年齢	1.030	0.501
性別	0.850	0.885
喫煙	0.735	0.771

Table 4 unclassified の年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

unclassified	オッズ比	有意確率
年齢	1.090	0.000
性別	1.184	0.669
喫煙	0.929	0.849

Table 5 RB-ILD の年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

RB-ILD	オッズ比	有意確率
年齢	0.982	0.327
性別	0.000	0.994
喫煙	10.753	0.020

Table 6 10万人当りの有病率

	男女 (人)	男性 (人)	女性 (人)
特発性間質性肺炎	2,597	2,131	2,851
UIP	286	370	201
NSIP	194	164	185
unclassified	2,011	1,608	2,267
RB-ILD	820	1,386	0

という結果が出た因子も含め有病率を推定した。それは、サンプルサイズやバイアスの影響により有意でないという結果が出た可能性があり、臨床的見地から影響があると言われている因子を統計処理の結果のみで除外するのは相応しくないと判断したからである。

考 察

本研究での有病率は現在用いられているデータと比較し、かなり大きな値になった。これは肺の慢性炎症の増加と MDCT の検出能の良さ、検出力の大幅な向上によるものと考えられる。また、対象集団には任意で集まった人間ドック受診者なのだが、健康に不安がある、健康に関心があるといった心理的なバイアスがかかっている。しかし、検診データを利用した調査ではこのようなバイアスを除去することは難しく良好なサンプリングであると考えて良いと思われる。10万人当たり 3~5人という過去のデータによると本研究 1,112 例では有病者は 0 人でもおかしくないが、疑いを含めると 112 症例とサンプリングの偏りでは説明しきれないほど有病者がいる事からも裏づけられるのではないだろうか。問題点としてサンプルの少なさが挙げられる。過去の調査では住民検診の間接写真

で行っているためサンプルサイズは大きいのだが、本研究では CT を媒体にしているためそのような大規模な調査を行うことは現実的には困難である。また、人間ドックを調査対象としている故の分布かもしれないが、女性や 40 歳未満、80 歳以上の数が特に少なかった。しかし過去の調査でも中高年齢層が中心であったので低年齢層のデータを収集することは難しいと考えられる。サンプル数が少ないため、UIP, NSIP 個々に症例数が非常に少なくなってしまい、直接法で調整したときの誤差が大きくなってしまった。さらに、UIP の有病率の推定が困難な理由として、両側対称性肺底優位の非特異的な間質性肺炎像が多く、画像より病名の推定が困難なものが多いということが挙げられる。RB-ILD は女性 340 症例中有病者 0 人で、これには疑問が感じられる。RB-ILD は喫煙の影響が強いので女性の喫煙率の低さによる結果と考えることができる。また、unclassified はあくまでも間質性肺炎疑いで、間質性肺炎ではないかもしれないので有病率が大きく算出されている可能性がある。これは経年的 follow を行い正確な診断をつけ、より信頼性の高い有病率を求める必要がある。しかしながら、これらのことは UIP などの原因不明の間質性肺炎の早期像が同定できる可能性を意味している。今後の成果が多いに期待される場所である。

引用文献

- 1) 村尾 誠, 三上理一郎, 滝島 任. 全国実態調査集計資料昭和 51 年研究報告書. 250-261. 1977.
- 2) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165. 277-304. 2002.
- 3) 厚生労働省. 平成 14 年国民栄養調査. 第 4 部. 2002.
- 4) Goran P, Gustav A, Olav A. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. New England Journal of Medicine. 20. 159-164. 1994.
- 5) Truett J. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J. Chron. Dis. 20. 511-524. 1967.
- 6) Marcello P, Kimberlee G. ハーバード大学講義テキスト生物統計学入門. 55-66, 353-361. 丸善株式会社. 東京都. 2003.
- 7) 石村貞夫. SPSS による多変量データ解析の手順. 24-39. 東京図書株式会社. 2001.

特発性間質性肺炎

家族集積性特発性間質性肺炎の臨床像と sp-C 遺伝子変異についての検討

瀬戸口靖弘^{1,2*} 福地義之助²

家族性間質性肺炎症例の発症機序に surfactant protein C 遺伝子異常 (SFTPC), ATP-binding cassette transporter A3 遺伝子異常, 第 10 染色体短腕に感受性遺伝子の存在する可能性が報告された。いずれも肺胞 II 型上皮細胞の機能異常をひき起こすことが間質性肺炎の発症に関わることも基礎研究より明らかになった。日本においては欧米で報告されたような SFTPC 遺伝子異常は出現していないが, 遺伝子多型が間質性肺炎の発症に関わる可能性も出てきた。画像, 病理所見では, IPF (UIP) とは病変分布が異なり, また 1 家系については, 間質性肺炎非発症者においても肺機能上, 拡散能の低下が認められ遺伝的素因があることが示唆された。今後, ATPA3 遺伝子や第 10 染色体についても検索が必要と考えられた。

The sequence analysis of surfactant protein C gene and clinical aspect of familial interstitial pneumonia

Yasuhiro Setoguchi^{1,2}, and Yoshinosuke Fukuchi²

¹First department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

²Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

Mutation in the gene for surfactant protein C (SFTPC) was recently reported in family members, who developed interstitial lung disease (DIP and NSIP). Recently, Lloyed and colleagues reported a family with a polymorphism in the exon 5 of the SFTPC gene that was associated with the development of pulmonary fibrosis. Based on this knowledge, 29 patients of 13 families were identified as having FIP in Tokyo area. In these cases, 22 patients were investigated in this study. These patients included 17 men and 6 women with a mean age of 50 years (age range 20 to 66 years), which consisted of 9 sibling pairs and 4 parent to child pairs with FIP. Histopathologic pattern of UIP and NSIP resulted in 64% and 36% respectively. The radiological abnormalities in CT imaging showed lower lung zone predominance in 13 patients (59%), upper lung zone predominance in 8 patients (36%) and no zonal lung predominance in 1 patient (5%). Sequence analysis of SFTPC gene was performed in 11 cases. Exon 4 and exon 5 of SFTPC gene in patients with FIP have each missense mutation, resulting in DNA polymorphism. Frequencies of these DNA polymorphism were evaluated among 11 subjects with FIP, 30 subjects with sporadic IP and 43 healthy volunteers as control. Genotype and allele frequencies of DNA polymorphism in exon 4 were not significantly difference among three groups. In contrast, genotype and allele frequencies in exon 5 were statistically difference among them. In particular, 186S substitution of exon5 in SFTPC gene was shown in patients with FIP or sporadic IP, with statistically higher frequency. 186S substitution of exon 5 in SFTPC gene might be genetically susceptible to developing IP.

はじめに

米国において家族性間質性肺炎症例の中に surfactant protein C (SFTPC) 遺伝子異常が同定され¹⁾²⁾, また, SFTPC 遺伝子異常が肺胞 II 型上皮細胞の機能異常を招くこと, SFTPC 遺伝子異常をもった遺伝子改変マウスに於いても気腫化や間質性肺炎が発症するなど SFTPC 遺伝子異常の家族性間質性肺炎成立の機序が明らかになりつつある³⁾⁴⁾. このような点から東京地区の家族性間質性肺炎症例の臨床像, 画像解析, SFTPC 遺伝子解析を行ってきた⁵⁾. 本年度は, 症例の追加と家族性間質性肺炎症例以外の特発性間質性肺炎 (sporadic IP) についても SFTPC 遺伝子を行い家族性間質性肺炎症例と比較検討を行ったので報告する.

対象, 方法

1990年から2004年6月までに特発性間質性肺炎で順天堂大学呼吸器内科受診及び入院となった症例及び協力施設からの紹介症例の中から家族性間質性肺炎と考えられる症例を抽出し, 可能な限り面接を行い調査した. 家族性間質性肺炎は, 同一家系内に2名以上の間質性肺炎を認めるものという定義 (Marshall RP, et al. Thorax 2000; 55: 143-146) を採用した. 診断については, CTによる画像所見と病理所見によった. また, インフォームドコンセントにより協力の得られた症例については, 血液サンプル或いは病理組織サンプルからDNAの抽出を行い遺伝子解析用として保存した. また, 協力が得られた1家族については呼吸機能も測定した. SFTPC 遺伝子解析については, NCBI Accession AY337315 をもとにプライマーを設計し, BigDye Terminator v3.1 cycle sequencing kit (ABI) を使用し塩基配列を決定した. 家族性間質性肺炎症例と比較検討するために, sporadic IP 症例 30例, 健常者 43例についても SFTPC 遺伝子解析を行った.

1 東京医科大学第一内科

2 順天堂大学医学部呼吸器内科

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

結 果

集積された家族性間質性肺炎症例は13家系29症例であったが, 胸部CT写真, 病理標本, 臨床情報の解析が可能であった13家系22症例について本研究を行った. 診断時年齢は, 50.0 ± 2.7 歳 (20歳から66歳) と特発性間質性肺炎より低い傾向にあった. 胸部CTによる画像診断がなされたものは, 95% (21/22), 病理診断がなされた症例は, 64% (14/22) であった. 病理診断名は, UIPパターンを呈した症例が64% (9/14), NSIPパターンを呈した症例が, 36% (5/14) であった (図1A). しかし, 胸部CT所見とあわせ比較検討すると病理診断ではUIPパターンであるが病変の分布は, 上肺優位であった症例 (図2) が36% (8/22), また全肺に渡って一様にびまん性に分布していた症例 (図3) が5% (1/22) あった (図1B). 男女比は3.4:1.0で4家系が親子発症例, 内1家系が異母兄妹発症, 2家系が父子発症であった. 同胞間発症は9家系 (69%) であった. 図2に示したFIP-1症例について呼吸機能検査を行った結果, High resolution CT 上間質性肺炎を認めなかった父母及び末兄弟についても拡散能の低下を認めた (表1). SFTPC 遺伝子解析では, missense mutation が exon4 と exon5 に存在し, それぞれ SFTPC 遺伝子 6531 番目の a が c (a6531c) (codon138) に, 7011 番目の a が g (a7011g) (codon186) に置換している症例が81% (9/11) に認められた (図4). これらは, 欧米のデータベースでは, いずれも遺伝子多型であった. しかし, 病的な意味合いは明らかでなかったため sporadic IP 30症例と健常者 40症例についても SFTPC 遺伝子解析を行った. (図4). exon4 のコドン AAT と ACT の genotype fre-

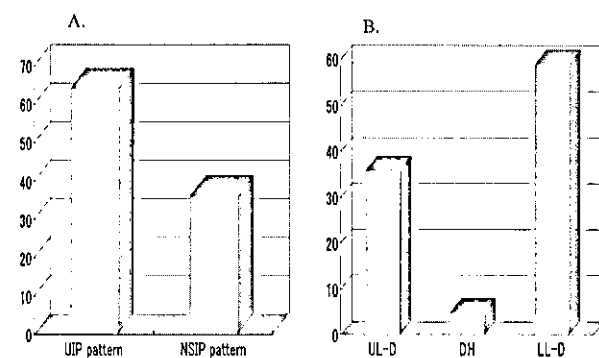


図1 Histological and radiological analysis of familial interstitial pneumonia.

UL-D: 上葉優位型, DH: 全肺型, LL-D: 下葉優位型

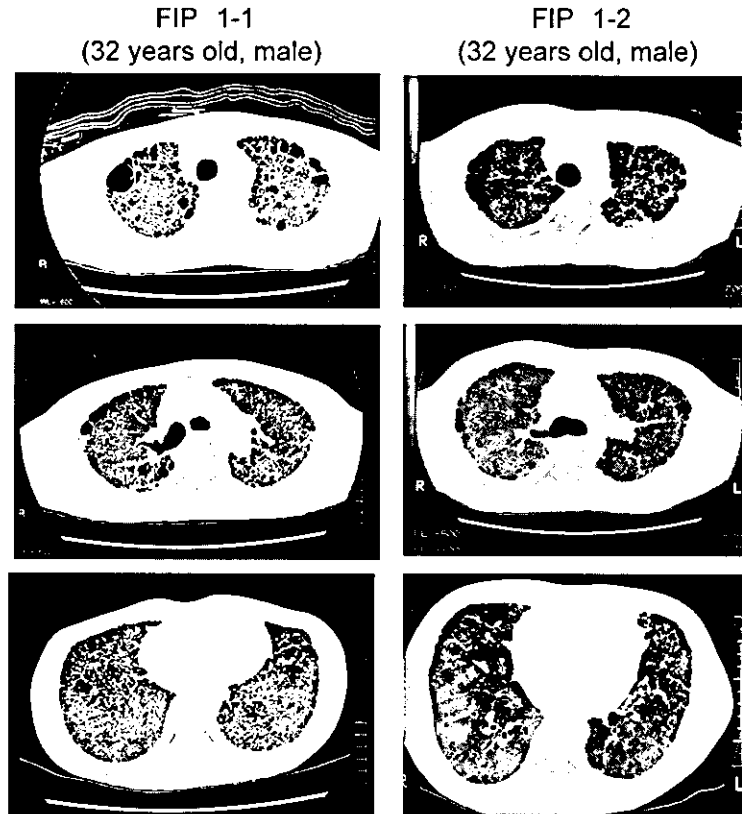


図2 Chest CT image of sibling pair case

quency, allele frequency は 3 者間において統計学的有意差は認めなかった (表 2)。一方, exon5 のコドン AAC と AGC の genotype frequency と allele frequency は 3 者間において統計学的有意差を認めた (表 3)。とくに genotype frequency では AGC/AGC のホモ接合, allele frequency では, AGC が間質性肺炎に高い頻度で出現していた。

考 察

本施設で集積した家族性間質性肺炎は, 昨年までの症例に新たな症例が加わり, これまでに 13 家系 23 症例を集積解析した。本研究における家族性間質性肺炎の臨床的, 病理学的特徴は, 次の 3 点である。1) 診断時年齢が平均 50 歳, また中には 20 歳代発症が 4 症例含まれる点で特発性間質性肺炎の発症年齢より若いという特徴がある。これまで報告された SFTPC 遺伝子異常による家族性間質性肺炎症例のほとんどは新生児或いは小児例であるが成人症例は 20 から 30 歳代という若年である。特発性間質性肺炎は, 高齢になるほど増加してくることが知られている。これは, 環

境要因など外的因子の関与が年数に比例して蓄積効果がはたらいっていることに起因していると考えられている。本症例の中には 50 歳以下の診断或いは発症症例が多く含まれ, 環境要因などの蓄積効果だけでは説明できず, 何かしらの遺伝的素因の関与を考えざるを得ない。2) 胸部 CT を中心とした画像解析と病理組織学的検討から 60% の症例は, 病理組織学的所見では UIP パターンを呈しているが, 特発性肺線維症と比較して蜂巣状陰影や網状影の分布が異なり, 上葉優位が大部分を占め, また全肺に渡って小輪状影とスリガラス陰影を呈し, 初期には Langhan cell histiocytosis 類似の所見を呈した症例が存在するなど特異な病変分布を示している。上葉優位の病変分布という点から職業, また生活環境についても調査したが有害物質への吸入暴露は明らかでなかった。これまで上葉を主たる病変の場とした肺線維症については, これまでに 2 つの疾患概念が提唱されている。Repo らの pulmonary apical fibrocystic disease と網谷らの特発性上葉限局型肺線維症 (IPUF) がある⁶⁷⁾。IPUF の病理学的所見では, 胸膜肥厚と胸膜直下の帯状の気腔内滲出物の器質化からなる非特異的線維化で肺深部では正常肺

FIP 7-2
(32 years old, male)

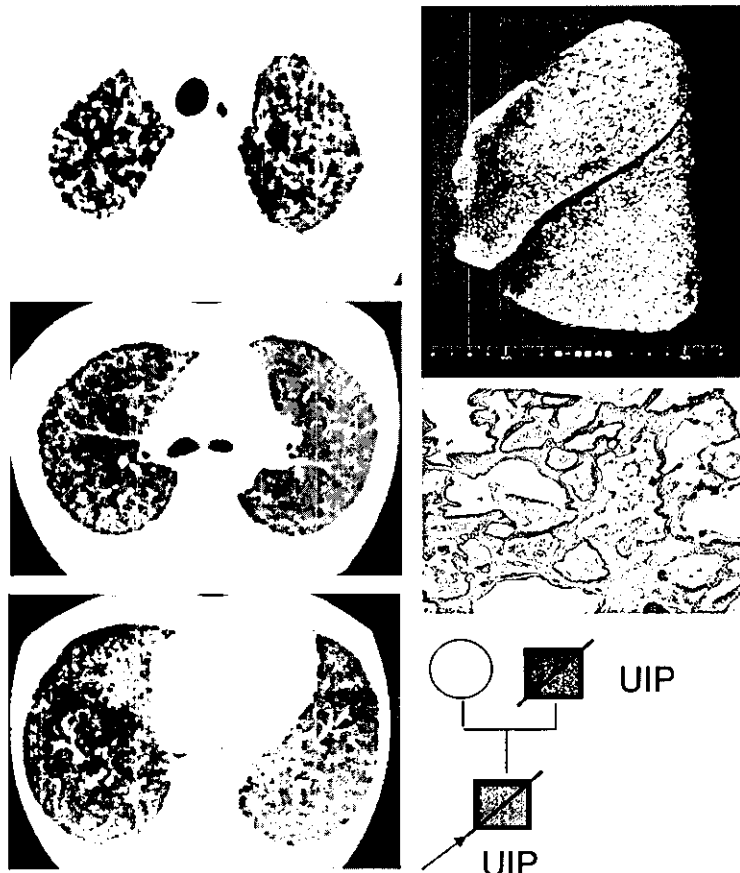


図3 Chest CT image and pathological image of parent-child pair case

表1 pulmonary function test of all members of FIP-1 family case

	VC (L)	FEV1 (L)	DLco	DLco/VA	TLC (L)	RV (L)
FIP-1-1	1.76 (38%)	1.67 (43.1%)	4.1 (13.2%)	1.88 (33.9%)	2.43 (38.5%)	0.67 (39.9%)
FIP-1-2	2.97 (65%)	2.46 (85.7%)	8.2 (26.8%)	2.50 (44.9%)	3.63 (58.5%)	0.67 (40.6%)
Youngest Brother	3.73 (78.9%)	3.14 (84.1%)	16.0 (50.8%)	3.86 (67.4%)	4.47 (70.4%)	0.74 (45.7%)
Mother	2.57 (93.4%)	1.94 (77.3)	13.1 (63.3%)	4.65 (72.1%)	3.61 (96%)	1.04 (103%)
Father	3.69 (95.9%)	2.84 (81.1%)	16.3 (61.6%)	3.30 (71.3%)	5.37 (93.2%)	1.68 (87.8%)

胞構造が保たれているとされている。一方、本症例では、上葉については IPUF と類似の病像をとるもの下葉においても UIP パターンを呈していた。文献的には、上葉優位或いは上葉限局型肺線維症症例の中には 20 から 30 歳代の若者も存在し、発症背景に家族例も存在することから何らかの遺伝素因も考慮されてい

る⁷⁸⁾。本研究の家族症例で認められる間質性肺炎の分布の特異性は、IPUF 家族症例同様、遺伝素因に由来する可能性が強く示唆される。SFTPC 遺伝子異常を呈した家族性間質性肺炎では、IPUF のような病理的、放射線診断学的報告はない。本研究の症例に於いて SFTPC 遺伝子異常は同定されなかったことを考える

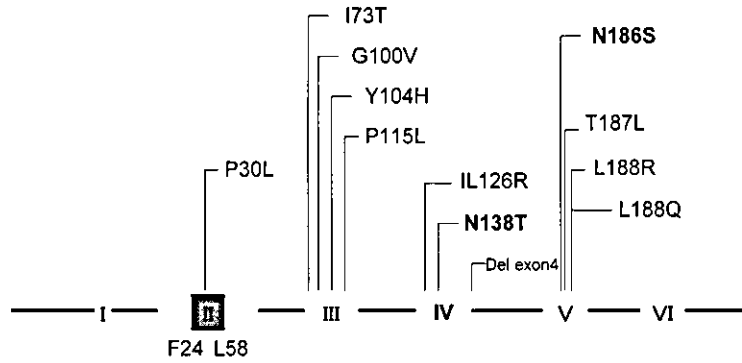


図4 Sequence analysis of SFTPC gene in patients with familial interstitial pneumonia

表2 Genotype and allele frequencies in exon4 of SFTPC gene

(Exon4 ACT/AAT : T138N)

	Genotype			Frequency (P=0.48)		
	AAT/AAT	ACT/AAT	ACT/ACT	AAT/AAT	ACT/AAT	ACT/ACT
FIP	0/11 (0)	2/11 (0.18)	9/11 (0.81)	0/11 (0)	2/11 (0.18)	9/11 (0.81)
Sporadic IIP	0/30 (0)	10/30 (0.33)	20/30 (0.67)	0/30 (0)	10/30 (0.33)	20/30 (0.67)
Control	1/43 (0.02)	18/43 (0.42)	24/43 (0.80)	1/43 (0.02)	18/43 (0.42)	24/43 (0.80)

	Allele		Frequency (p=0.33)	
	AAT	ACT	AAT	ACT
FIP	2/22 (0.09)	20/22 (0.91)	2/22 (0.09)	20/22 (0.91)
Sporadic IIP	10/60 (0.17)	50/60 (0.83)	10/60 (0.17)	50/60 (0.83)
Control	19/86 (0.22)	67/86 (0.78)	19/86 (0.22)	67/86 (0.78)

表3 Genotype and allele frequencies in exon5 of SFTPC gene

(Exon5 AGC/AAC : S186N)

	Genotype			Frequency (P=0.05)		
	AAC/AAC	AAC/AGC	AGC/AGC	AAC/AAC	AAC/AGC	AGC/AGC
FIP	0/11 (0)	2/11 (0.18)	9/11 (0.81)	0/11 (0)	2/11 (0.18)	9/11 (0.81)
Sporadic IIP	0/30 (0)	13/30 (0.43)	17/30 (0.57)	0/30 (0)	13/30 (0.43)	17/30 (0.57)
Control	4/43 (0.09)	22/43 (0.51)	17/43 (0.40)	4/43 (0.09)	22/43 (0.51)	17/43 (0.40)

	Allele		Frequency (p<0.05)	
	AAC	AGC	AAC	AGC
FIP	2/22 (0.09)	20/22 (0.91)	2/22 (0.09)	20/22 (0.91)
Sporadic IIP	15/60 (0.25)	45/60 (0.75)	15/60 (0.25)	45/60 (0.75)
Control	30/86 (0.35)	56/86 (0.65)	30/86 (0.35)	56/86 (0.65)

と他の候補遺伝子の検索が必要である。3) 1家系について家族全員の呼吸機能検査を行った。間質性肺炎症例、間質性肺炎非発症症例ともに拡散能の低下が認められた。Crystalらは、家族性肺線維症におけるBAL液解析で間質性肺炎非発症症例に於いても線維芽細胞増殖因子の発現が高いことを明らかにし、遺伝的要因が関与している可能性をのべている⁹⁾。本研究の家族症例における間質性肺炎非発症例の拡散能低下も遺伝的要因の関与が示唆される。

SFTPC 遺伝子解析では exon1 から intron5 間の塩基配列を決定した。missense mutation を exon4, exon5 に認めたが、欧米の SNP (一塩基多型) の data base で比較検討した結果いずれも多型であった。しかし、codon186 については欧米で報告されている遺伝子多型頻度とは異なっていた。これは、民族差によるものなのか、病的な意味合いをもつものなのか検討するために孤発の特発性間質性肺炎症例と健常者について SFTPC 遺伝子解析を行った。codon186 の 186S (セリン) が家族性間質性肺炎症例や特発性間質性肺炎に、健常者では 186N (アスパラギン) が統計学的に高頻度に認められ、186S が間質性肺炎発症に感受性をしめすことが推測された。codon187, codon188 の missense mutation が、欧米で報告されている家族性間質性肺炎症例で認められていることを考え合わせると興味深い。codon187 や codon188 の 1 アミノ酸置換が SFTPC 前駆蛋白の細胞内プロセッシング異常を招くことから近傍の codon186 の 1 アミノ酸置換も SFTPC 前駆蛋白のプロセッシングに異常を招く可能性の否定はできない。

今回の検討から明らかな SFTPC 遺伝子異常は同定されなかったが、最近米国において ABC transporter A3 の遺伝子異常が家族性間質性肺炎の中に高頻度に見つかる¹⁰⁾ こと、また遺伝子連鎖解析から第 10 染色体短腕の 5~10 cM に間質性肺炎の感受性領域が存在するのではないかと報告もあり、今後症例の蓄積と欧米との共同研究を進めていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Nogee LM, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *New Engl J Med* 344: 573-579, 2001.
- 2) Thomas AQ, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1322-1328, 2002.
- 3) Bridges JP, Wert SE, Nogee LM, Weaver TE. Expression of a human surfactant protein C mutation associated with interstitial lung disease disrupts lung development in transgenic mice. *J Biol Chem* 278: 52739-52746, 2003.
- 4) Glasser SW, Detmert EA, Ikegami M, Na C-L, Stahlman MT, Whitsett JA. Pneumonitis and emphysema in sp-C gene targeted mice. *J Biol Chem* 278: 14291-14298, 2003.
- 5) 瀬戸口靖弘, 福地義之助 家族集積性特発性間質性肺炎の臨床像と SP-C 遺伝子変異についての検討 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服調査研究班 平成 15 年度研究報告書 (主任研究者 貫和敏博) 37-43, 平成 16 年 3 月。
- 6) Repo UK, Kentala E, Koistinen J, Lehtipuu AL, Miettinen A, Pyrhonen S, Tiilikainen A, Vuornos T. Pulmonary apical fibrocystic disease. A serologic study. *Eur J Respir Dis* 62: 46-55, 1981.
- 7) 網谷良一, 新美彰男, 久世文幸, 他 特発性上葉限局型肺線維症 呼吸 11: 693-699, 1992.
- 8) 塩田智美, 清水孝一, 鈴木道明, 他 上葉優位な肺線維症の臨床病理学的検討 日呼吸会誌 37: 87-96, 1999.
- 9) Bitterman PB, Renard SI, Keogh B, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 314: 1343-1347, 1986.
- 10) Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert S, Whitsett J, Dean M. ABCA3 gene mutation in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 350: 1296-1303, 2004.

間質性肺炎における血中 KL-6/MUC1 ムチンと 血栓形成について

河野 修興* 横山 彰仁 中島 拓 稲田 順也
大西 広志 宮崎 満 中島 正光

MUC1 ムチンには血管内皮細胞や血小板と結合する能力があり、血栓形成に関与しうる。そこで、血中に KL-6/MUC1 が増加する間質性肺炎において血栓形成に KL-6/MUC1 が関与するか否かを検討した。対象は間質性肺炎 (n=47) あるいは ARDS 患者 (n=34) で、診断時血清 KL-6 と線溶系マーカー (フィブリン分解生成物 FDP と D ダイマー) の関係を検討した。また、KL-6 上のセレクトチンのリガンドを検出する ELISA を構築した。間質性肺炎あるいは ARDS 患者の診断時血清 KL-6 と線溶系マーカーに有意の相関は認めなかった。しかし、ARDS 患者における KL-6 増加率と線溶系マーカー増加率の間には有意の相関を認め、ARDS 患者の DIC 合併群では KL-6 増加率は有意に高かった。呼吸器疾患において血中 KL-6/MUC1 の絶対量は血栓形成に関与しないが、急性増加は血栓形成と関連する可能性が推察された。また、セレクトチンリガンドを有する KL-6/MUC1 は間質性肺炎においても出現しており、血栓形成傾向のマーカーとなりうることが示唆された。

Relationship between serum KL-6/MUC1 level and intravascular coagulation in patients with interstitial pneumonia

Nobuoki Kohno, Akihito Yokoyama, Taku Nakajima, Junya Inada,
Hiroshi Ohnishi, Mituru Miyazaki, and Masamitsu Nakajima

*Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi,
Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan*

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) and exacerbation of IPF are often associated with thrombosis and disseminated intravascular coagulation (DIC). We hypothesized that MUC1 mucin is involved in the pathogenesis of thrombosis in such condition. We found that an increase in circulating KL-6/MUC1 during the 2 weeks following diagnosis of ARDS was significantly correlated with an increase of the fibrinolysis markers (fibrin degradation products and D dimer), but had no significant correlation with the absolute amount of KL-6/MUC1 in newly diagnosed ARDS patients. KL-6/MUC1 was also significantly higher in ARDS patients with DIC. These results strongly suggest a novel role of KL-6/MUC1 which may have a causal relationship with intravascular coagulation in interstitial pneumonia. In addition, we constructed an ELISA system for detection of selectin-ligands on KL-6/MUC1. We succeeded to detect serum KL-6/MUC1 with the epitope of sialyl Lewis A (designated as sLa-KL) in patients with interstitial pneumonia including ARDS. The amount of serum sLa-KL before treatment with high-dose corticosteroid "pulse" was significantly higher in patients who developed DIC than those without DIC, suggesting that this marker may reflect possibility for future thrombosis in patients with interstitial pneumonia.

はじめに

急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) は急性肺障害の最も重篤な状態であり、死亡率は 50-70% と高率で極めて予後不良である。血液凝固異常の最重症型である播種性血管内凝固 (DIC) は ARDS 患者にしばしば合併し、予後の悪化に関与していると考えられる。ARDS 患者においては肺胞内あるいは血管内にフィブリン沈着が高頻度に認められ、凝固カスケードの活性化が認められる¹⁾。

我々は MUC1 ムチン上に発現した特異なエピトープである KL-6 を発見し、報告した。KL-6 は ARDS を含む間質性肺疾患の感度、特異度ともに優れたマーカーであり、病勢や予後を反映する^{2,3)}。ARDS においても、循環血液中の KL-6/MUC1 が高値を示す例ではその肺疾患がより重篤であり、予後はより不良であることが報告されている^{4,5)}。

最近、肺癌由来のムチンと P-及び L-セレクトチンの相互作用が血管内血栓形成をもたらすことが報告された⁶⁾。大腸癌や乳癌の MUC1 上にはセレクトチンと結合可能なルイス血液型物質が存在することが明らかになっている^{7,8)}。すなわち、ARDS などにみられる凝固カスケードの活性化は、内皮障害のみならず、MUC1 上のルイス抗原が関連する可能性がある。

以上の知見から、我々は循環血液中のムチンの増加が ARDS 患者における血管内凝固促進に働いているとの仮説をたてた。本仮説を検証するために、ARDS 患者における循環中の MUC1 ムチン/KL-6 と血管内凝固の指標として線溶系マーカー (フィブリン分解生成物 FDP と D ダイマー) を測定し、その関係を検討した。

対象・方法

1. 血清 KL-6 値と線溶系マーカーの相関について

対象は間質性肺炎 47 例および ARDS 34 例。間質性肺炎は当科で診断されたもので、内訳は、IPF 16 例、膠原病肺 16 例、その他 15 例 (NSIP 3 例、COP 3 例、薬剤性肺炎 2 例、詳細不明 7 例) である。また、ARDS は広島大学病院及び関連病院において、新規に診断さ

広島大学大学院 分子内科学

* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

表 1. 各疾患群の背景

	IP (n=47)	ARDS (n=34)
Sex (M/F)	21/26	19/15
Age (years)	62.5±11.2	64.8±16.7
KL-6 (U/ml)	1285.3±1040.7	877.1±829.7
FDP (µg/ml)	5.3±6.6	19.8±33.8
D-Dimer (µg/ml)	2.6±4.4	15.7±16.7
LDH (IU/ml)	330.3±124.9	581.7±430.2
CRP (mg/dl)	3.2±5.5	15.3±10.9

Results are shown as the mean±SD.

れた例であり、いずれも診断時に静脈血を採取した。ARDS 症例で、少なくとも 2 週間以上生存しかつ離院しなかった 21 症例については、診断から 1 週間後及び 2 週間後にも継続して検体を採取した。得られた検体より、血清 KL-6、LDH 及び CRP と血漿 FDP 及び D-ダイマーを測定した。症例の背景は表 1 に示す。

ARDS の診断は 1994 年の American-European Consensus Conference Committee のクライテリアに、DIC の診断は 18th Congress of the International Society of Thrombosis and Hemostasis での診断基準に従った。

データは平均値±標準偏差で示した。また統計学的解析は、異なる 2 群間の検定には Mann-Whitney U-test を用い、データの相関には Spearman's rank correlation coefficient analysis を用いた。

2. セレクトチン・リガンドをもつ KL-6/MUC1 の検出について

血清中のセレクトチン・リガンドをもつ MUC1 分子を検出するために、サンドイッチ ELISA 法を用いた。すなわち、固相物質として、リコンビナントの E-, L-, および P-セレクトチン、各セレクトチンと免疫グロブリンの Fc 部分とのキメラ、さらにセレクトチンのリガンドである、シアリル・ルイス a を認識する CA19-9 抗体、シアリル・ルイス a および c を認識する ST272 抗体を用い、検出抗体として HRP 標識 KL-6 抗体を使用した。

スクリーニングのために、肺腺癌細胞株 ABC-1、PC-3、RERF-LCK、乳癌細胞株 YMBS の各培養上清と、2 名の肺癌患者血清を用いた。各検体中の KL-6 濃度は市販のキット (ピコルミ KL-6; 三光純薬) にて測定した。

また、パルス療法を施行した間質性肺炎患者 [n=

34: IIPs 16例 (IPF 7, NSIP 1, COP 3, 未確定 5), CVD-IP 6例, ARDS 10例, AEP 1例, Radiation Pneumonitis 1例] のパルス前血清を用いてセレクチン・リガンドをもつ KL-6/MUC1 分子を測定した。

結 果

図 1 に示すように、間質性肺炎患者の診断時 KL-6 と線溶系マーカー (FDP 及び D-ダイマー) の間に有

意な相関は認められなかった。図 2 に ARDS の診断時および 2 週間後の血清 KL-6 と線溶系マーカーの関係を示すが、これらの間にも有意な相関を認めなかった。また図には示さないが、1 週間後の時点においてもそれらに有意な相関は認められなかった。さらにいずれの時点でも LDH 及び CRP と線溶系マーカーの間にも相関は認めなかった。

しかし、図 3 に示すように、診断日から 2 週間の KL-6 の増加率と線溶系マーカーの増加率との間には

図 1

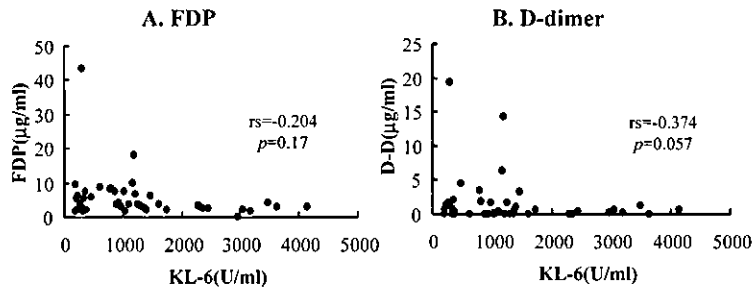


図 2

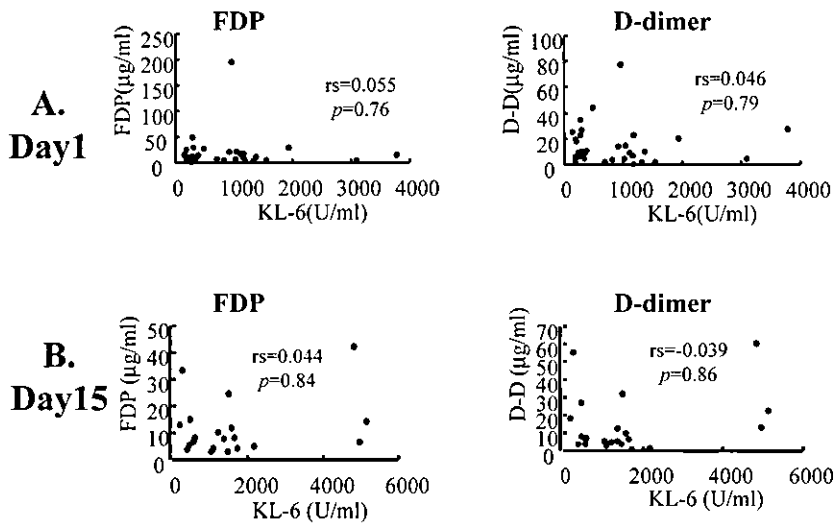


図 3

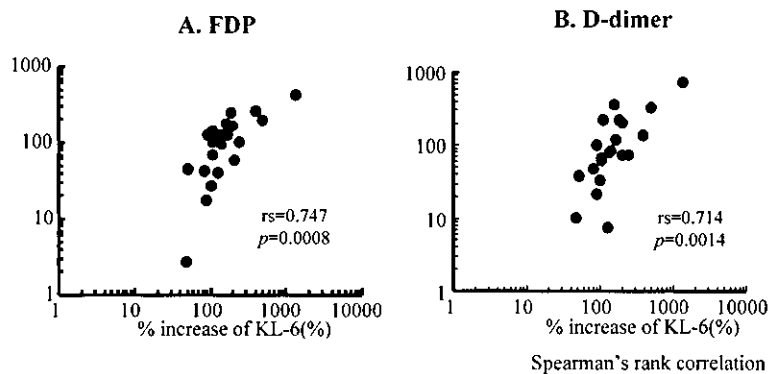


図 4

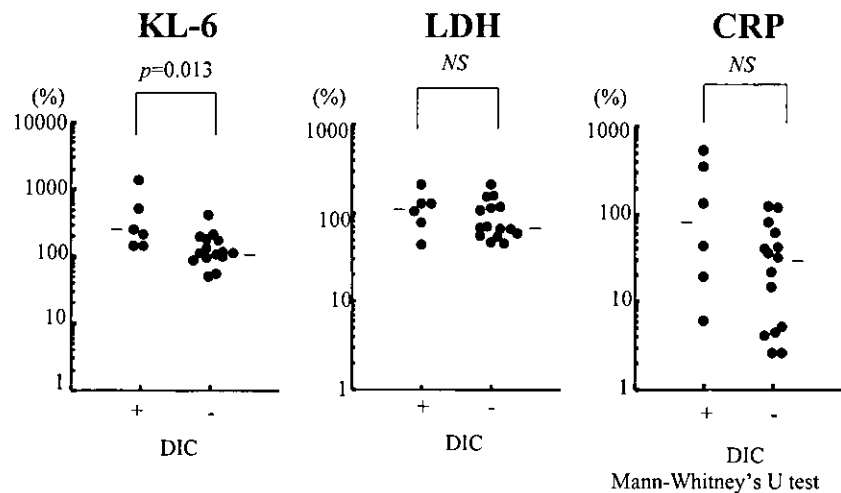


図 5

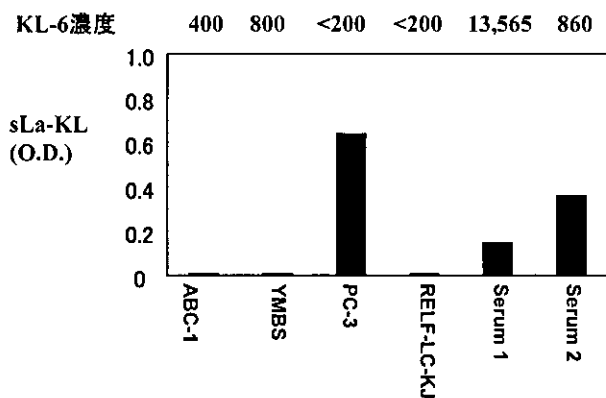
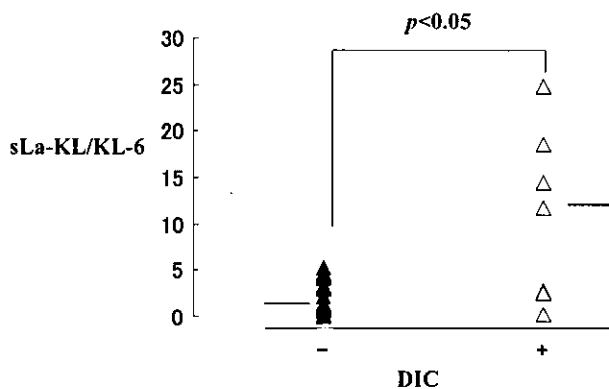


図 6



有意な相関が認められた。また増加量で検討しても同様であった。線溶系マーカー増加量・増加率との相関は LDH または CRP との間には認められなかった。さらに ARDS 患者において DIC 合併群では、非合併群に比較して KL-6 増加率は有意に高かったが、LDH

及び CRP の増加率には有意差を認めなかった (図 4)。

各種がん細胞培養上清と臨床検体 (血清) を用いて、セレクチン・リガンドをもつ KL-6/MUC1 の検出を試みた。各検体中の KL-6 濃度は図 5 に示した。固相にリコンビナントのセレクチン、Fc とのキメラを用いた場合は検出不能または極めて低い感度であった。そこで、セレクチン・リガンドであるシアリル・ルイス a に対する CA-19-9 抗体を用いて検出を試みた (検出物は sLa-KL と名づけた)。その結果 (図 5)、KL-6 の濃度に関係なく一部の培養上清、患者血清において検出可能であった。PC-3 の培養上清は KL-6 濃度が低いものの sLa-KL 濃度が高く、これを用いて標準曲線を作成し、多数例の血清で測定した。

図には示していないが、肺癌患者あるいは間質性肺炎患者において sLa-KL 濃度と KL-6、CA19-9 濃度との間に相関は認めなかった。また、シアリル・ルイス a とシアリル・ルイス c を認識する ST-272 抗体を用いて (ST-KL と命名) も同様に検出できたが、少なくとも肺癌患者において sLa-KL と ST-KL は極めて高い相関を示し、ほぼ同一のものを検出しているものと考えられた。図 6 には間質性肺炎増悪例での測定結果を示すが、KL-6 のなかでどの程度 sLa-KL が存在するかという指標として sLa-KL/KL-6 を比較すると、DIC を併発した 7 例では併発しなかったものに比較して有意に高値であった。

考 察

今回の検討から、MUC1 ムチンに属する KL-6 の増加は ARDS 患者における血管内凝固と非常によく相関し、DIC との因果関係があるものと考えられた。線溶系マーカーとの有意な相関は KL-6 においてのみ認められ、他の炎症や組織障害のマーカーである LDH 及び CRP においては認められなかったことも、KL-6 と血管内凝固の因果関係を示唆するものであった。しかしながら、KL-6/MUC1 の絶対量と線溶系マーカーとの相関は認めず、この事実から血管内凝固には KL-6/MUC1 の急激な増加が必要であると考えられた。

各種がん細胞培養上清と臨床検体 (血清) を用いて、セレクトイン・リガンドをもつ KL-6/MUC1 の検出を試みた。これまでに少数例でウエスタンブロットや ELISA で MUC1 上のルイス抗原の存在を明らかにした報告があるが、良性疾患で、あるいは多数例での検討は行われていない。過去に我々は間質性肺炎における血清 KL-6、CA19-9、SLX の比較検討を行っている⁹⁾。間質性肺炎における診断能は KL-6 が最も優れていたが、IPF や膠原病肺の 30-60% において CA-19-9 や SLX が上昇し、KL-6 との間に有意の相関が認められた。健常人ではこれらの間に相関は認めないことから、病的な KL-6 上には CA19-9 や SLX のエпитープが出現している可能性が考えられた。

固相にリコンビナントのセレクトインを用いた場合は検出不能であり、1) 固相できていない、2) セレクトインとの affinity が弱い、3) 検体中に存在しない、という 3 つが考えられた。そこで、免疫グロブリンの Fc とのキメラ蛋白を固相化し検討したところ、Fc に対する抗体を用いることで、固相化が可能であることを確認でき、非常にわずかではあるが、図 5 と同様の結果が得られた。ある程度 2 次抗体の量を増加させても検出はむづかしく、そもそもセレクトイン・セレクトイン・リガンドの結合はゆるいのが特徴でもあり、affinity に問題があるものと考えられた。そこで、セレクトイン・リガンドに対する抗体を用いることとした。その結果、ARDS や間質性肺炎の増悪時など、良性疾患においても sLa-KL の検出が可能であることをはじめて明らかにすることができた。また、DIC を合併した例ではその濃度が有意に高く、DIC 合併の予測因子としても有用である可能性が示唆された。

ARDS において、KL-6/MUC1 の絶対量は関連がないが、急性の増加が血管内凝固と相関する可能性が示唆されたが、その理由は以下のように説明することが可能である。安定した状態において KL-6/MUC1 分子上のセレクトイン結合部位は、循環血液中に大量に存在する可溶性セレクトイン ($\mu\text{g/ml}$ のオーダーで存在) により飽和状態にあると思われる¹⁰⁾。KL-6/MUC1 が急性に増加することにより、細胞のセレクトインとの相互作用が可能になり、血管内凝固の最初のステップをもたらすと考えられる。ARDS のリスクのある患者群において、可溶性 L-セレクトインの減少が実際の ARDS 発症に相関し、さらには呼吸不全の重症度にまでも相関があったという報告があり¹¹⁾、この仮説と矛盾しない。しかし、可溶性セレクトインと KL-6/MUC1 との結合能や実際の臨床検体におけるこれらの関係を今後明らかにする必要がある。

結論として、KL-6/MUC1 は間質性肺炎患者における血液凝固異常に関与するという可能性が考えられ、急性の増加時にはセレクトイン・リガンドを持った KL-6/MUC1 が増加し、血管内凝固に関与している可能性がある。これまでに MUC1/KL-6 は血清マーカーとしての意義だけでなく、線維芽細胞の強い遊走因子であるなど間質性肺炎の病態にも関与する機能的側面が報告されているが¹²⁾、今回新たな機能面が明らかになったわけである。

参考文献

- 1) Welty-Wolf KE, Carraway MS, Ortel TL, Piantadosi CA. Coagulation and inflammation in acute lung injury. *Thromb Haemost* 2002; 88: 17-25.
- 2) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K, Kohno N. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-81.
- 3) 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.
- 4) Sato H, Callister ME, Mumby S, Quinlan GJ, Welsh KI, duBois RM, Evans TW. KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 142-5.
 - 5) Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, Kohno N, Kotani T, Morisaki H, Takeda J, Nakamura M, Fang X, Martin TR, Matthay MA, Hashimoto S. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ; 286 : L1088-94.
 - 6) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 853-62.
 - 7) Fernandez-Rodriguez J, Dwir O, Alon R, Hansson GC. Tumor cell MUC1 and CD43 are glycosylated differently with sialyl-Lewis a and x epitopes and show variable interactions with E-selectin under physiological flow conditions. *Glycoconj J* 2001 ; 18 : 925-30.
 - 8) Sikut R, Zhang K, Baeckstrom D, Hansson GC. Distinct sub-populations of carcinoma-associated MUC1 mucins as detected by the monoclonal antibody 9H8 and antibodies against the sialyl-Lewis a and sialyl-Lewis x epitopes in the circulation of breast-cancer patients. *Int J Cancer*. 1996 ; 66 : 617-23.
 - 9) Yokoyama A, Kohno N, Kondo K, Ueda S, Hirasawa Y, Watanabe K, Takada Y, Hiwada K. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirology* 1998 ; 3 : 199-202.
 - 10) Schleiffenbaum B, Spertini O, Tedder TF. Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity. *J Cell Bio* 119 (1992), p. 229.
 - 11) Donnelly SC, Haslett C, Dransfield I, Robertson CE, Carter DC, Ross JA, Grant IS, Tedder TF. Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1994 ; 344 : 215-9.
 - 12) Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 ; 17 : 501-7.