

- 9) Magnan A, Mege JL, Escallier JC, Brisse J, Capo C, Reynaud M, Thomas P, Meric B, Garbe L, Badier M, Viard L, Bongrand P, Giudicelli R, Metras D, Fuentes P, Vervloet D, Noirclerc M. Balance between alveolar macrophage IL-6 and TGF-beta in lung-transplant recipients. Marseille and Montreal Lung Transplantation Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1431-1436.
- 10) Hertz MI, Jessurun J, King MB, Savik SK, Murray JJ. Reproduction of the obliterative bronchiolitis lesion after heterotopic transplantation of mouse airways. *Am J Pathol.* 1993; 142: 1945-1951.
- 11) Boehler A, Chamberlain D, Kesten S, Slutsky AS, Liu M, Keshavjee S. Lymphocytic airway infiltration as a precursor to fibrous obliteration in a rat model of bronchiolitis obliterans. *Transplantation.* 1997; 64: 311-317.
- 12) Fahrni JA, Berry GJ, Morris RE, Rosen GD. Rapamycin inhibits development of obliterative airway disease in a murine heterotopic airway transplant model. *Transplantation.* 1997; 63: 533-537.
- 13) Azuma H, Nadeau KC, Ishibashi M, Tilney NL. Prevention of functional, structural, and molecular changes of chronic rejection of rat renal allografts by a specific macrophage inhibitor. *Transplantation.* 1995; 60: 1577-1582.
- 14) Schaffer CJ, Nanny LB. Cell biology of wound healing. *Int Rev Cytol.* 1996; 169: 151-181.
- 15) Kouwenhoven EA, Stein-Oakley AN, Maguire JA, Jablonski P, de Bruin RW, Thomson NM. Increased expression of basic fibroblast growth factor during chronic rejection in intestinal transplants is associated with macrophage infiltrates. *Transpl Int.* 1999; 12: 42-49.

特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について

谷口 博之* 近藤 康博

特発性肺線維症の急性増悪とは、わが国で提唱された概念であり、病理学的には UIP 所見に加え、DAD 所見が認められると報告されている。IPF の急性増悪は、予後不良であるため外科的肺生検の施行が困難な場合が多く、精度の高い臨床診断基準が必要である。自験例の検討および現在までの知見より、新しい臨床診断基準を提案した。IPF の経過中に、1 カ月以内の経過で、① 呼吸困難の増強、② HRCT 所見で蜂巣肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、③ 動脈血酸素分圧の有意な低下 (同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上) のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする。ただし、明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する。参考所見としては、(1) CRP, LDH の上昇、(2) KL-6, SP-A, SP-D などの上昇、がある。

Revised criteria for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Hiroyuki Taniguchi and Yasuhiro Kondoh

Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

While AIP and IPF are separate and distinct clinicopathologic entities, there is clinical and histologic overlap in cases of acute exacerbation of IPF. Usually, the patients with IPF shows chronic indolent course, however, a fulminant form similar to AIP has been reported in course of patients with IPF. Pathologic findings showed both DAD (acute lung injury patterns) and UIP (chronic interstitial pneumonias). We propose the revised criteria for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. The criteria of acute exacerbation includes the followings during chronic clinical course of IPF: ① exacerbation of dyspnea within a month, ② pre-existing honeycombing and newly developing bilateral density elevation in HRCT scans, ③ deterioration of hypoxemia (decrease of PaO₂ more than 10mmHg under the same condition). Pulmonary infection, pneumothorax, malignancy, pulmonary thromboembolism, and heart failure should be excluded. Elevation of ① CRP, LDH or ② KL-6, SP-A, SP-D may be observed frequently.

はじめに

“特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の急性増悪”とは、IPF の慢性経過中に両肺野に新たな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態であり、わが国で提唱された概念である¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。2001年に発表された特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の国際多分野合意分類では IPF と急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia; AIP) は異なる疾患概念であるが⁵⁾、IPF の急性増悪では臨床的、画像的、病理学的に両者のオーバーラップが認められる。通常 IPF は慢性進行性の経過を辿るが、IPF の急性増悪では AIP と同様に急速な呼吸不全に陥る。病理学的には UIP 所見に加え、DAD 所見が認められると報告されている。

わが国の報告では、現在の臨床診断基準で IPF と考えられる症例において、急性増悪をきたして死亡した症例は、急性増悪をきたさず死亡した症例よりも有意に予後不良であったとされている²⁾。IPF の急性増悪は、原因不明な場合と、誘因が推定できる場合があり、ステロイドの減量、手術後²⁾、BAL などの検査手技後⁶⁾、薬剤 (肺癌治療の分子標的薬である gefitinib⁷⁾ や interferon γ ⁸⁾ など) などがその誘因として知られている。また、感染症によっても IPF 急性増悪と同様の臨床像を呈するので、感染症の除外が必要とある。欧米

においては IPF の急性増悪に対する認識が乏しかったが、最近になり理解が深まりつつある⁹⁾¹⁰⁾。

従来、IPF の急性増悪は「IIP の慢性型 (現在の臨床診断基準では IPF) において、1ヵ月以内の経過で、①呼吸困難の増強、②胸部単純 X 線に両側性すりガラス陰影、浸潤影の出現や増加、③ 動脈血酸素分圧の有意な低下、のすべてがみられる場合を“急性増悪”とする。明らかな肺感染症や心不全を除外する。」¹¹⁾と定義されてきたが、近年の IPF に関する国際同意声明¹²⁾に準拠し診断基準を見直す必要があると思われる。

今回われわれは、外科的肺生検により診断した IPF の急性増悪症例と IPF 症例の比較検討に加え、近年の間質性肺炎における新たな知見の集積を考慮し、新しい臨床診断基準を提案したい。

対象と方法

外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) にて、診断した IPF/UIP 66 例と、IPF の急性増悪時に SLB を施行し得た 6 例を対象とし、臨床像、画像所見、病理所見、予後につき検討した。急性増悪症例は全例、SLB にて UIP 所見に DAD 所見が加わった組織所見が確認された症例とした (図 1)。明らかな肺感染症は除外した。また、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全や、経

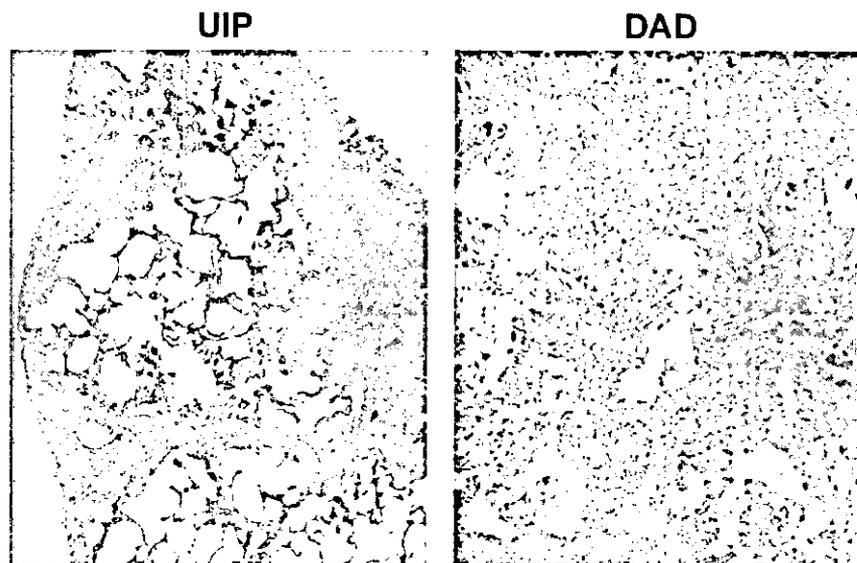


図 1 IPF の急性増悪の外科的肺生検所見

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

過中、膠原病を発症した症例も除外した。

群間比較には、Mann-Whitney U 検定、 χ^2 検定を用い、生存比較には、Kaplan-Meier 法による Logrank test を用いた。有意水準は 5% 未満をもって有意と判定した。

結 果

IPF 66 例と IPF 急性増悪 6 例の臨床像を表 1 に示す。急性増悪では、発熱 67% と IPF 安定期と比べ有意に発熱が多く、前罹病期間 7.3 ヶ月と、有意に生検前罹病期間が短かった。また、検査所見では、CRP は 6.5 mg/dL と有意に高く、PaO₂ 51.9 mmHg と有意に低酸素血症を認め、%VC 49.3% と有意な低値を認めた (表 2)。BALF では、急性増悪例でマクロファージ比率 75.8% と有意な低下を認めた (表 3)。急性増悪例の画像所見は、胸部単純 X 線所見では、全例で両下肺野主体の粒状網状影、容積減少所見に加え、両側性すりガラス陰影、浸潤影を認めた (図 2-a)。HRCT では 4 例に胸膜直下の蜂巢肺所見に加えびまん性の濃度上昇域を認めた (図 2-b)。予後の検討では、IPF の急性増悪は IPF 症例と比較し有意に予後が悪く、その中間生存期間は 2.5 ヶ月であった (図 3)。

Table 1 入院時臨床像

	IPF (n=66)	IPF急性増悪 (n=6)	p
Average age	58.6±10.4	60.3±4.1	NS
Sex, M:F	48:18	6:0	NS
Presenting complications			
Dyspnea	81%	100%	NS
Cough	88%	100%	NS
Fever	0%	67%	< 0.0001
Duration of symptoms (M)	25.4±23.2	7.3±7.6	0.0168
Fine crackle	92%	100%	NS
Clubbing	30%	33%	NS

Table 2 入院時検査所見

	IPF (n=66)	IPF急性増悪 (n=6)	p
WBC	7123±1922	7613±1463	NS
CRP (mg/dL)	0.7±1.5	6.5±2.5	0.0001
IgG (mg/dL)	2011±537	2076±171	NS
PaO ₂ (mmHg)	80.4±15.2	51.9±4.0	0.0004
%VC (%)	76.6±20.2	49.3±11.4	0.0124

Table 3 BALF 所見

	IPF (n=66)	IPF急性増悪 (n=6)	p
Cell count (X10 ⁹)	2.6±1.9	2.1±1.5	NS
Ma (%)	82.5±20.6	75.8±16.3	0.0160
Ne (%)	4.5±10.2	9.1±6.6	0.1311
Ly (%)	11.8±16.7	28.5±26.2	0.1770
Eo (%)	1.5±2.8	1.4±1.8	NS
OKT4/8	2.4±2.2	4.0±2.5	NS

a) 胸部単純X線写真



b) 胸部HRCT

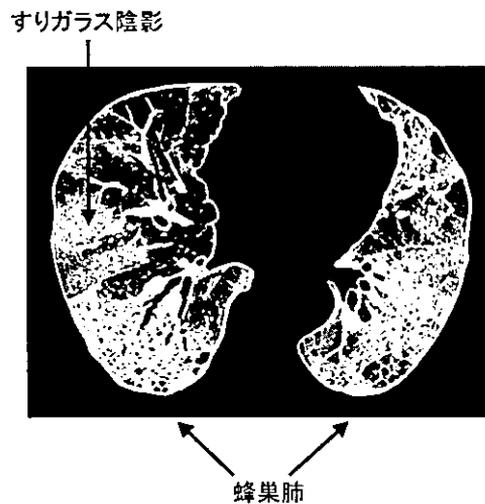


図 2 IPF の急性増悪における画像所見

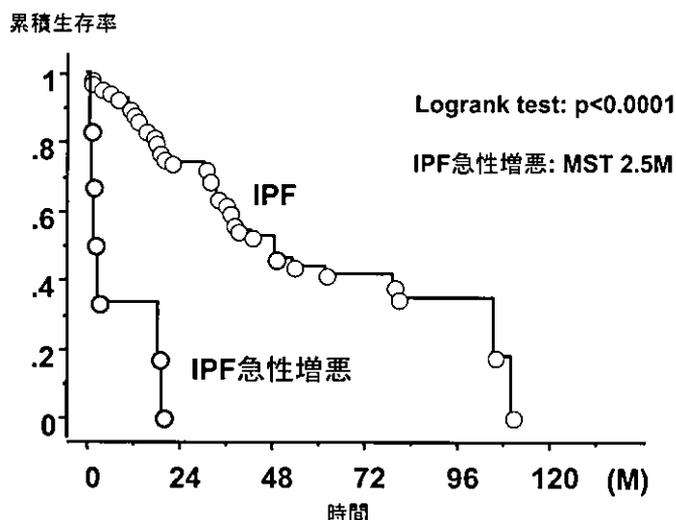


図3 外科的肺生検からの生存期間の比較

考 案

今回の検討では、IPFの経過中に急性に悪化する場
合、外科的肺生検にてUIPとDADの所見を確認して
おり、感染症等の既知の原因によらず、IPFの急性増
悪が生じることが確認された。現在までのところ、
IPFの急性増悪の原因は不明とされているが、同様の
病態は肺感染症によっても生じうる。インフルエンザ
迅速検査、サイトメガロウイルスアンチゲネミア、 β -
Dグルカンなどの検査を駆使し感染症の除外を行う
必要がある。IPFの急性増悪と臨床像が類似するも
のには、慢性過敏性肺炎の急性増悪もあり、吸入抗原
検査も有用であろう。急性増悪の誘因が推定される場
合があり、本邦ではIPFに対するステロイドの減量
や、稀ではあるが手術後やBALなどの検査手技後に
急性増悪が生じる可能性が指摘されている²⁶⁾。さら
に、薬剤性の誘因としてIPFに合併した肺癌に対する
gefitinibの投与による急性増悪の誘発の報告や⁷⁾、海外
では進行したIPFに対するinterferon γ 治療により、
急性増悪が誘発されたとの報告がある⁸⁾。

臨床像では、今回の検討では発熱やCRPの上昇を
高率に認めたが、白血球増多や、LDH、KL-6、SP-A、
SP-Dなどの上昇も報告されている¹³⁾。BALの検討で
は、IPFの急性増悪では、安定期と比べマクロファージ
比率の有意な低下を認めた。IPFでは、細胞分画で
はほとんど異常を認めないが、急性増悪時にはリンパ
球、好中球、好酸球などの炎症細胞が、種々の割合で
上昇するため、マクロファージ比率の低下を認めてい

た¹⁴⁾。BALは各種の肺感染症の評価に有用であるが、
急性増悪症例においては、呼吸不全の悪化に十分留意
する必要がある。

急性増悪の画像所見は、胸部単純X線所見では、
IPFに認められる両下肺野主体の粒状網状影、容積減
少所見に加え、新たに両側性すりガラス陰影、浸潤影
の出現を認めた。HRCTは急性増悪の診断に特に有用
である。現在IPFの診断において、HRCTでの蜂巢肺
所見の重要性が認識されている。したがってIPFに高
頻度にみられる胸膜直下の蜂巢肺所見+びまん性の
濃度上昇域を認める場合は、IPFの急性増悪の可能性
を強く示唆する所見と考えられる。びまん性の濃度上
昇域は新たに生じた急性増悪の病変に対応する所見
として理解される¹⁵⁾。

予後の検討では、急性増悪症例では生検前の罹病期
間が7.3ヵ月と、IPF安定期25.4ヵ月より有意に短い
にも関わらず、生検後の中間生存期間2.5ヵ月と、IPF安
定期症例と比較し極めて予後不良であった。本病態
は、従来の報告¹⁾でも初回急性増悪での死亡率約80%、
改善例でも平均6ヵ月で死亡するとされており、一般
に予後不良と認識されている。治療有効例では比較的
軽症例、ステロイド未治療例に治療有効例が多い¹⁶⁾。
また、米国においてもSLBで組織学的にUIP+DAD
パターンを呈した症例(本邦のIPFの急性増悪に相
当すると考えられる)の予後は不良と報告されてい
る¹⁷⁾。このように、IPFの急性増悪は、急性期を乗り
越えても長期予後は不良な疾患であるためSLBの適
応には慎重を要し、外科的肺生検がなくとも診断可能

Table 4 特発性肺線維症の急性増悪 (改訂試案)

IPFの経過中に、1カ月以内の経過で、

- ①呼吸困難の増強、
- ②HRCT所見で蜂巣肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、
- ③動脈血酸素分圧の低下有意な低下(同一条件下でPaO₂ 10mmHg以上)

のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする。
明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する

参考所見: (1) CRP、LDHの上昇
(2) KL-6、SP-A、SP-Dなどの上昇

な精度の高い臨床診断基準が必要であると思われる。

以上の自験例での外科的肺生検にて診断した IPF 急性増悪症例の検討結果と、文献的検討をもとに、新しい診断基準を表4のごとく提案したい。改訂のポイントは、昨今の間質性肺炎の診断における HRCT の位置づけを考え、HRCT 所見を診断基準に含め、IPF 診断の要である蜂巣肺所見と急性増悪を意味する新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影の確認の重要性を強調した。また、除外診断は従来の肺感染症、心不全に、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓も加えた。参考所見として、KL-6、SP-D、SP-D などのマーカーも加えた。今後、この臨床診断基準を用いての、IPF の急性増悪の更なる検討が必要であろう。

引用文献

- 1) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-1020.
- 2) Kondo A, Saiki S. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Interstitial pneumonia of unknown etiology*, ed by M Harasawa et al, University of Tokyo Press, Tokyo, 1989 p. 34-42.
- 3) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
- 4) 谷口博之, 近藤康博, 横井豊治. 間質性肺炎—急性増悪の臨床. 最新内科学体系, プログレス 11 呼吸器疾患, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎監修, 中山書店. 東京, 1997, p. 206-216.
- 5) American Thoracic Society: International

multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304, 2001

- 6) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1994; 174: 379-86.
- 7) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003 11; 361: 137-9.
- 8) Honore I, Nunes H, Groussard O, Kambouchner M, Chambellan A, Aubier M, Valeyre D, Crestani B. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 953-7.
- 9) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J*. 2003; 22: 821-6.
- 10) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, du Bois RM, Hansell DM, Polychronopoulos V, Vassilakis D, Kerr JR, Evans TW, Nicholson AG. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 2003; 119: 709-14.
- 11) 佐藤篤彦. 特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成6年度研究報告書. 1995; p. 9-11.
- 12) 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* 161 : 646-664, 2000.
- 13) 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 (5 Pt 1) : 1680-4.
- 14) 近藤康博, 谷口博之. 開胸肺生検で確認し, ステロイド療法が効果的であった UIP 急性増悪・亜急性増悪例の臨床病理学的検討. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成 4 年度研究報告書. 1993 ; p. 162-164.
- 15) Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol*. 1997 ; 168 : 79-83.
- 16) 高橋 亨, 棟方 充, 大塚義紀ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するステロイドパルス療法施行例の予後. *日胸疾会誌*, 39, 9-15, 1997.
- 17) Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL, Allen MS, Schroeder DR. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 175-9.

特発性肺線維症に合併した原発性肺癌の 胸部 CT 所見に関する研究

岸 一馬¹ 本間 栄¹ 黒崎 敦子²
元井 紀子³ 吉村 邦彦^{1*}

特発性肺線維症 (IPF) には高率に肺癌が合併するが、その高分解能 CT (HRCT) 所見に関する報告はない。本研究では IPF 合併肺癌の HRCT 像の特徴を明らかにすることを目的とした。1993 年より 2002 までに当科に入院した IPF に合併した肺癌 30 例を対象として、病歴、HRCT 画像、病理組織を解析した。男性 27 例、女性 3 例で、平均年齢は 69 歳であった。全例で喫煙歴を有した。HRCT では 30 例中 28 例 (93%) が軟部組織濃度からなる結節を呈していた。結節の辺縁は明瞭が 82%、分葉状が 86%、棘状が 50% であった。エアブロンコグラムは 57% に認められた。肺癌は全例が肺野末梢に存在した。組織型は扁平上皮癌と腺癌が最も多かった。IPF 合併肺癌に典型的な HRCT 所見は、胸膜下領域の境界明瞭で分葉状の結節である。

Distinctive Findings on High-Resolution Computed Tomography in Primary Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Kazuma Kishi¹, M.D., Sakae Homma¹, M.D., Atsuko Kurosaki², M.D.,
Noriko Motoi³, M.D., and Kunihiro Yoshimura¹, M.D.

¹Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center,

²Department of Diagnostic Radiology,

³Department of Pathology, Toranomon Hospital

The characteristics of high-resolution computed tomography (HRCT) findings in primary lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have not been well described, although patients with IPF frequently develop lung cancer. This study was aimed to evaluate HRCT findings of lung cancer associated with IPF. We analyzed 30 patients with lung cancer who had preceding IPF and under regular follow-up between 1993 and 2002. Medical records, radiographs including HRCT scans, and histological slides were reviewed. Our study group included 27 males and 3 females (mean age, 69 years). All patients were current or past smokers. In 28 of 30 patients, the most common HRCT pattern of lung cancer was a nodular lesion with soft-tissue attenuation. Nodule margins were well defined in 23 lesions (82.1%), associated with lobulation in 24 (85.7%) or characterized by spiculation in 14 (50%). Air-bronchogram was observed in 16 lesions (57.1%). All nodules were located in the peripheral area of fibrotic lesions. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were the most frequent histologic types in IPF associated with lung cancers. The typical HRCT findings of lung cancer associated IPF were well defined nodular lesions with lobulation in peripheral areas of the lung.

緒 言

特発性肺線維症 (以下 IPF) には高率に肺癌が合併することが知られており、男性の喫煙者で、末梢型が多いといわれる¹⁻⁵⁾。IPF に合併した肺癌の胸部単純 X 線写真の特徴は、蜂窩肺に伴う結節影ないし線状影と報告されている⁶⁾。一方、胸部 CT 所見に関しては Lee ら⁷⁾の検討があるのみで、辺縁不明瞭なコンソリデーション様の腫瘤が最も頻度が高かったと報告されている。しかしながら、これまでに高分解能 CT (HRCT) 所見に関する報告はない。そこでわれわれは、IPF 合併肺癌の HRCT 所見の特徴を検討した。

対象と方法

1993 年 3 月より 2002 年 8 月までに当科に入院した IPF 64 例のうち、肺癌を合併した 30 例 (男性 17 例、女性 3 名、平均年齢 69 歳) を対象とした。全例に喫煙歴があった。IPF の診断は ATS/ERS の診断基準に従った⁸⁾。肺癌は組織学的に診断され、その方法は経気管支的肺生検 11 例、手術 6 例、喀痰細胞診 6 例、経皮針生検 6 例、そして剖検 1 例であった。

使用した CT 機種は GE 製 CT 9800 または High Speed Advantage であった。通常 CT 画像は 10 mm 厚、10 mm 間隔で全肺野を撮影した。更に病巣部を 1 から 5 mm 厚で撮影し HRCT 画像を作成した。

HRCT 画像は軟部組織濃度からなる結節とその他のパターンの 2 つに分類した。そして、結節に関しては、辺縁の性状 (明瞭、不明瞭、平滑、不整、spiculation, lobulation, 末梢血管収束像、胸膜陥入像) と内部の性状 (エアブロンコグラム、石灰化、空洞) を検討した。

原発部位は肺葉別とともに末梢型ないし中枢型に分類した。更に、肺癌と蜂窩肺の位置関係を検討した。

肺癌の組織型は WHO 分類に基づいた¹⁰⁾。切除肺 9 例および剖検肺 4 例を用いて肺癌と線維化巣の関係を病理組織学的に検討した。

結 果

肺癌の HRCT 像は、結節が 28 例 (93%)、その他が 2 例 (7%) であった (Fig. 1)。結節の最大径は 10 から 70 mm、平均 36 mm であった。その他の 2 例のうち 1 例は広範なスリガラス影を呈した粘液産生性細気管支肺胞上皮癌で (Fig. 2)、もう 1 例は全周性の胸膜肥厚像を呈した腺癌であった (Fig. 3)。

結節パターンを呈した 28 例の HRCT 所見を Table 1 に示す。辺縁の性状は、明瞭 23 例 (82%)、不整 22 例 (79%) で、lobulation を 24 例 (86%)、spiculation を 14 例 (50%) に認めた。内部の性状として、エアブロンコグラムを 16 例 (57%) に認め、空洞および微細な石灰化を各 3 例に認めた。

結節は全て肺野末梢に存在し、1 例を除いて胸膜と接触していた。肺葉別では、右上葉 6 例、右下葉 9 例、左上葉 7 例、左下葉 6 例であった。

肺癌と蜂窩肺の位置関係に関して、17 例は蜂窩肺内または蜂窩肺に接して肺癌が存在したが、13 例は蜂窩肺と離れていた (Fig. 4)。これら 13 例中 12 例は上葉に位置し、腫瘍の周囲に蜂窩肺は認めないものの、不整な線状影ないし網状影を認め、切除肺ならびに剖検肺より病理組織学的に腫瘍周囲の線維化が確認された。

考 案

本研究より判明した IPF 合併肺癌に特徴的な HRCT 所見は、境界明瞭で分葉状の軟部組織濃度からなる結節であった。これらの HRCT 所見は、最近 CT による発見が増加している巣状のスリガラス濃度上昇を呈する非粘液産生型細気管支肺胞上皮癌とは異なるものである^{11,12)}。更に、われわれの結果は Lee ら⁷⁾が IPF 合併肺癌に典型的な CT 所見として記載した辺縁不明瞭なコンソリデーション様の腫瘤とも異なっていた。この理由の一つとして、Lee らの検討では 25% の症例しか HRCT が撮影されていないことが考えられた。原発部位に関しては、全例が線維化の強い肺野末梢に存在し、以前の報告と一致した²⁻⁷⁾。

IPF 合併肺癌の組織型の頻度は、報告により異なっている^{1-5,7)}。幾つかの研究では、扁平上皮癌が最も頻度が高かったが^{1,3,5,7)}、他方、腺癌が優位であったとする報告もある^{2,4)}。今回の検討では、扁平上皮癌と腺癌

1 虎の門病院呼吸器センター内科

2 同 放射線診断科

3 同 病理部

* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

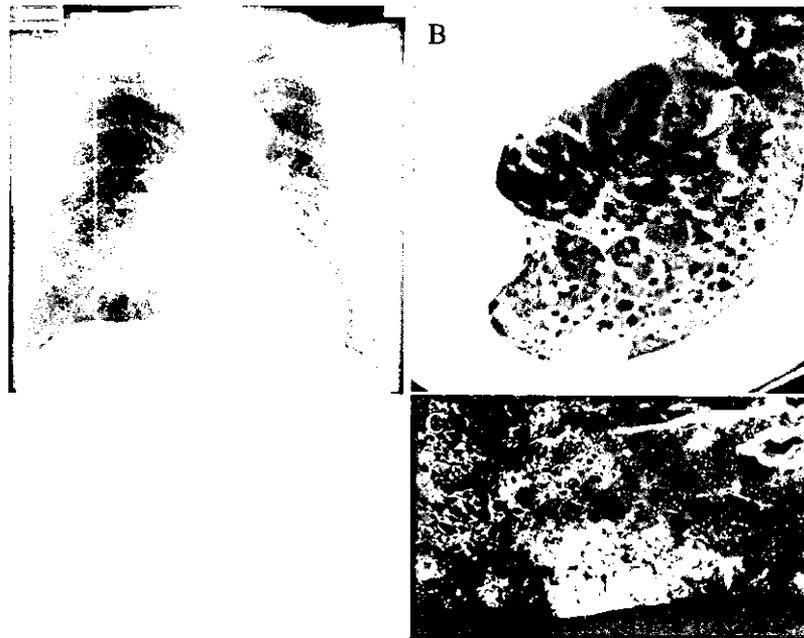


Figure 1. An individuals with squamous cell carcinoma associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A: A chest radiograph shows a reticular pattern on both. No nodular opacity suggestive of lung cancer is seen. B: HRCT scan at the level of the left lower lung reveals a lobulated nodule located at the peripheral lung field adjacent to honeycombing. C: Gross photograph of the cut surface of the resected left lower lobe showing honeycombing and a lobulated cancerous mass.

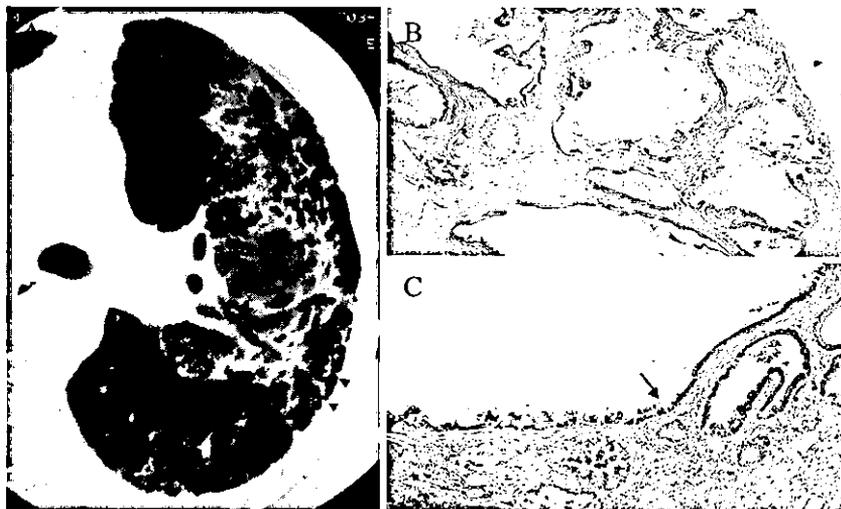


Figure 2. Bronchioalveolar carcinoma associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A: CT scan reveals peripheral honeycombing (arrowheads) and internal diffuse ground-glass opacities resembling acute exacerbation of IPF. B: Low-magnification photomicrograph of autopsied lung specimen showing bronchioalveolar carcinoma invasion to the honeycomb wall. (haematoxylin and eosin staining, $\times 2$) C: Same as B, but higher magnification photograph demonstrating co-existence of bronchiolar metaplasia and bronchioalveolar carcinoma. The arrow indicates the front of bronchioalveolar carcinoma (haematoxylin and eosin staining, $\times 10$)

がそれぞれ 40% で最も頻度が高かった。

IPF に肺癌の合併が多い理由はいまだ明らかではない。幾つかの研究では肺癌と線維化の密接な関連性を指摘している^{2,4-6,13,14}。Meyer と Liebow は蜂窩肺内の異型上皮細胞の増生に最初に注目し、これらの異型上皮細胞を前癌病変と推察している。今回の検討でも、病理学的に肺癌は異型上皮の増生を伴う線維化内

ないし線維化に接して存在しており、彼等の説を支持するものであった。また、今回の検討では、全例が喫煙者であったが、これは喫煙を IPF 合併肺癌の危険因子とする以前の報告と一致する所見であった¹⁻⁵。

以上、IPF 合併肺癌に典型的な HRCT 所見は、胸膜直下の境界明瞭で分葉状の結節である。HRCT は IPF に合併した肺癌の診断に有用である。

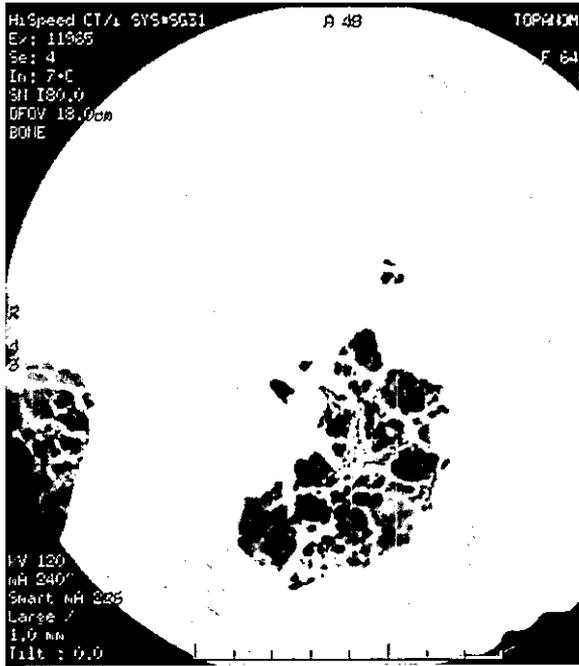


Figure 3. Chest CT scan of lung adenocarcinoma associated with idiopathic pulmonary fibrosis showing honeycombing and extensive pleural thickening in the left hemithorax resembling malignant pleural mesothelioma.

Table 1. HRCT findings of 28 nodular lesions of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis

Parameter	No. of cases (%)
Nodular margin	
Well defined	23 (82.1)
Poorly defined	5 (17.9)
Smooth	6 (21.4)
Irregular	22 (78.6)
Lobulation	24 (85.7)
Spiculation	14 (50.0)
Convergence of peripheral vessels	11 (39.3)
Pleural retraction	9 (32.1)
Internal features	
Air-bronchogram	16 (57.1)
Cavitation	3 (10.7)
Calcification	3 (10.7)



Figure 4. Lung adenocarcinoma developed in an individual with idiopathic pulmonary fibrosis. A: HRCT scan reveals a spiculated nodule in an area of subpleural reticulation. B: CT scan at the level of the lung bases demonstrating bilateral honeycombing formation. C: Low magnification of the resected lung showing fibrotic foci and honeycombing lined by adenocarcinoma cells. (haematoxylin and eosin staining, $\times 10$)

参考文献

- 1) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496-499.
- 2) Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37: 11-19.
- 3) Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1992; 167: 231-237.
- 4) Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, Banba J. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;

- 45 : 925-932.
- 5) Aubry M-E, Myers JL, Douglas WW, Tazelaar HD, Washington Stephens TL, Hartman TE, Deschamps C, Pankratz VS. Primary pulmonary carcinomas in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2002 ; 77 : 763-770.
 - 6) Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968 ; 45 : 211-219.
 - 7) Lee HJ, Im J-G, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996 ; 20 : 979-982.
 - 8) American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
 - 9) Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule : High-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991 ; 179 : 469-476.
 - 10) Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumors.* 3rd ed. Berlin, Germany : Springer-Verlag ; 1999. World Health Organization International Histological Classification of Tumors series.
 - 11) Jang H-J, Lee KS, Kwon J, Rhee CH, Shim YM, Han J. Bronchioloalveolar carcinoma : Focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 1996 ; 199 : 485-488.
 - 12) Kishi K, Sakae H, Kurosaki A, Motoi N, Kohno T, Nakata K, Yoshimura K. Small lung tumors with the size of one centimeter or less in diameter : Clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 43-51.
 - 13) Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965 ; 18 : 322-351.
 - 14) Fraire AE, Greenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973 ; 31 : 1078-1086.

間質性肺炎早期線維化巣における FGF-10, FGF-R, Fox f1 の発現についての検討

中山 智子 福田 悠*

肺の間質細胞に存在する転写因子 Fox f1, 増殖因子 FGF-10 は, マウス胎児肺において肺葉の形成, 肺胞の成熟, 上皮増殖に重要な役割を持つことが示されている。間質性肺炎における上皮, 肺胞の再生とこれらの因子についての関連を, 予後不良な UIP と, 良好な COP を対象として, 抗 FGF-10 抗体, 抗 FGF-R 抗体を用いた免疫組織化学, および micro dissection で採取した早期線維化巣での各因子の mRNA の発現を real time PCR で測定し, 疾患特異性を検討した。免疫組織化学では, FGF-10 は UIP の早期線維化巣の間質細胞に強く, COP では弱く染色された。両疾患で FGF-R は線維化巣の被覆再生上皮に強い陽性像を示した。Real time PCR では, FGF-10 は UIP で高く, COP で低い発現傾向を示した。Fox f1 は, UIP で低く, COP で高い発現傾向を示した。UIP では, 上皮再生, 増殖が不良であり, より多くの FGF-10 を必要としている可能性が考えられる。Fox f1 の低発現は, UIP における肺胞再生不良の反映であり, その下流には MMP-1, 3 などがあることから, UIP の線維化巣における細胞外基質吸収が阻害されている可能性が考えられる。

Expression of fibroblast growth factor-10 (FGF-10), FGF-receptor and Fox f1 in early fibroblastic lesions of interstitial pneumonia

Tomoko Nakayama, and Yuh Fukuda

Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

FGF-10 (Fibroblast growth factor-10) and transcription factor, Fox f1 exist in the interstitial cells in lung tissue and have very important role for lung morphogenesis and development. FGF-10 plays a key role in epithelial proliferation and alveolar bud formation. Fox f1 has many transcriptional target genes, such as MMP-1, stromelysin, HGF, which are closely related to the pathogenesis of interstitial pneumonia. We investigated immunohistochemical analysis and real time PCR in micro dissected early fibroblastic lesions of UIP and COP lung tissues to confirm the relation between the alveolar regeneration and these factors. In immunohistochemistry, FGF-10 was positive in interstitial cells in fibroblastic focus, but COP showed weakly positive in bud type early fibrotic lesion. FGF-R was strong positive at regenerative epithelial cells covering the fibroblastic focus in UIP. In real time PCR assay, FGF-10 showed high tendency in UIP. It was remarkable in an early fibrotic lesion. Fox f1 showed a low tendency in UIP. It was remarkable in an early fibrotic lesion. It is supposed that a lot of FGF-10 is more required for epithelial proliferation and alveolar regeneration in UIP than COP. It is also supposed that low expression of Fox f1 is reflection of alveolar regenerative insufficiency and inhibition of extracellular matrix absorption in UIP.

はじめに

特発性間質性肺炎は原因不明の間質性肺炎 (IP) であり、現在は病理組織学的に 7 型に分類されている¹⁾。病理形態と臨床経過、予後は非常に関連している。IP の線維化は、疾患の差異に関係なく、肺胞腔内に形成されるが、予後不良の通常型間質性肺炎 (UIP) では、高度な上皮傷害が広範囲に起こった結果、壁在・閉塞型の腔内線維化を形成する²⁾³⁾。侵入した線維芽細胞は筋線維芽細胞の性格が強く、盛んな細胞外基質産生を示す⁴⁾。基質を吸収するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) とその阻害物質である TIMP のバランスでは TIMP が優位の吸収されにくい線維化を形成し、線維化巣における上皮の再生、修復も不十分であるため、結果として肺胞構造の不可逆的な破壊、改築が進行する⁵⁾。一方、予後が良好な COP では、傷害は局所的であり、UIP とは対照的な吸収される線維化を示す。

転写因子 Fox f1 は、マウスでは肺の間質細胞、血管内皮細胞で産生され、その欠損マウスは発生段階において肺形成が阻害される事が報告されている⁶⁾⁻⁸⁾。binding affinity が高い gene としては成長因子である HGF や、MMP-1, 3 などが確認されている⁹⁾。上皮増殖因子である FGF-10 は、肺葉形成において、最も上流に位置する制御分子として認識されており、上皮形成、増殖に深く関与する⁹⁾⁻¹⁵⁾。UIP では、線維化が吸収されないことのみならず、修復する上での上皮再生が不良であることが、UIP の病理形態学的な特徴である事が示されている。本研究では肺の形成に不可欠であり、間質性肺炎の発生機序に関連した多くの gene を転写の target とする Fox f1 と上皮増殖因子である FGF-10 の局在と発現を、UIP と COP 肺組織において確認し、疾患特異性と病態の関連について検討した。

対象と方法

1. 肺組織

外科的肺生検検体 8 例 (UIP 4 例, COP 4 例) を対象とした。検体処理は、光顕像と免疫組織化学のため

に、4% paraformaldehyde/0.1 M PBS pH 7.4 に固定後、パラフィン包埋を行なった。Micro dissection に用いる検体は、切除後直ちに OCT compound 内に包埋後、 -80°C で急速凍結した新鮮凍結標本を用いた。

2. 光顕および免疫組織化学

薄切標本は、Hematoxylin-eosine (HE), Alcian blue-PAS (Al-PAS), Elastica-Masson-Goldner (EMG) 染色を行なった。免疫組織化学は、avidin-biotin peroxidase 法により、抗 FGF-10 抗体、抗 FGF-R 抗体を用いて行なった。

3. Laser capture micro dissection と RNA の抽出

凍結組織をクライオスタット -20°C 下で、 $10\ \mu\text{m}$ で薄切し、70% エタノールで 30 秒固定後、DEPC 水で水洗し、同様に DEPC 処理したトルイジンブルーによる染色を 10 秒行なった。水洗後風乾し、Leica 社製 Laser capture micro dissection 機器 (Leica AS LMD[®]) にて、早期線維化巣を切り出した (Fig. 1)。サンプルは RNA 抽出キット (QIAGEN 社 RNeasy mini[®]) の抽出溶液中に回収し、同キットにより RNA の抽出を行なった。

4. Real time PCR

抽出 RNA を逆転写反応キット (Takara 社 RNA PCR kit (AMV) Ver. 2.1 (r) で cDNA に変換し、FGF-10, FGF-R, Fox f1 の TaqMan probe を用いて 40 サイクルの Real time PCR を ABI PRISM 7900 (Applied Biosystem 社製) にて行なった。サンプルは、上記の方法で micro dissection した早期線維化巣と、凍結検体の薄切一枚切片 (以後全切片と称する) の両方で FGF-10, Fox f1 を測定した。FGF-R は全切片のみ検討した。各結果は、同条件下に内部標準として測定した β -actin との比を算出し、相対値とした。

5. 統計解析

算出された相対値を Fisher 法にて検定、解析を行なった。

結 果

1. 光顕および免疫組織化学 (Fig. 2)

FGF-10 は、UIP 早期線維化巣の線維芽細胞に陽性像を示した (Fig. 2A)。COP の早期線維化巣の線維芽細胞はわずかに陽性細胞を認めるのみである (Fig. 2B)。UIP では COP に比較して強い染色性を示した。FGF-R は UIP, COP において、再生上皮に強い陽性

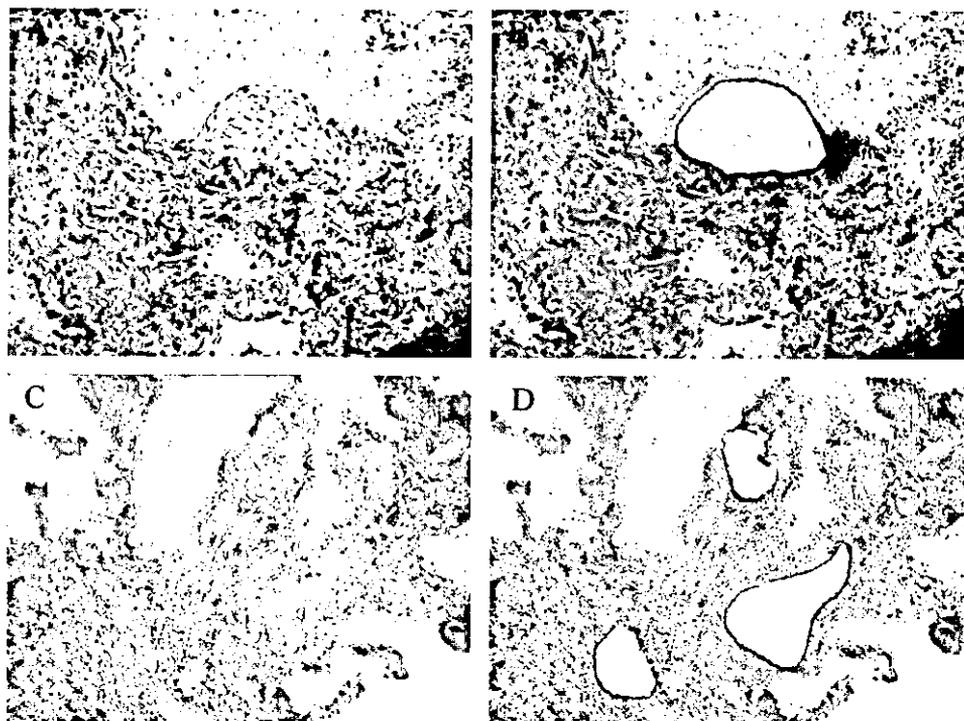


Fig. 1 Cutting by laser capture micro dissection method of early fibrotic lesions from tissue sample of patients with UIP (A and B) and COP (C and D).
 A. Fibroblastic focus was located at intra-alveolar area. It is incorporated into alveolar wall.
 B. Post cutting image.
 C. Early fibrotic lesions showing bud-type are formed in intra-alveolar spaces.
 D. Post cutting image.

像を示した (Fig. 2C).

2. Real time PCR (Table 1, Fig. 3)

症例数と、算出値のばらつきにより、有意差は示されなかったが、FGF-10はCOPに比べUIPにおいて、高い傾向を示し、その傾向は早期線維化巣において顕著な傾向を示した。またFoxf1はUIPに比べCOPにおいて、高い傾向を示し、その傾向は早期線維化巣において顕著な傾向を示した。全切片におけるFGF-Rの比較では、UIP, COP間に明らかな差は認められなかった。

考 察

FGF-10は、肺間質細胞に存在する上皮増殖因子で、上皮細胞上の膜貫通型受容体であるFGF-Rと結合する。その結果MAP kinase系を介したシグナル伝達が行われ、核内転写因子に作用することで、細胞増殖に関与することが示されている¹¹⁾。胎生肺の形成過程では、FGF-10の欠損マウスは四肢と肺葉の欠損を引き起こし、出生直後に死に至ることから、肺の形成には必須の因子であり、肺形成の最も上流に位置する

制御因子として認識されている¹⁵⁾。主として上皮増殖作用とともに、肺芽形成を誘導し、肺胞の分葉、成熟に関与する⁹⁾⁻¹⁵⁾。間質性肺炎において、予後不良のUIPでは、線維化巣における上皮の再生が不良であることが、線維化の吸収不良の一因と考えられていることから、当初は強力な上皮増殖因子であるFGF-10が、UIPでは低く、COPでは高いことを予想した。しかし、結果は免疫組織化学、Real time PCRともに、UIPの早期線維化巣において高発現の傾向を示した。また、再生上皮には免疫組織化学でFGF-Rが強い陽性像を示していることからみても、UIPでは、病変部における上皮の再生、増殖が不良であるために、より多くのFGF-10を必要としている可能性が考えられる。一方、転写因子であるFoxf1は、同様に肺形成に重要な因子であることが示されている⁶⁾。Foxf1欠損マウスは、胎生中に胚外中胚葉の欠損により死に至り、ヘテロマウスにおいても肺葉形成不全、肺胞の成熟不全が認められる⁶⁾。今回のReal time PCRにおけるUIPでのFoxf1の低発現の傾向は、肺胞再生不良を反映している可能性が考えられる。Foxf1が転写因子としてtargetにする遺伝子としては、細胞増殖に関

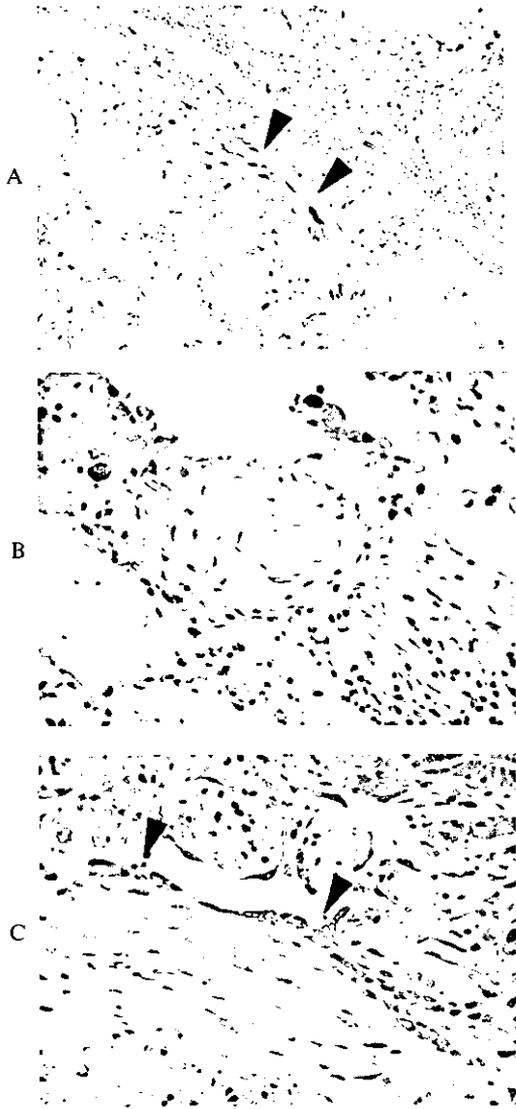


Fig. 2 Immunohistochemical findings of FGF-10 and FGF-R
 A. Interstitial cells located in the area of fibroblastic focus are positive for FGF-10 in UIP (arrow heads).
 B. Interstitial cells in an intra-alveolar bud are slightly or negative for FGF-10 in COP.
 C. FGF-R is strongly positive at regenerative epithelial cells covering the fibroblastic focus in UIP (arrow heads).

Table 1 Relativity value of real time PCR assay. Each values was divided by a calibrator normalized β -actin gene value.

	Whole section	Early fibroblastic lesion	Whole section	Whole section	Early fibroblastic lesion
	FGF-10/ β	FGF-10/ β	FGF-R/ β	Foxf1/ β	Foxf1/ β
UIP1	0.36	28.3	3.99	0.1	6.95
UIP2	1.02	1.29	5.74	0.18	3.3
UIP3	0.79	6.31	19.3	2.39	4.42
UIP4	1.48			1.88	
COP1	0.1	0	29.64	1.7	4.5
COP2	0.6	1.10	8.17	0.3	7238
COP3	0.2	0.22	2.98	1.7	39.6
COP4	0.1			1.55	

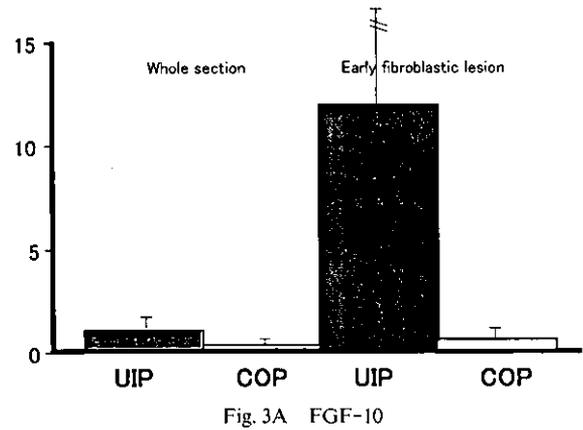


Fig. 3A FGF-10

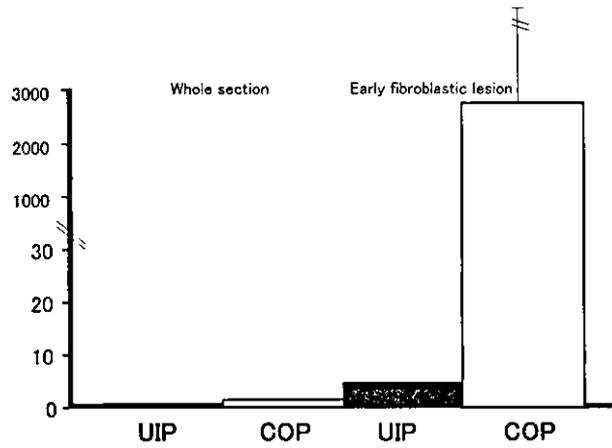


Fig. 3B Fox f1

Fig. 3 Real time PCR assay for FGF-10 and Fox f1 compared with UIP and COP.

A. FGF-10 shows a high tendency in UIP. It is remarkable in an early fibrotic lesion.

B. Fox f1 shows a low tendency in UIP. It is remarkable in an early fibrotic lesion.

連する HGF, 細胞外基質吸収に関する MMP-1, 3 (stromelysin) といった間質性肺炎の形成機序に関連する因子が含まれている。線維化を吸収する MMP を制御する Fox f1 の UIP における低発現の傾向は、線維化巣における細胞外基質の吸収が阻害され、線維化の吸収不全に関連することが予想される。これらの結果は特に病変部である早期線維化巣において顕著な傾向を示しており、線維化における FGF-10, Fox f1 の関与が強く予想された。現時点での FGF-10 と Fox f1 の直接的な関連は明らかではないが、いずれの因子も肺形成、上皮再生、増殖に深く関与する重要な因子であり、今後、検討症例数を増やして検討する予定である。

References

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165(2): 277-304, 2002.
- 2) Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y and R.G. Crystal: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 122(3): 443-461, 1986.
- 3) Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenber CI, Rennard SI, and Crystal RG. Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. *Am J Pathol* 118(3): 452-475, 1985.
- 4) 福田悠. 呼吸器疾患の病理: 慢性間質性肺炎の病理. *呼吸*, 17(2): 183-187, 1998.
- 5) Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S, Kitaichi M, and Yamanaka N. Localization of matrix metalloproteinase-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung disease. *Lab Invest* 78(6): 687-698, 1998.
- 6) Mahlapu M, Enerback S and Carlsson P. Haploinsufficiency of the forkhead gene *Foxf1*, a target for sonic hedgehog signaling, causes lung and foregut malformations. *Development* 128, 2397-2406, 2001.
- 7) Lim L, Kalinichenko VV, Whitsett JA, Costa RH. Fusion of lung lobes and vessels in mouse embryos heterozygous for the forkhead box *fl* targeted allele. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 282(5): L1012-22, 2002.
- 8) Kalinichenko VV, Zhou Y, Shin B, Stolz DB, Watkins SC, Whitsett JA, Costa RH. Wild-type levels of the mouse Forkhead Box *fl* gene are essential for lung repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 282(6): L1253-65, 2002.
- 9) Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, Yamasaki M, Yoshizawa T, Sato T, Yagishita N, Matsui D, Koga Y, Itoh N, Kato S. *Fgf10* is essential for limb and lung formation. *Nat Genet*. 21(1): 138-41, 1999.
- 10) Chelly N, Mouhieddine-Gueddiche OB, Barlier-Mur AM, Chailley-Heu B, Bourbon JR. Keratinocyte growth factor enhances maturation of fetal rat lung type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 20(3): 423-32, 1999.
- 11) Lebeche D, Malpel S, Cardoso WV. Fibroblast growth factor interactions in the developing lung. *Mech Dev*. 86(1-2): 125-36, 1999.
- 12) Weaver M, Dunn NR, Hogan BL. *Bmp4* and *Fgf10* play opposing roles during lung bud morphogenesis. *Development*. 127(12): 2695-704, 2000.
- 13) Ohuchi H, Hori Y, Yamasaki M, Harada H, Sekine K, Kato S, Itoh N. *FGF10* acts as a major ligand for *FGF receptor 2 IIIb* in mouse multi-organ development. *Biochem Biophys Res Commun*. 2; 277(3): 643-9, 2000.
- 14) Yano T, Mason RJ, Pan T, Deterding RR, Nielsen LD, Shannon JM. *KGF* regulates pulmonary epithelial proliferation and surfactant protein gene expression in adult rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 279(6): L1146-58, 2000.
- 15) Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, Yamasaki M, Yoshizawa T, Sato T, Yagishita N, Matsui D, Koga Y, Itoh N, Kato S. *Fgf10* is essential for limb and lung formation. *Nature Genetics*. 1999, 138-41.

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お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 遺伝子を行き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-

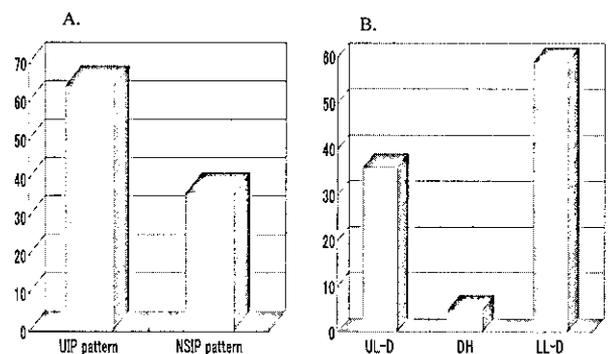


図 1 Histological and radiological analysis of familial interstitial pneumonia.

UL-D: 上葉優位型, DH: 全肺型, LL-D: 下葉優位型

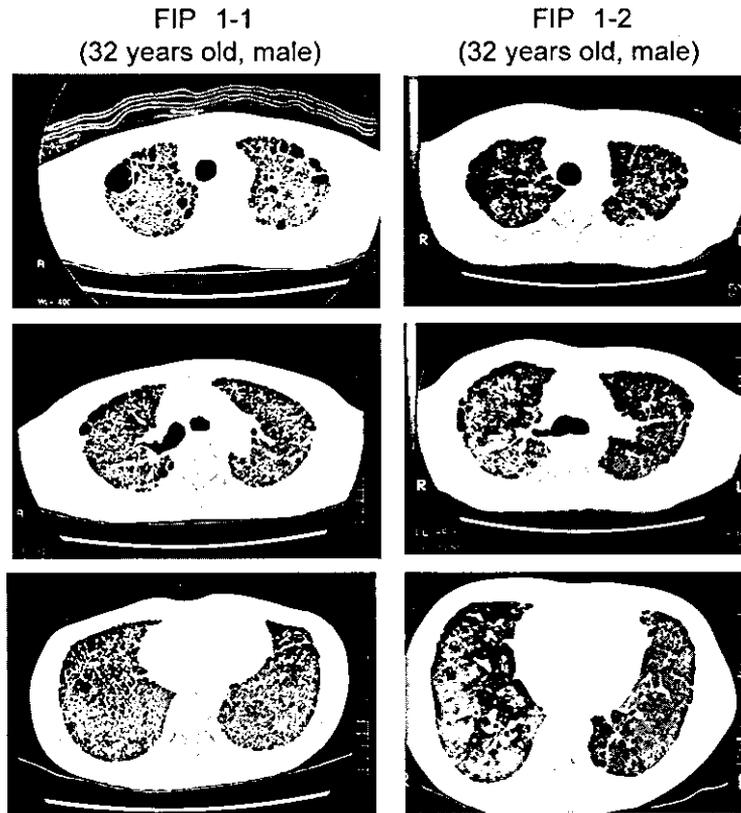


図2 Chest CT image of sibling pair case

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