

# 急速進行性特発性間質性肺炎における 組織学的分類の臨床的意義

近藤 康博<sup>1</sup> 谷口 博之<sup>1\*\*</sup> 加藤 景介<sup>1</sup> 小倉 高志<sup>2</sup>  
上甲 剛<sup>3\*</sup> 北市 正則<sup>4</sup>

【目的】 急速進行性の特発性間質性肺炎 (RP-IIP) の治療反応性および予後を検討する。

【方法】 1991年1月から2004年12月の間に外科的肺生検 (SLB) を施行したびまん性肺疾患症例において、RP-IIP 症例を検討した。RP-IIP の定義は、SLB にて間質性肺炎と診断した症例において、1) 3ヶ月以内の経過で、 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  の進行性の呼吸不全、2) 胸部レ線上下両側性の浸潤影、3) 膠原病や薬剤など既知の間質性肺炎をきたす疾患の除外、とした。SLB 所見は、特発性間質性肺炎の組織分類により分類した。

【結果】 RP-IIP は 26 例で、平均年齢は 63 (29-73) 歳、男性 21 例、女性 5 例。 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ; 247 で、初発症状から SLB までの期間は平均 29 (7-80) 日。診断は、DAD 9 例、UIP+DAD 7 例、OP 5 例、NSIP 5 例であった。臨床像による組織所見の鑑別は困難であった。26 例にステロイド療法が行われ、反応不良例には免疫抑制剤が投与された。全例における 3ヶ月生存率 69%、1年生存率 50% であった。NSIP および COP 症例は AIP および IPF 急性増悪症例に比べ有意に予後良好であった (Log rank test:  $p < 0.05$ )。

【結語】 RP-IIP には AIP 以外にも種々の間質性肺炎が含まれた。RP-IIP において組織学的分類が治療反応性や予後の類推に有用と思われる。

## Impact of histologic subclassification in rapidly progressive idiopathic interstitial pneumonia

Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>, Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>, Tomoki Kimura<sup>1</sup>, Osamu Nishiyama<sup>1</sup>, Keisuke Kato<sup>1</sup>  
Toyoharu Yokoi<sup>2</sup>, Masanori Kitaichi<sup>3</sup>, Takeshi Johkoh<sup>4</sup>, and Takashi Ogura<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

<sup>2</sup>Department of Medical Technology, Nagoya University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Laboratory of Anatomic Pathology, Kinki-chuo Chest Medical Center,

<sup>4</sup>Department of Diagnostic Medicine, Course of Biosystem Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine,

<sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

**PURPOSE :** This study aimed to evaluate the impact of histologic subclassification on the therapeutic responsiveness and prognosis in patients with rapidly progressive idiopathic interstitial pneumonia (RP-IIP).

**METHODS :** Patients who had undergone surgical lung biopsy (SLB) in our hospitals between Jan. 1991 and Dec. 2004 for diffuse lung disease were reviewed. We analyzed clinical data from the patients' medical records, and patients with RP-IIP were included in this study. The definition of RP-IIP is as follows; 1) progressive respiratory failure ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ ) within a few months, 2) bilateral infiltrates on the chest radiograph, 3) a diagnosis of interstitial pneumonia by SLB, 4) exclusion of known causes for interstitial pneumonia. Histologic classification was reanalyzed by two pathologists based on the currently redefined criteria for idiopathic interstitial pneumonias.

**RESULTS :** Twenty-six patients fulfilled the criteria of RP-IIP (age; 63 (29-73) y.o., male/female; 21/5,  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ; 247(170-297)). Durations between initial symptom and SLB were 29(7-80) days. Diagnosis of 26 patients consisted of 9 with DAD, 7 with DAD+UIP, 5 with OP, and 5 with NSIP. There were no differences in clinical and laboratory findings including degree of respiratory failure between histologic classifications. All patients received high-dose corticosteroid after SLB, and was combined with immunosuppressant with the choice dependent on the patient's response. In all patients, 3 months' survival and one year survival were 69% and 50%, respectively. The survival of patients with NSIP and OP was significantly better than that with DAD and UIP+DAD (Log rank test:  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION :** In patients with RPIP, various histologic patterns other than DAD were observed, and patients with DAD and UIP+DAD had poorer prognosis than those of OP and NSIP.

---

<sup>1</sup> 公立陶生病院呼吸器アレルギー内科

<sup>2</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>3</sup> 大阪大学大学院機能診断学

<sup>4</sup> 近畿中央胸部疾患センター研究検査科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

## はじめに

近年、原因不明の間質性肺炎の一群である特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIP) において、組織学的分類を基本とする、臨床・画像・病理的な分類基準が国際的に定められ<sup>1)</sup>、予後および治療反応性の類推に有効との知見に加え、この分類に基づく臨床研究による新知見が急速に集積されている。

従来、急性経過の間質性肺炎で、ARDS 類似の臨床像と、組織学的にびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage; DAD) を呈するものは急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia; AIP)<sup>2)</sup> と呼ばれ、予後不良とされているが、その検討報告も限られており死亡率も報告により差があった<sup>2-7)</sup>。AIP 以外の IIP において、特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia; COP), bronchiolitis obliterance organizing pneumonia (BOOP) の一部や<sup>8-10)</sup>、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の急性増悪症例において<sup>11,12,13)</sup>、AIP と紛らわしい急性呼吸不全の臨床像を呈することが報告されている。COP/BOOP 症例は、ステロイド反応性が良好との報告もあるが<sup>8)</sup>、必ずしも予後良好とは限らず<sup>9,10)</sup>、いずれも IIP の国際分類以前の報告であり、現在の分類基準に合致しているかどうかは明らかでないという問題がある。最近の急性呼吸急迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) 症例における肺生検の検討では、従来 ARDS の組織所見とされた DAD 以外にも様々な組織所見が認めることが報告されているが<sup>14)</sup>、組織診断と予後との関連においては検討していない。

以上のような背景から、急速進行性の経過を示した特発性間質性肺炎 (rapidly progressive idiopathic interstitial pneumonia; RP-IIP) 症例において、新しい IIP 分類基準に基づく組織学的分類を行い、治療反

応性および予後における臨床的意義を検討した。

## 対象と方法

1991 年 1 月から 2004 年 12 月の間に SLB を施行したびまん性肺炎疾患症例において RP-IIP 症例を検討した。RP-IIP の定義は SLB にて間質性肺炎と診断した症例において、1) 3ヶ月以内の経過で、 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  の進行性の呼吸不全、2) 胸部レ線両側性の進行性浸潤影、3) 膠原病や薬剤など既知の間質性肺炎をきたす疾患の除外、とした。SLB 所見は、特発性間質性肺炎 (IIP) の組織分類により分類した。

各臨床データは、平均±標準偏差で示した。組織分類による各臨床データの比較は Kruskal-Wallis の検定で行った。生存率曲線は Kaplan-Meier 法にて求め、DAD, UIP+DAD, NSIP/OP の 3 群での生存比較には Logrank テストを用いた。予後因子の解析には単変量および多変量解析を行った。

## 結 果

SLB 時に RP-IIP と診断した症例は 30 例であったが、経過中膠原病を発症した 4 例 (関節リウマチ 2 例 (usual interstitial pneumonia (UIP)+DAD, organizing pneumonia (OP) 各 1 例)、多発性筋炎 2 例 (DAD, OP 各 1 例)) を除いた 26 例を対象とした。組織診断は、DAD 9 例、UIP+DAD 7 例、OP 5 例、NSIP 5 例であった。26 例の平均年齢は 63 (29-73) 歳、男性 21 例、女性 5 例、初発症状から SLB までの期間は平均 29 (7-80) 日であり、発症から 1ヶ月以内 17 例、1ヶ月～3ヶ月以内 9 例と、1ヶ月以上の経過でも DAD, UIP+DAD と診断された症例が各 2 例認められた (Table 1) (Figure 1)。

Table 1 Clinical Features on Admission

	DAD (n=9)	UIP+A (n=7)	NSIP (n=5)	OP (n=5)
Average age (range)	64.1 (29-75)	62.9 (55-69)	56.6 (37-67)	66.2 (59-72)
Sex, M:F	6:3	7:0	5:0	3:2
Presenting complications				
Dyspnea	9/9	7/7	5/5	5/5
Cough	6/9	7/7	3/5	4/5
Fever	7/9	7/7	3/5	2/5
Duration (days) of symptoms	23.4 (7-70)	23.3 (9-39)	47. (7-80)	32.0 (20-60)
Fine crackle	0/9	2/7	1/5	0/5

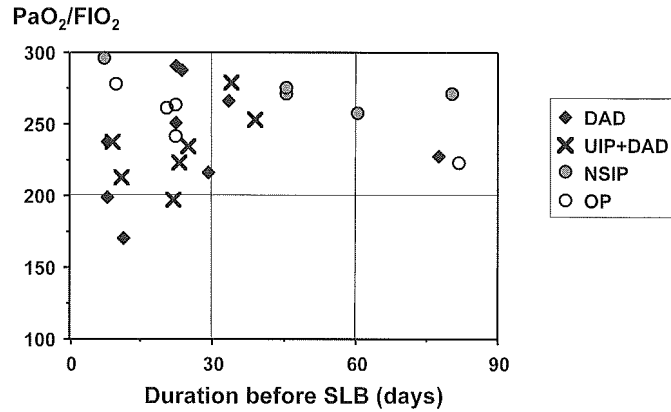


Figure 1 Relationships between  $PaO_2/FiO_2$  and prodrome duration

Table 2 Laboratory Findings on Admission

	DAD (n=9)	UIP+A (n=7)	NSIP (n=5)	OP (n=5)
WBC	9444 (7500-14000)	10292 (5700-23800)	10920 (3400-22200)	7260 (4800-9100)
CRP (>5mg/dL)	6/9	5/7	3/5	2/5
LDH (>normal)	9/9	6/7	3/5	4/5
IgG (mg/dL)	1604 (1229-2400)	1932 (1323-2317)	1938 (3400-22200)	1486 (4800-9100)
RA positive (%)	2/9	0/7	1/5	1/5
ANA positive (%)	0/9	3/7	3/5	1/5
$PaO_2 / FiO_2$	239 (170-292)	246 (205-297)	274 (257-296)	253 (222-278)
VC, %pred	57.4 (40.4-117.8)	55.1 (32.6-74.5)	66.6 (52.9-98.1)	74.9 (46.5-119.9)

Table 3 BALF Findings on Admission

	DAD (n=9)	UIP+A (n=7)	NSIP (n=5)	OP (n=4)
Cell count ( $\times 10^4$ )	28.8 (4.9-59.8)	19.9 (3.8-41.0)	49.6 (7.9-125.0)	23.5 (12.7-36.4)
Ma (%)	49.8 (3.0-76.7)	65.9 (28.0-96.0)	60.0 (13.0-94.0)	50.9 (2.0-93.6)
Ne (%)	13.1 (0.0-35.0)	7.1 (0.0-15.7)	19.3 (0-72.0)	9.9 (0-34.0)
Ly (%)	32.7 (4.3-73.0)	24.8 (0.6-62.7)	18.3 (4.0-34.0)	23.0 (3.8-81.0)
Eo (%)	3.0 (0.6-11.0)	1.4 (0.0-3.7)	1.8 (0.0-3.0)	6.8 (0.0-16.0)
OKT 4/8	1.87 (0.46-5.67)	3.51 (0.49-6.20)	1.74 (1.06-2.41)	1.94 (0.05-7.22)

Table 4 Therapy

	DAD (n=9)	UIP+A (n=7)	NSIP (n=5)	OP (n=5)
Pulse therapy	9/9	7/7	2/5	4/5
Prednisolone	9/9	7/7	3/5	5/5
Immuno-suppressant	8/9	6/7	1/5	3/5
cyclophosphamide	3/9	5/7	0/5	2/5
cyclosporin A	5/9	1/7	1/5	1/5

Follow up period; 48.1(0.4-203)M

入院時検査所見では、PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> は平均 247 で、種々の検査所見での組織型により差を認めなかった (Table 2)。BAL では、好中球、リンパ球、好酸球比率の増加を認め、組織型では差を認めなかった (Table 3)。

ステロイドパルス療法は 22 例に施行された。全例に、ステロイド療法が行われ、免疫抑制剤は 18 例

(cyclophosphamide 10 例, ciclosporine A 8 例) に併用された (Table 4)。

DAD 9 例において、経過中 2 例は、呼吸不全改善後に再悪化を認めている。最終的に 7 例が呼吸不全の進行で死亡した。UIP+DAD 7 例のうち、IPF 急性増悪の診断基準を満たすものは 4 例であった。残りの 3 例は、IPF としての慢性の経過や、高分解能 CT での蜂巢肺所見を確認できなかった。20 ヶ月以内に全例が呼吸不全の進行で死亡した。NSIP は 5 例中 2 例が呼吸不全の進行で死亡し、COP 症例では 5 例中 1 例が呼吸不全死、1 例が他病死 (癌死) であった。

全例において 3 ヶ月生存率 69%、1 年生存率 50%、中間生存期間 (median survival time; MST) は 14 ヶ月であった (Figure 2)。各組織型での MST は UIP+DAD 3 ヶ月、DAD 6 ヶ月、NSIP/OP 75 ヶ月で、NSIP および COP 症例は DAD および UIP+DAD 症例に比べ有意に予後良好であった (Log rank test: p < 0.05) (Figure 3)。

予後因子の単変量および多変量解析を Table 5 に示す。多変量解析では組織診断 (DAD or UIP+DAD) のみが有意な予後因子であった。

なお、AIP、NSIP、COP 症例で、経過中 IPF/UIP に移行した症例は認めなかった。

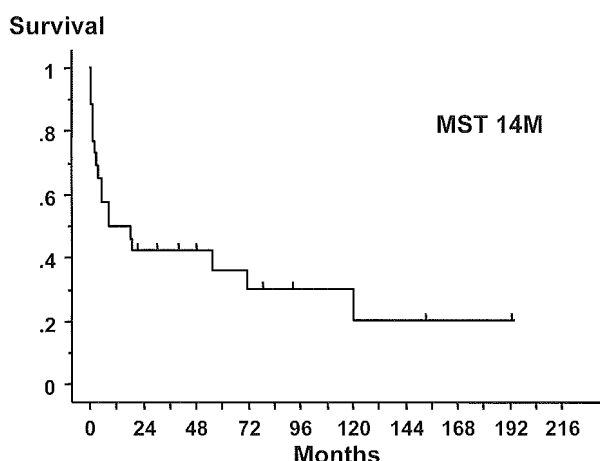


Figure 2

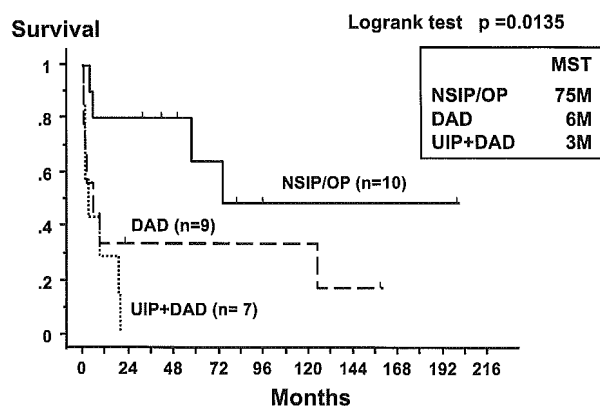


Figure 3

### 考 案

今回の結果では、急性経過の間質性肺炎を呈する症例には、DAD は 9 例・34%、UIP+DAD は 7 例・26%、NSIP、OP はそれぞれ 5 例・19% と、DAD 以外にも種々の組織型が含まれることが確認された。さらに、この IIP の組織分類により、OP/NSIP 症例は、DAD や UIP+DAD 症例と比べ Logrank テストで有意に

Table 5 Univariate analysis of the predictors of mortality

Variable	Hazard Ratio	95% confidence interval		p
		lower	upper	
Female	0.418	0.096	1.827	0.247
Smoking (-)	0.410	0.118	1.419	0.159
Duration (day)	1.009	0.983	1.036	0.505
CRP	1.009	0.946	1.075	0.795
LDH ↑ (-)	0.717	0.1622	3.169	0.661
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	0.999	0.986	1.013	0.993
BAL Ma%	1.018	0.995	1.041	0.122
Ne%	1.026	0.984	1.069	0.232
Ly%	0.970	0.942	0.999	0.043
Eo%	0.756	0.549	1.040	0.086
OKT4/8	0.826	0.635	1.075	0.155
Hx. (DAD or UIP+DAD)	2.609	0.847	8.037	0.095

Table 6 Multivariate analysis of the predictors of mortality

Variable	Hazard Ratio	95% confidence interval		p
		lower	upper	
BALF Ly%	0.988	0.966	1.012	0.333
BALF Eo%	0.883	0.704	1.107	0.279
Hx. (DAD or UIP+A)	4.119	1.156	14.679	0.029

予後良好であることが明らかとなった。さらに、多変量解析により、DAD あるいは UIP+DAD の組織所見が唯一の予後規定因子となったことから確認されている。以上の結果から、RP-IIP においても、IIP 分類での種々の疾患が混在し、その組織型により治療反応性や予後が規定されていると思われる。今後 RP-IIP での治療反応性の検討には組織所見を留意する必要があるだろう。

従来、BOOP/COP でも呼吸不全を呈しようとの報告<sup>8-10)</sup>が散見されたが、NSIP の疾患概念が提唱され、IIP の国際的な組織分類が提唱されてからの検討は限られる。Patel らは、ARDS 57 症例での SLB による検討を報告している<sup>14)</sup>。彼らの検討では、ARDS の組織所見とされる DAD は 40% の症例 (23 例) に認めただけで、他に IIP に含まれるものとしては BOOP 5 例、DIP 1 例が含まれていたが、UIP+DAD や NSIP といった症例は含まれておらず、組織分類による予後の差については検討されていない。

今回の検討では、各組織所見による臨床像の比較や、検査所見の比較では、各群間で明らかな差を認めなかった。BALF 所見でも、いずれの群においても好中球、リンパ球、好酸球比率の増加を認め、組織型により差を認めなかった。従来報告では、AIP や IPF の急性増悪では ARDS と同様に好中球分画の増加が強調されてきたが<sup>4,13)</sup>、今回の検討では、リンパ球、好酸球比率の増加も認める症例があり症例毎に多彩な BALF 所見を示した。今回の症例数は 26 例と少ないため結論的なことは論じられないが、現時点では、臨床像・検査所見から組織所見の類推することは困難と思われる。ただし、慢性の IPF の経過や HRCT 上での蜂巣肺所見の存在は IPF の急性増悪を疑う根拠になりうる。今後、症例を増やし、この点についての更なる検討が必要であろう。

今回の症例は全例でステロイド療法が行われている。従来、AIP においてはステロイド療法の有無で予後に差がなく、ステロイド療法についての根拠は明ら

かでない<sup>3)</sup>とされてきたが、われわれは、OP/NSIP 症例においてはステロイド反応性がある程度見込めること、AIP や IPF の急性増悪においてもステロイド反応性が見込める場合があることから積極的に本療法を行ってきた。その結果、全例における MST 14ヶ月と従来報告と比べ比較的良好な治療成績が得られていると思われる。AIP や IPF の急性増悪においては、免疫抑制剤まで併用しても予後不良の場合が多く、今後、この予後不良な対象群における治療戦略を検討する必要があるだろう。

DAD 症例において、6 例は進行性に悪化し死亡したが、3 例が改善した。この 3 例中、2 例は経過中に再悪化を認め 1 例は死亡している。最終的に 7 例が呼吸不全の進行で死亡したが、IPF への移行は認めなかった。この結果は、AIP は、再発する<sup>4)</sup>が IPF への移行はない<sup>3)</sup>という従来報告と合致する。UIP+DAD のうち、IPF 急性増悪の診断基準を満たさない 3 例で、急性期を乗り切った 2 例はその後の経過で IPF に特徴的な高分解能 CT での蜂巣肺所見を確認できなかったが、全例が 20ヶ月以内に呼吸不全の進行で死亡した。UIP+DAD の組織所見を呈するものは、IPF の臨床診断基準を満たさなくとも予後不良であると思われる。

一般的に急速進行性という、1ヶ月以内の症例をさす場合が多いが、今回の検討では、3ヶ月以内の経過で呼吸不全に陥った症例も含め検討を行った。その理由は、26 例のうち 1ヶ月以内の経過症例が 17 例、1ヶ月から 3ヶ月以内の症例が 9 例であり、1ヶ月以上の経過でも、組織的に DAD や UIP+DAD 所見が確認される症例が各 2 例認められ、1ヶ月以内の症例とそれ以上の症例の予後に差を認めなかったためである。現在、AIP、IPF の急性増悪は 1ヶ月以内の経過で急速に悪化すると認識されている<sup>15)</sup>が、1ヶ月以上の経過を示す DAD あるいは UIP+DAD 症例を AIP、IPF の急性増悪に含めるかどうかについては、今後の検討課題と思われる。

## 結 語

RP-IIP を呈する疾患には AIP 以外にも種々の間質性肺炎が含まれた。RP-IIP において組織学的分類が治療反応性や予後の推定に有用と思われる。

## 引用文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001 ; 165 : 277-304.
- 2) Katzenstein ALA, Myers JL, Mazer MT. Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986 ; 10 : 256-267.
- 3) Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc.* 1990 65 : 1538-48.
- 4) Vourlekis JS, Brow KK, Cool CD, et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of literature. *Medicine* 2000 ; 79 : 369-378.
- 5) Quefatieh A, Stone CH, DiGiovine B, et al. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest* 2003 ; 124 : 554-559.
- 6) Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, et al. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993 ; 188 : 817-820.
- 7) Ichikada K, Suga M, Muller NL, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1551-1556.
- 8) Schwarz MI. Diffuse pulmonary infiltrates and respiratory failure following 2 weeks of dyspnea in a 45-year-old woman. *Chest* 1993 ; 104 : 927-929.
- 9) Cohen AJ, King TE, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1670-1675.
- 10) Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: an acute and life-threatening syndrome. *Chest* 1995 ; 108 : 271-277.
- 11) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993 ; 103 : 1808-1812.
- 12) Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR* 1997 ; 168 : 79-83.
- 13) V. Ambrosini, A. Cancellieri, M. Chilosi, M. Zompatori, R. Trisolini, L. Saragoni, and V. Poletti. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.*, 2003 ; 22 : 821-826.
- 14) Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, et al. The Role of Open-Lung Biopsy in ARDS. *CHEST* 2004 ; 125 : 197-202.
- 15) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 南江堂 2004.

# ARDS/DAD における CT 値の意義と有用性

一門 和哉 村中 裕之 具嶋 泰弘 岩本 範博 菅 守隆\*

我々は、高分解能 CT 所見が ARDS/AIP の病理学的病期をよく反映し、半定量的 CT スコアが ARDS/AIP において予後因子となることを報告した。今回は、びまん性肺胞傷害 (DAD) の CT 値を用いた定量的評価に向けて、CT 値の組織学的意義を明らかにすることを目的とした。ARDS 症例の剖検肺の Heitzman 固定肺 (n=4) と高濃度酸素曝露によるブタの DAD モデル肺において、肺の組織密度と CT 値との間には理論値同様の強い相関を認めた。高分解能 CT 所見の 60 領域の関心領域の CT 値と病理学的病期と間にも強い相関関係が認められた、CT 値は ARDS/DAD の病理学的病期を反映し、定量的スコアとしての有用性が示唆された。

## **The significance of CT value in acute respiratory distress syndrome : Correlation between CT values and pathologic findings and histologic densities of diffuse alveolar damage**

Kazuya Ichikado, Hiroyuki Muranaka, Yasuhiro Gushima, Norihiro Iwamoto, and Moritaka Suga

*Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital*

**【Purpose】** To evaluate the significance of CT value in acute respiratory distress syndrome (ARDS), we correlated CT values with pathologic findings and histologic densities of diffuse alveolar damage (DAD), which is the pathologic hallmark of ARDS.

**【Materials and Methods】** Four inflated and fixed autopsy lungs from ARDS patients and 10 inflated lungs from a hyperoxia-induced porcine DAD model (Radiology 2000) were examined by helical CT scans and were reconstructed as a 3D model on a commercial workstation. By analysis of CT histograms, mean CT values and total lung volumes of lungs were obtained. Histologic densities were calculated by dividing total lung weights by lung volumes and were correlated with mean CT values. Each CT value of each high-resolution CT finding of the lung was measured and were correlated with pathologic findings of DAD.

**【Results】** The mean CT value was correlated with the histologic density ( $r_s=0.91$ ,  $p<0.01$ ). The CT value on high-resolution CT correlated well with pathologic phases of DAD ( $r_s=0.89$ ,  $p<0.01$ ).

**【Conclusion】** CT values reflect pathologic phases and histologic densities of DAD. Measurement of CT values is a useful method for quantifying DAD.



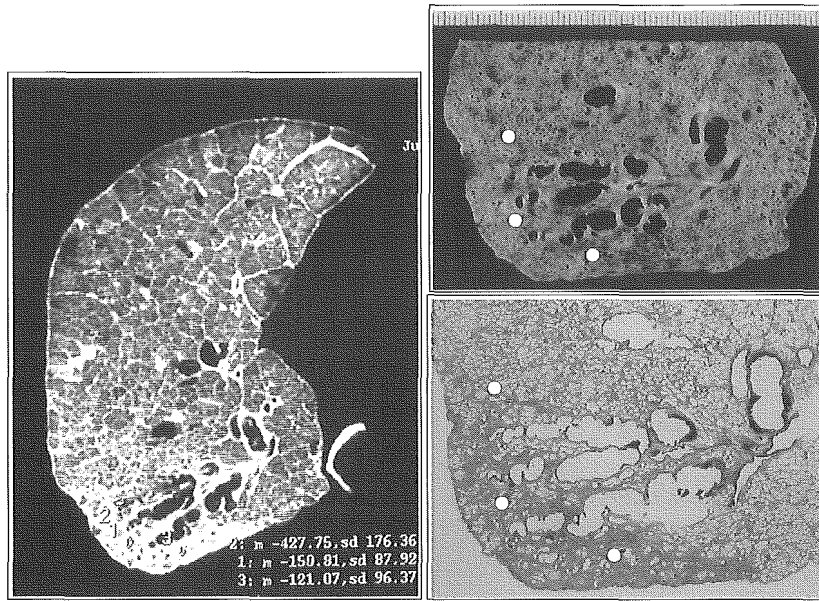


図1 関心領域のCT値と病理像の対比

## はじめに

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) は、急性発症、著明な低酸素血症 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ )、胸部 X 線写真にて両側びまん性の浸潤影の出現があり、心原性の要因が否定される非水圧性肺水腫と定義される。ARDS は、急性肺傷害として類別される病態のスペクトラムの中で最も重篤な病態である<sup>1)2)</sup>。

我々は、ARDS の病理組織像であるびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) の病理学的病期 (急性浸出期, 亜急性増殖期, 慢性線維化期) と高分解能 CT (HRCT) 所見との対比の検討から、HRCT 所見が DAD の病理学的病期を反映することを報告してきた<sup>3)4)</sup>。さらにこの知見と、HRCT が肺野全体の病理学的病期を表わすことを応用し、特発性の ARDS/DAD である急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 症例において、HRCT による評価が AIP の予後因子になりうることを報告した<sup>5)</sup>。さらに、様々な原因や基礎疾患を有する一般の ARDS 症例においても、HRCT による評価が独立した予後因子になりうることを、発症 28 日までの人工呼吸器離脱率および圧外傷発生率の予測に有用であることも報告した<sup>6)</sup>。

済生会熊本病院呼吸器科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

今回は、CT 値の組織学的意義について検討し、ARDS の定量的評価に向けて客観的指標となりうるかを検討することを目的とした。

## 研究方法

### 対象

ARDS 4 症例の剖検肺を、Heitzman 法にて伸展固定した肺と、高濃度酸素曝露によるブタの DAD モデル肺 (4) 10 個を用いた。伸展固定肺は、通常の Heitzman 液を用いて、成書と同様のやり方で作成した<sup>7)</sup>。モデル肺については、高濃度酸素曝露後、sacrifice を行い、取り出した肺を、20-25  $\text{cmH}_2\text{O}$  圧にて伸展しながら、CT を撮影した。

### 方法

伸展固定肺およびモデル肺とともに、全肺を 1.25 mm スライス厚で、全肺のボリュームスキャンを施行した。また、1.25 mm スライスにて高分解能 CT を撮影した。

#### (1) 肺の組織密度と CT 値との関連について

理論的には、CT 値は組織密度を反映し、空気を  $-1000 \text{ HU}$ 、水を  $0 \text{ HU}$  とした場合に、直線関係が成り立つことが言われている。実際に DAD 肺において、肺の組織密度と CT 値の関係を明らかにするために、ARDS 剖検肺と DAD モデル

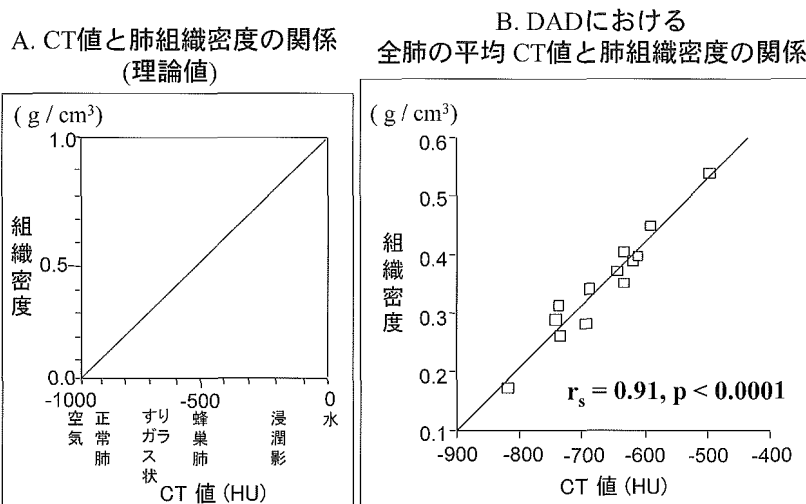


図 2.

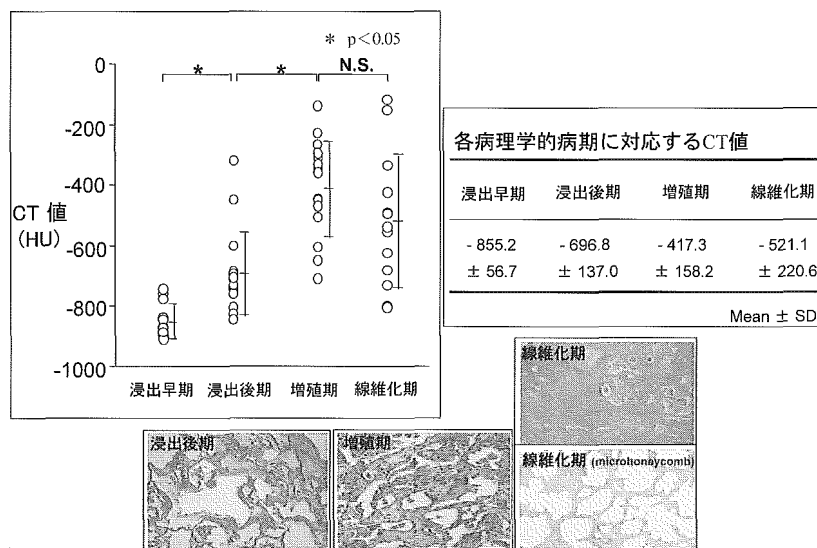


図 3 DAD の病理学的病期に対応する CT 値の分布

肺を、それぞれ重量を測定し、1.25 mm スライス厚にて肺全体の volume scan を行って、肺容積と平均 CT 値を算出した。肺重量を肺容積で割って算出した肺組織密度と、肺全体の平均 CT 値の相関関係について、統計学的に検討した。

(2) CT 値と病理組織所見ならびに病理学的病期との関連について

各肺を、スライス厚 1.25 mm にて高分解能 CT を撮影した。5 pixels (2 mm<sup>2</sup>) の関心領域として、ARDS 剖検肺について 30 領域、DAD モデル肺について 30 領域をそれぞれ任意に選択した。関心領域と 1 対 1 対応となるように (図 1)、病理組織像を評価し、DAD の病理組織所見をスコアするとともに、DAD の病理学的病期に分類した。

結 果

(1) 肺の組織密度と CT 値との関連について  
肺の組織密度と平均 CT 値の間には、強い正の相関関係 ( $r_s = 0.91, p < 0.001$ ) が確認された (図 2)。これによって、今回の DAD 肺において、理論値同様に、CT 値が肺の組織密度を示していることが確認された。

(2) CT 値と病理組織所見ならびに病理学的病期との関連について

a. 各病理学的病期に対応する CT 値を図 3 に示す。浸出早期は、-850 HU 前後と正常肺との有意差はなかった。浸出後期は -700 HU 前後を示し、線維芽細胞が増生する増殖期には、含気の減

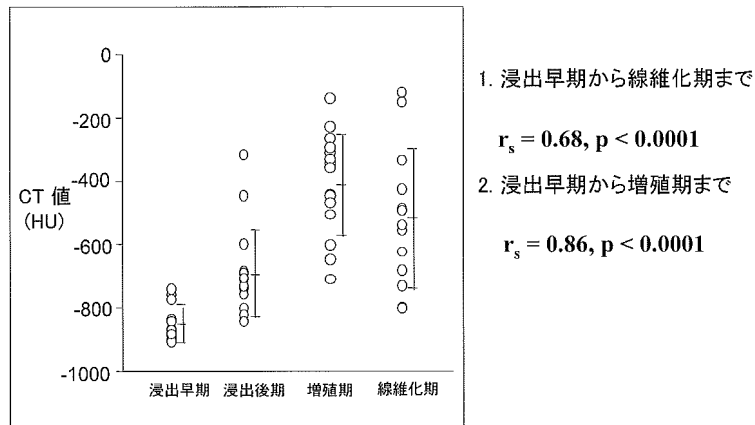


図4 CT 値と DAD の病理学的病期との相関

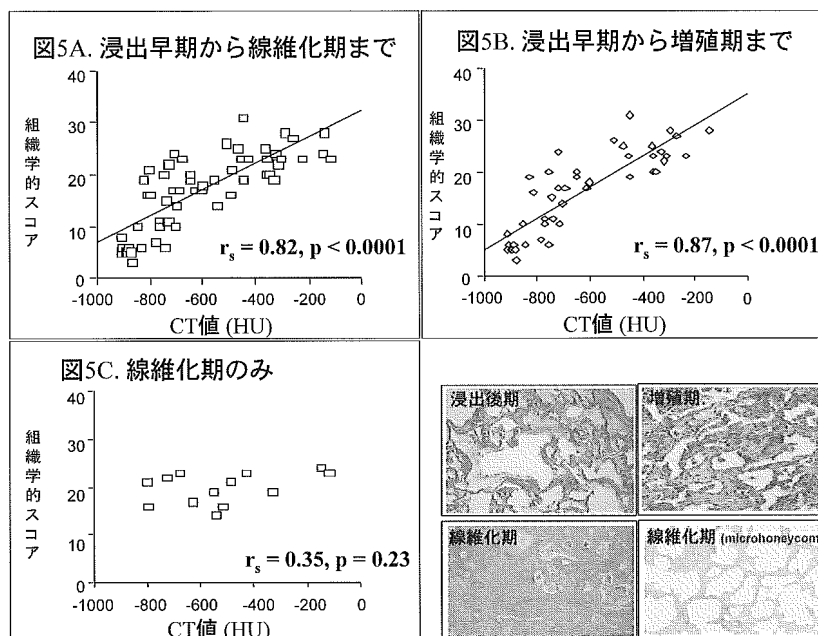


図5.

少を反映して、CT 値は-400 HU 前後を示した。一方線維化期には、密な膠原線維の沈着による含気の減少する場合と、気腔の改変による嚢胞化がみられる場合があるために、CT 値は-520 HU 前後を示した。さらに、浸出期から線維化期と構造改変が進行するに従って、CT 値の標準偏差は拡大する傾向があり、線維化期では、前述の構造改変の程度によって、最大の標準偏差を示した。

b. 浸出早期から線維化期にかけての DAD 病理学的病期と CT 値の間には、 $r_s = 0.68$  ( $p < 0.0001$ ) と正の相関関係をみとめた。さらに、浸出早期から増殖期に限ると、 $r_s = 0.86$  ( $p < 0.0001$ ) と強い正の相関を認め、CT 値が DAD の病理学

的病期を反映することが確認された (図 4)。

c. 組織学的スコアと CT 値の間においても、図 5 に示すように、線維化期のみで、相関関係を認めなかったが、浸出早期から線維化期、および浸出早期から増殖期にかけては、強い正の相関を示した。

## 考 察

我々は、ARDS や AIP において、HRCT 所見が DAD の病理学的病期を反映し、半定量的な HRCT スコアが、ARDS/AIP の予後因子となることを報告してきた<sup>3-6)</sup>。今回は、より客観的な定量的指標としての

CT値の病理学的意義について明らかとした。本来、CT値は、-1000 HUの空気（組織密度0 g/cm<sup>3</sup>）と、0 HUの水（組織密度1 g/cm<sup>3</sup>）を結ぶ直線関係で表され、正常肺のCT値は、-900 HUで、0.1 g/cm<sup>3</sup>の組織密度をもつ構造である<sup>8)</sup>。これまで疾患肺において、この理論的關係を示す事のできた報告は見当たらない。今回の結果では、DAD病変においても、CT値と組織密度は、強い正の相関関係（ $r_s=0.91$ ）を示し、ほぼ理論値と合致した。この点は、今回の測定系の正確性を示すとともに、通常臨床的にしばしば経験されるARDSの剖検肺重量が増加していることをCT値が反映していることを表す。肺の領域毎の組織密度の違いをCT値が示していることは興味深い。

またCT値は、浸出早期から線維化期にかけては、DADの病理学的病期と相関関係を示し、浸出早期から増殖期にかけては強い相関関係を示した。この傾向は、組織所見毎にスコア化した数値との相関性でも同様であった。浸出早期は、正常肺と有意差のない-850 HU前後の数値を示したことで、HRCT所見同様に、CT値を用いても、正常肺と浸出早期病変の区別は困難であることを示した。また、浸出早期から線維増殖期にかけてのCT値の上昇は、線維芽細胞増生や膠原線維の沈着に伴う含気の減少に伴う変化と予測され、一方で、CT値のばらつき、すなわち標準偏差の開大は、構造改変に伴う気腔の拡大に伴うものが加わるためと考えられた。線維化期のみで相関が得られなかった理由として、構造改変の結果として、CT値が上昇する蜜な線維化とCT値が低下する嚢胞形成という病理組織を反映したものと考えられた。

以上より、ARDS/DADにおけるCT値の意義は、臨床的には、病理学的病期を反映していることであり、HRCT所見と併せて相補的な病期診断法としての有用性が期待される。また、組織密度を反映することが確認されたことで、肺局所の重量を反映することがわかった。CT値を客観的な指標として、マルチスライスCTを用いて、全肺のCT値ヒストグラムを作成することで、病理学的進展度の予測が可能かどうか、現在検討中である。

## 参考文献

1) Bernard GR, Artigas A, Brigham L, Carlet J,

Falke L, Hudson M, Lamy M, LeGall JR, Moris A, Spragg R and the Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes: and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 20: 225-232, 1994.

2) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342; 18: 1334-1349.

3) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *168: 333-338, 1997.*

4) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, Johkoh T, Iyonaga K, Yokoyama T, Honda O, Shigeto Y, Tomiguchi S, Takahashi M, Itoh H, Ikezoe J, Muller NL, Ando M. Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: correlation between thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2000; 216(2): 531-538.

5) Ichikado K, Suga M, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Takahashi M, Ando M. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* Jun 1; 165(11): 1551-1556, 2002.

6) Ichikado K, Muranaka H, Suga M, et al. Thin-section CT can predict prognosis in acute respiratory distress syndrome: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238: 321-328.

7) Markarian B, Dailey ET. Preparation of inflated lung specimens. In: Harshberger SE, ed. Heitzman ER. *The lung: radiologic-pathologic correlations*, 2nd ed. St Louis: Mosby, 1984; 2: 4-12.

8) 伊藤春海 間質性肺炎のCT診断 総論 臨床画像 1997; 3(1): 38-43.

9) Tomashefski JF. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11: 593-619.

# 間質性肺疾患における血清 SP-A, SP-D および KL-6 値と肺透過性との関係についての検討

高橋 弘毅<sup>1\*</sup> 千葉 弘文<sup>1</sup> 藤井 正範<sup>2</sup> 白鳥 正典<sup>1</sup>

血清 SP-A, SP-D および KL-6 は、特発性肺線維症 (IPF)、膠原病肺 (CVD-IP)、放射線肺炎、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) などの間質性肺疾患 (ILDs) 患者における肺病変のスクリーニング検査として、また、疾患活動性や予後を予測する指標として、その重要性は高まっている。しかし、これら肺由来蛋白質が血液中で増加する機序については不明な点が多い。

SP-A, SP-D 及び KL-6 は主に肺の上皮細胞で産生される類似性を有しているが、これらのマーカー間の相関係数はさほど大きくはなく、血清中で増加する機序が、マーカー間で異なると思われる。この機序について、我々は、「循環血液への移行増加を規定する最も重要な因子、肺透過性亢進が占める貢献度にマーカー間で有意な差異がある」との仮説を立てた。本研究では、臨床的背景に基づくこの仮説を証明するために肺透過性と血清マーカーとの関係について検討を行った。肺透過性は、クエン酸 <sup>67</sup>Ga の静注後短時間のうちに測定可能な <sup>67</sup>Ga labeled-transferrin pulmonary leak index (PLI) を測定し評価した。その結果、肺透過性亢進と密接な関係を示すマーカーは SP-A と SP-D であることが示された。一方、KL-6 においては、PLI に反映される肺透過性の寄与度は低いものと考えられた。

## Intimate relation between <sup>67</sup> gallium pulmonary leak index and serum surfactant protein (SP)-A, SP-D and KL-6 in interstitial lung diseases

Hiroki Takahashi<sup>1</sup>, Hirofumi Chiba<sup>1</sup>, Masanori Fujii<sup>2</sup>, and Masanori Shiratori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>2</sup>National Hospital Organization Obihiro Hospital

Surfactant protein(SP)-A, SP-D and KL-6 are thought to provide a value as clinical indicators in patients with interstitial lung disease, whereas, mechanisms of their increase in sera are not completely understood. SP-A, SP-D and KL-6 have a similarity that they are synthesized mainly in the epithelium in the lung. Nevertheless, the correlation coefficients among these three markers were not so large, which suggests that the mechanism of increase in serum is not same. We assumed that there is a difference in contribution of intrapulmonary permeability among the serum markers and the difference results in the low correlation each other. To prove this assumption, we sought to evaluate the relationship between serum concentrations of the markers and intrapulmonary permeability. Nuclear medicine is the effective approach for the estimation of intrapulmonary permeability. Pulmonary leak index (PLI) using the <sup>67</sup>gallium (Ga) labelled-transferrin, is an effective indicator. There was the correlation between PLI and SP-A or SP-D in patients with ILDs, although no correlation was found between PLI and KL-6.

## はじめに

肺サーファクタント蛋白質 (SP)-A と SP-D は C-type lectin family の collectin subgroup に属する水溶性蛋白質で<sup>1,2)</sup>、肺胞上皮細胞の 15% を占める II 型肺胞上皮細胞及び気道末梢の非線毛上皮細胞である Clara 細胞とによって主に産生されており、肺での自然免疫の調節に関与する<sup>3)</sup>。以前、SP-A と SP-D は肺内のみ存在すると考えられていたが、immunoblot 法によってこれらの蛋白質は循環血液中にも存在することが示された<sup>4)</sup>。血清 SP-A と SP-D の濃度は特発性肺線維症 (IPF)<sup>5-7)</sup>、膠原病肺 (CVD-IP)<sup>4,8-11)</sup>、放射線肺炎<sup>12,13)</sup>、急性呼吸促進症候群 (ARDS)<sup>14-16)</sup> などの間質性肺疾患 (ILDs) において上昇することが明らかになっている。

一方、KL-6 は、MUC-1 ファミリーに分類されるムチンである<sup>17)</sup>。主な産生細胞は、SP-A と SP-D と同様に、II 型肺胞上皮細胞と Clara 細胞であるが、気道線毛上皮細胞でも発現している。血清 KL-6 定量の臨床的有用性については、SP-A と SP-D 同様に、IPF<sup>6,18)</sup>、CVD-IP<sup>6,11,19)</sup>、ARDS<sup>20,21)</sup> 等の ILDs の有用な血清マーカーの一つである。SP-A、SP-D および KL-6 は、ILDs 患者における肺病変有無のスクリーニング検査として、また、疾患活動性や予後を予測する指標として、その重要性は高まっている。しかし、これら肺由来蛋白質が血液中で増加する機序については不明な点が多い。

SP-A、SP-D 及び KL-6 は主に肺の上皮細胞で産生される類似性を有しているが、これらのマーカー間の相関係数はさほど大きくはない<sup>5,6,15)</sup>。このことは、血清中で増加する機序が、マーカー間で異なることを示している。また、各血清マーカーの陽性率は ILDs に分類される疾患毎に差異があることが最近になり判明した。このような血清マーカー間の差異が、どのような機序によってもたらされるのか未だ不明である。この機序について、我々は、「循環血液への移行増加を規定する最も重要な因子、肺透過性亢進が占める貢献度にマーカー間で有意な差異がある」との仮説を立てた。肺透過性亢進は、病態生理学的には肺胞上皮と血

管内皮、およびそれを境界する基底膜によって構成される気液関門の破綻によって生じる現象である。破綻の程度は、それを惹起する炎症の質と広がりによって左右されると考えられる。したがって、肺からの血清マーカーの移行は、炎症がもたらす病的局所環境と各マーカー蛋白質固有の特性との相互関係に依存すると考えられる。

核医学は肺透過性の評価に効果的なアプローチである。クエン酸 <sup>67</sup>Ga の静注後短時間のうちに測定可能な <sup>67</sup>Ga labeled-transferrin pulmonary leak index (PLI) は Groeneveld et al<sup>23)</sup> によって提唱された肺透過性の評価方法であり、その有効性は、<sup>99m</sup>Tc -DTPA<sup>24)</sup> と同等と考えられている。クエン酸 Ga は比較的安定した核種として既に臨床上広く用いられている。臨床上的有用性についても、既にいくつかの報告がある<sup>22,26,27)</sup>。

本研究では、肺透過性と血清マーカーとの関係に焦点を当て、マーカー間の相違点を明確にするため検討を行った。

## 研究方法

## 対象

対象は 2002 年の 6 月から 10 月までの間に ILDs の診断を受け、当院の外来あるいは入院にて検査を施行しえた ILDs 患者 44 名である。全患者から informed consent を得ている。

男性 32 名、女性 12 名、平均年齢 65.4±9.7 歳、45～80 歳である。患者の内訳は、IPF が 25 名、CVD-IP が 10 名、non specific IP (NSIP) が 4 名、ARDS が 2 名、BOOP/cryptogenic organizing pneumonia (COP) が 2 名、desquamative IP (DIP) が 1 名であった。IPF の診断は、問診、病歴、身体所見、呼吸機能検査、動脈血ガス分析、高分解能 CT (HRCT) 所見、経気管支肺生検 (TBLB) ないし外科的肺生検で得られた病理組織所見に基づいて行われた。IPF の全患者は 2002 年に提唱された ATS/ERS の診断基準を満たしていた<sup>28)</sup>。NSIP、BOOP、DIP の診断は、開胸肺生検、胸腔鏡下肺生検 (VATS)、あるいは TBLB によって得られた所見に基づいて行われた。CVD-IP の患者における膠原病の内訳は、強皮症 (SSc) が 5 名、多発筋炎 (PM/DM) が 3 名、シェーグレン症候群 (SJS) が 2 名であった。CVD-IP 患者の肺病変の診断は、HRCT や TBLB に

<sup>1</sup> 札幌医科大学第三内科

<sup>2</sup> 独立行政法人国立病院機構帯広病院

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

よって得られた病理組織所見によって行った。ARDS の患者は心原生肺水腫を伴わず ICU にて全身管理の下に全員が低酸素血症を伴う呼吸不全を発症し、呼吸終末期陽圧呼吸 (PEEP) をかけた状態での人工呼吸器管理を受けた。

#### PLI 測定

Groeneveld<sup>24,26)</sup> らの手法に準じ、<sup>99m</sup>Tc でラベルした赤血球を用いサブトラクションすることで PLI の定量化における質の向上を図った。また、原法のガンマプローブを用いる方法から、ガンマカメラを用いる方法に改良し、任意の部位の PLI を測定できるようにした。

肺透過性は 2 つの核種を用いる方法で非侵襲的に測定された。赤血球は、ピロリン酸と <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>により、in vivo 法でラベルされた。10 分後にクエン酸 <sup>67</sup>Ga を静注することで transferrin のラベル化を行った。クエン酸 <sup>67</sup>Ga 静注の、3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30 分後に、血液サンプルを末梢静脈に留置したカニューラから採取した。

患者は仰臥位の姿勢で、ガンマカメラ (東芝製 GCA-7200A/DI) により撮影を行った。<sup>67</sup>Ga の静注の前および dynamic 収集の後に、64×64 matrix で <sup>99m</sup>Tc と <sup>67</sup>Ga の energy window で、それぞれスポット像が撮影された。この画像は、<sup>99m</sup>Tc の <sup>67</sup>Ga に対する crosstalk の補正にも用いた。<sup>67</sup>Ga の静注と同時に撮影を開始し、64×64 matrix で 1 frame 1 分で、30 分まで dynamic 撮影を行った。両肺野にそれぞれ 4×4 matrix の関心領域を設定し、<sup>67</sup>Ga の time activity curve を作成した。<sup>67</sup>Ga のカウントは background radioactivity, 物理的半減期、<sup>99m</sup>Tc の <sup>67</sup>Ga window への crosstalk で補正された。それぞれの血液サンプルは計量され、1ml の血液の radioactivity が wellcounter で測定され、background radioactivity, 物理的半減期、そして crosstalk による補正を行った。<sup>99m</sup>Tc の肺野の activity は血中の <sup>99m</sup>Tc activity の変化に比例するものとして計算した。

LB 比 (lung to blood ratio) は以下の計算式で求められ、時間ごとにプロットされる。

$$LB = \frac{{}^{67}\text{Ga lung} / {}^{99\text{m}}\text{Tc lung}}{{}^{67}\text{Ga blood} / {}^{99\text{m}}\text{Tc blood}}$$

PLI はその傾きを Y 切片で除したものである。

$$PLI = \frac{\text{slope}}{\text{intercept}}$$

肺内の血液量とおおよその表面積を考慮に入れると、radioactivity 比は血管外と血管内の <sup>67</sup>Ga activity を意味し、それゆえ PLI は血管内から肺の血管外へ移動した <sup>67</sup>Ga の割合を反映している<sup>24,26)</sup>。血液マーカーとの対比のため、両肺の PLI 値は平均している。

#### <sup>67</sup>Ga 取り込みの定量

肺の <sup>67</sup>Ga の取り込みは、一般に集積性が高いほど活動性が高いと理解され、日常の診断レポートで活動性の判断基準とされている。その集積程度を gallium index (GI) として数値表現し、他のパラメータとの比較を行った。GI は静注 48 時間後の画像から視覚的に判断された。患者の臨床経過を知らない 1 名の放射線科医が、正常集積を 1, 強い異常集積を 4 とし、1~4 の四段階でスコア化を行った。

#### 分析項目と試料の分離

本研究に用いた分析項目は、赤血球沈降速度 1 時間値 (ESR), 血清中の SP-A, SP-D, KL-6 濃度, 呼吸機能検査成績, 動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) である。検査はいずれも初診時から 1ヶ月以内に施行された。末梢動脈血および末梢静脈血を採取し血液検査を施行した。

#### 統計分析

解析データを平均±SD で示した。PLI, 血清 SP-A, SP-D, KL-6 および呼吸機能検査成績各々の相関を Pearson's correlation test で検定した。PLI と GI の間の相関は Spearman's rank correlation coefficient を用いて解析した。検定結果は、P 値 0.05 以下を統計学的に有意とした。

#### 研究成果

##### 各マーカーの血清濃度と RI 指標

全対象患者の疾患毎の症例数, 各血清マーカー, PLI, GI の平均値を Table 1 に示した。

##### 血清マーカー間の相関関係

全 ILDs 全患者における血清マーカー間の相関を Figure 1 に示す。SP-A と SP-D の間には統計学的に有意な正の相関 (r=0.414, p=0.0214) を認めた。また SP-D と KL-6 の間にも有意な正の相関 (r=0.389,

Table 1. 全 ILDs 患者の疾患の内訳と疾患ごとの血清マーカー, PLI と GI の平均値

Diagnosis	Number (male/female)	Serum markers				radioactivity indices	
		SP-A (ng/ml)	SP-D (ng/ml)	KL-6 (IU/ml)	LDH (IU/L)	PLI	GI
IPF	25 (21/4)	106.7 +/- 60.3	304.0 +/- 187.4	949.2 +/- 580.2	469.3 +/- 161.3	8.08 +/- 4.71	1.80 +/- 0.91
CVD-IPF	10 (3/7)	80.1 +/- 36.2	206.9 +/- 101.2	661.7 +/- 249.0	592.0 +/- 484.1	8.49 +/- 2.66	2.20 +/- 0.63
NSIP	4 (4/0)	80.8 +/- 34.6	274.8 +/- 174.4	1172.5 +/- 558.0	441.3 +/- 82.3	5.74 +/- 1.17	1.50 +/- 1.00
COP	2 (1/1)	71.3	234.5	738.0	319.0	1.86	2.0
ARDS	2 (2/0)	93.0	402.0	658.5	457.5	14.40	3.5
DIP	1 (1/0)	44.8	57.0	397.0	450.0	4.61	1
All ILDs	44 (32/12)	94.7 +/- 52.2	275.0 +/- 176.7	868.8 +/- 513.3	486.8 +/- 261.7	7.89 +/- 4.37	1.93 +/- 0.93
Non-IPF	19 (11/8)	78.8 +/- 34.8	236.7 +/- 158.3	763.0 +/- 399.9	509.9 +/- 357.6	7.63 +/- 3.99	2.105 +/- 0.94

\*Cut off levels of SP-A, SP-D, KL-6 and LDH were set at 43.8 ng/ml, 110 ng/ml, 500 IU/ml, 440 IU/L, respectively.

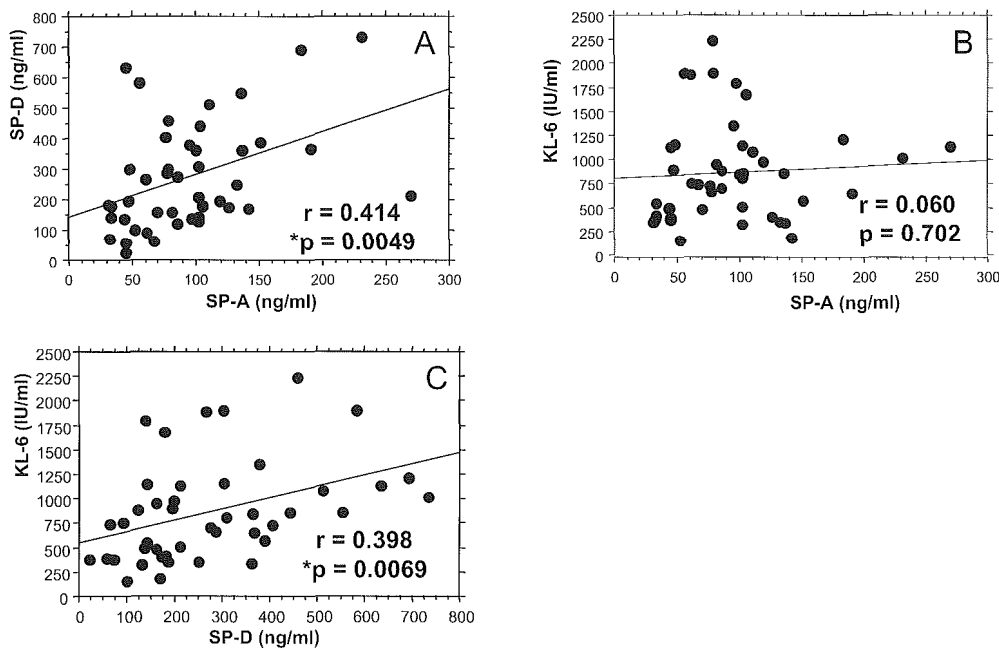


Figure 1. 全 ILDs 患者における血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) 間の相関。

p=0.0069) を認めた。しかし SP-A と KL-6 との間には有意な相関 (r=0.060, p=0.702) を認めなかった。

Figure 2 には、対象を IPF 患者に限定した場合の血清マーカー間の相関を示す。SP-A と SP-D の間には統計学的に有意な正の相関 (r=0.450, p=0.0229) を認めた。また SP-D と KL-6 の間には統計学的有意ではないものの、正の相関 (r=0.384, p=0.0579) が示唆された。しかし SP-A と KL-6 との間には相関関係 (r=0.008, p=0.9711) を認めなかった。

PLI と血清マーカーの相関関係

全 ILDs 患者を対象とした場合、PLI は SP-A (r=0.543, p<0.0001), SP-D (r=0.452, p=0.0018) および LDH (r=0.387, p=0.0088) との間に各々有意な正の相関を示した。しかし KL-6 との有意な相関は示さなかった (Figure 3)。また対象を IPF の患者に限定した場合も同様に、PLI は SP-A (r=0.721, p<0.0001), SP-D (r=0.455, p=0.0214) および LDH (r=0.762, p<0.0001) の間に有意な正の相関を示したが、KL-6 との



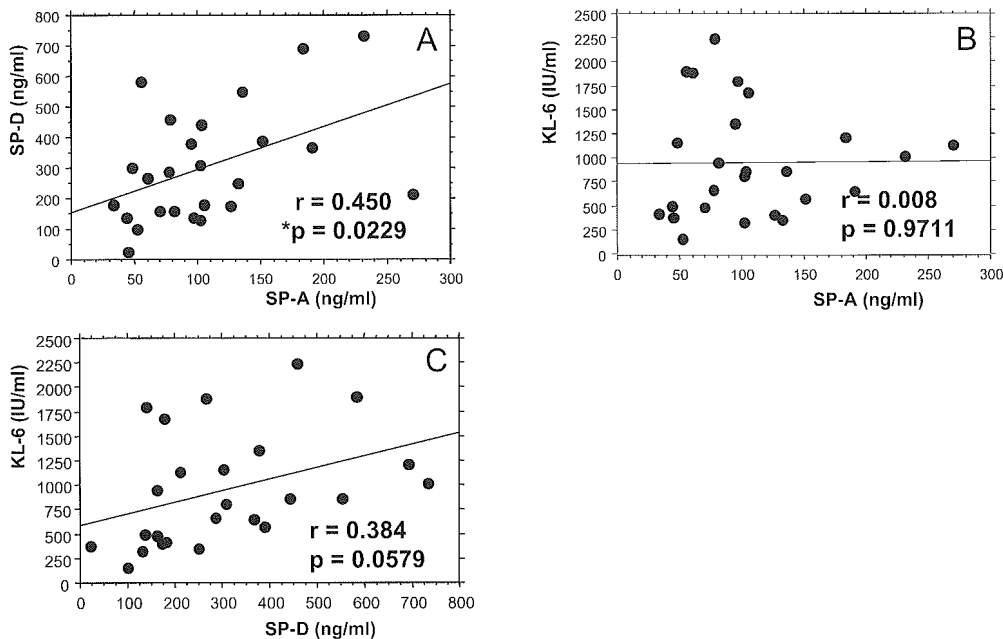


Figure 2. IPF の患者における血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) 間の相関。

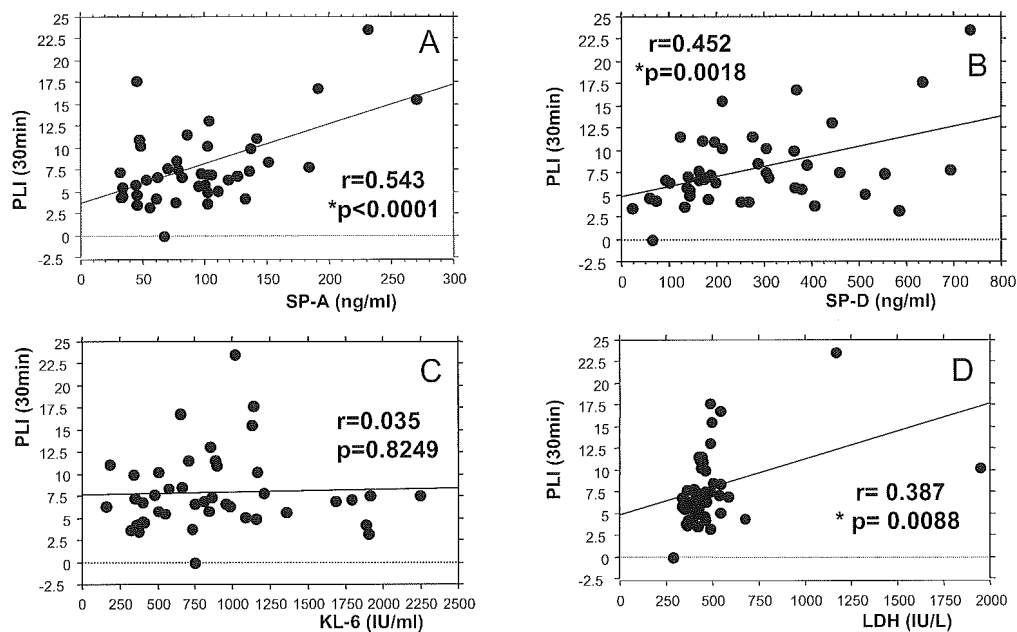


Figure 3. 全ILDs患者におけるPLIと血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) 及びLDHの相関。

間には有意な相関を示さなかった (Figure 4)。

呼吸機能検査, 血清マーカー, PLIとの相関関係

全ILDs患者を対象とした場合の呼吸機能検査と血清マーカーとの相関をTable 2に示す。SP-Aは%DLCO, %DLCO/VAと強い相関を示した。SP-DとKL-6には%VC, %TLCとの中等度の相関があり, さらに%DLCOとも相関した。LDHは%VCとのみ相

関した。

対象をIPF患者に限定した場合 (Table 3) も同様に, SP-Aは%DLCO, %DLCO/VAと強い相関を示した。SP-Dは%VC, %TLCとの強い相関を示し, さらに%DLCOとも相関した。KL-6は%VC, %TLCとの強い相関を示したが, %DLCOとは相関しなかった。LDHは%VC, %TLCとの中等度の相関があり, %DLCOとは強い相関を示した。PLIは%DLCO,

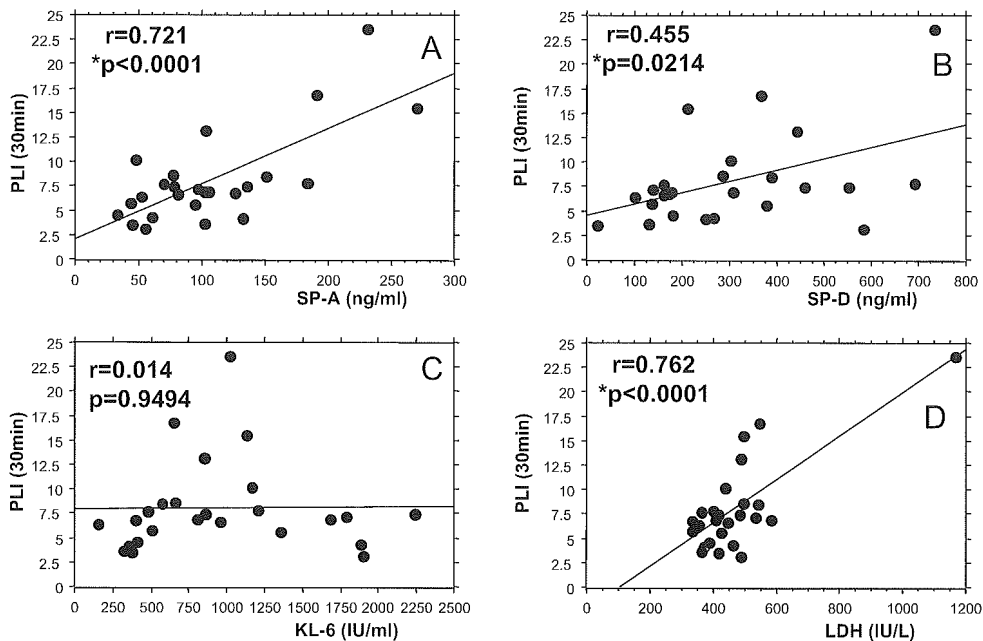


Figure 4. IPF の患者における PLI と血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) 及び LDH の相関.

Table 2. 間質性肺疾患全患者の血清マーカー, LDH および PLI と呼吸機能検査との相関

	%VC		%TLC		%D <sub>LCO</sub>		%D <sub>LCO</sub> /VA	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SP-A	-0.106	0.5184	-0.051	0.7546	-0.469	*0.0009	-0.606	*<0.0001
SP-D	-0.638	*<0.0001	-0.556	*0.0001	-0.395	*0.0110	-0.089	0.5875
KL-6	-0.468	*0.0020	-0.648	*<0.0001	-0.399	*0.0102	0.047	0.7741
LDH	-0.318	*0.0451	-0.302	0.0580	-0.180	0.2674	0.050	0.7589
PLI	-0.407	*0.0085	-0.179	0.2712	-0.600	*<0.0001	-0.532	*0.0003

\* statistically significant

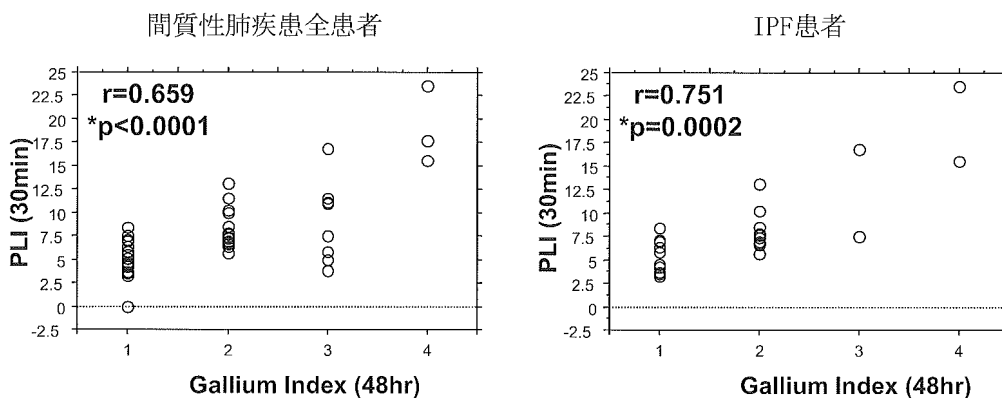


Figure 5. 全 ILDs 患者における PLI と GI の相関.

Table 3. IPF 患者の血清マーカー, LDH および PLI と呼吸機能検査との相関

	%VC		%TLC		%D <sub>LCO</sub>		%D <sub>LCO</sub> /VA	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SP-A	- 0.135	0.5350	- 0.029	0.8928	- 0.577	*0.0026	- 0.644	*0.0005
SP-D	- 0.773	*<0.0001	- 0.718	*<0.0001	- 0.473	*0.0184	0.069	0.7519
KL-6	- 0.584	*0.0022	- 0.753	*<0.0001	- 0.269	0.2059	0.388	0.0606
LDH	- 0.454	*0.0248	- 0.449	* 0.0267	- 0.680	* 0.0001	- 0.307	0.1460
PLI	- 0.338	0.1063	- 0.075	0.7307	- 0.765	*<0.0001	- 0.757	*<0.0001

\* statistically significant

%DLCO/VA と強い相関を示した。

### PLI と GI の相関関係

Figure 5 に示すように、全 ILDs 患者において PLI は GI と有意な正の相関 ( $r=0.718$ ,  $p<0.0001$ ) を示した。同様の相関 ( $r=0.823$ ,  $p<0.0001$ ) が IPF 患者に限定した場合も認められた。

### 考 察

我々はまず血清マーカー間の相関関係について検討を行ったが、結果は従来の報告<sup>5,6,15)</sup>と同様であった。すなわち、IPF 患者において、SP-D は SP-A, KL-6 と有意な正の相関を示したが、相関係数 ( $r=0.450$ ,  $r=0.384$ ) は比較的小さく、SP-A と KL-6 との間には統計学的に有意な相関を認めなかった。このようなマーカー間の乖離現象は、どのような機序によって生じるのであろうか。血液移行の機序に占める肺透過性の寄与度をマーカー間で比較検討した。その指標には PLI を用いた。その結果、肺透過性亢進が血清濃度上昇と密接な関係を示すマーカーは SP-A と SP-D であることが示された。特に SP-A は、IPF 患者において肺透過性を高感度に反映していた。

肺透過性を規定する主な因子として、先ず粒子径が挙げられる。血清中に存在する可溶性 KL-6 の長径は 200 から 500 nm と推測<sup>17)</sup>され、SP-A, SP-D の多量体の長径 (各々約 20 nm と 100 nm) よりも大きい<sup>3)</sup>。このように分子径の違いが、PLI で測定される肺透過性との関係において、各マーカーが異なった相関を呈した主な原因と考えられる。病態学的に考察すると、肺

間質障害に伴い肺透過性が亢進した場合、その障害が軽度であっても、分子径の小さい SP-A と SP-D は容易に循環血液へ移行するが、KL-6 は分子径が大きいため、障害が高度になるまで循環血液へ移行できないものと考えられる。

また、各マーカーの肺内での存在様式が血清濃度上昇の機序に関わっている可能性がある。第一には、SP-A と SP-D は分泌蛋白質であるのに対し、KL-6 は、細胞膜構成成分である。したがって KL-6 が可溶化されるために細胞外ドメインを細胞膜から解離させる酵素が必要である。現時点では KL-6 に特異的に働く酵素は未知であるが、肺内での解離酵素の活性化が血清 KL-6 の上昇に大きく貢献し、結果として肺透過性の寄与度を低下させた可能性がある。SP-A と SP-D の移行機序として考えられるもう一つの経路は、これらが II 型肺胞上皮細胞の基底膜側から直接毛細血管内へと移行する機序である。この場合には、基底膜の障害が存在すれば容易に移行が可能であると考えられる。今後、SP-A と SP-D の血中移行の機序に関して、肺胞間質の障害の程度とこれらの蛋白質の II 型肺胞上皮細胞内での分布状況との関係を検討する必要がある。

肺の拡散能低下の原因には拡散距離の延長、拡散面積の低下、肺毛細血管床と肺毛細血管血量の減少が挙げられる。ILDs においては、間質の炎症性浮腫や線維化に基づく拡散距離の延長が主原因と考えられている。Table 4, 5 に示すように今回の検討では、4 種類の血清マーカーと RI index の中で SP-A と PLI が、肺拡散能低下と最も強い相関関係を示した。したがって、全 ILDs 患者において SP-A 上昇と PLI 亢進が認

められる場合、肺血管透過性亢進に加えて肺胞基底膜の肥厚や浮腫が生じていると考えられる。たとえ間質性肺病変の悪化をX線画像上で検出し切れない場合でも、肺拡散能低下、呼吸不全の出現を予測しえる指標となると考えられる。

Leak index は Ishizaka et al<sup>27)</sup> によって肺透過性の評価に用いられた指標である。今回の検討では、ILDs の患者において PLI と GI に高い相関があることが明らかになった。肺の Ga シンチグラフィ は、1980 年代より広く普及しているが、IPF の予後や疾患活動性に関する診断的評価は定まっていない。GI は、肺透過度に加え、肺胞マクロファージの活性化度を推し量る指標であると考えられている<sup>29)</sup>。したがって、これらの病態の重軽の組み合わせによって、その総和としての GI が変動する可能性がある。このことが、従来法の解釈を難解にしている原因のひとつであると考えられる。それに対して、今回検討した PLI は、静注 30 分後と短期間で測定に基づくため、主に肺透過性を反映し、結果の解釈は明確である。PLI と ILDs 患者の疾患活動性、重症度、治療反応性そして予後の判定に PLI が有用であるかについて明らかにするため、今後さらに詳細なデータの集積が必要である。

## 引用文献

- 1) Day AJ. The C-type carbohydrate recognition domain (CRD) superfamily. *Biochem Soc Trans.* 1994; 22: 83-8.
- 2) McCormack FX, Whitsett JA. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. *J Clin Invest.* 2002; 109: 707-12.
- 3) Kuroki Y, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem.* 1994 21; 269: 25943-6.
- 4) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, Abe S. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 258-63.
- 5) 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.
- 6) 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 Vol 165.* pp 378-381, 2002
- 7) Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y,; Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2002; 19: 439-46.
- 8) Takahashi H, Honda Y, Kuroki Y, Imai K, Abe S. Pulmonary surfactant protein A: a serum marker of pulmonary fibrosis in patients with collagen vascular diseases. *Clin Chim Acta.* 1995 14; 239: 213-5.
- 9) Asano Y, Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Tamaki K. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1363-9.
- 10) Maeda M, Ichiki Y, Aoyama Y, Kitajima Y. Surfactant protein D (SP-D) and systemic scleroderma (SSc). *J Dermatol.* 2001; 28: 467-74.
- 11) Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1112-20.
- 12) Takahashi H, Imai Y, Fujishima T, Shiratori M, Murakami S, Chiba H, Kon H, Kuroki Y, Abe S. Diagnostic significance of surfactant proteins A and D in sera from patients with radiation pneumonitis. *Eur Respir J.* 2001; 17: 481-7.
- 13) Sasaki R, Soejima T, Matsumoto A, Maruta T, Yamada K, Ota Y, Kawabe T, Nishimura H, Sakai E, Ejima Y, Sugimura K. Clinical significance of serum pulmonary surfactant proteins a and d for the early detection of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 150: 301-7.
- 14) Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, Hull W, Whitsett JA,