

図2. IP-10/CXCR3 および TARC/CCR4 の局在増悪群

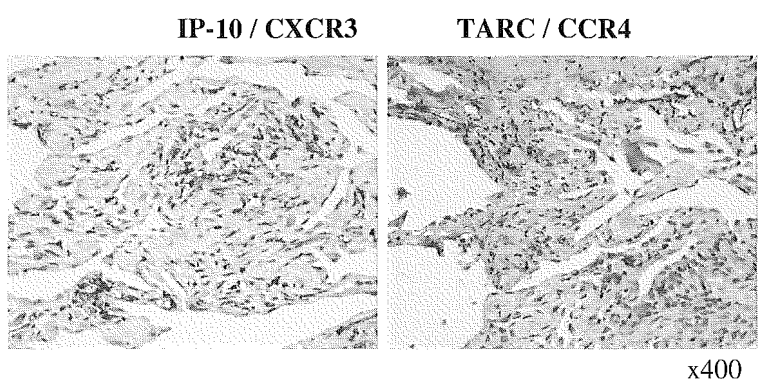


図3. IP-10/CXCR3 および TARC/CCR4 の局在非増悪群

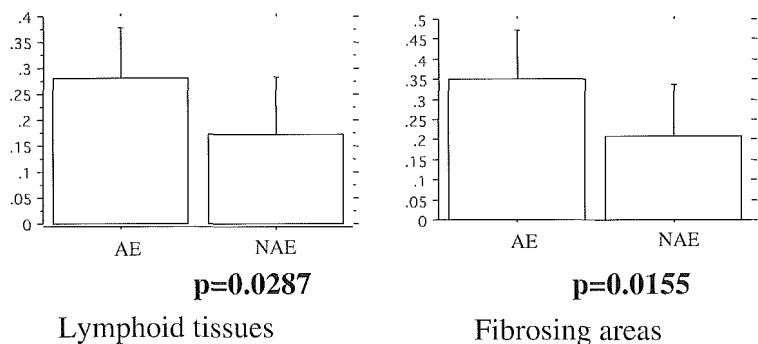


図4. CCR4+/CXCR3+ リンパ球比は増悪群で上昇している。

きなかった。しかし、今回の我々の報告では、前記のように無自覚の抗原曝露が急性増悪への進展あるいは誘因として考えられること、肺機能の低下しているつまり線維化が進行している症例に多いことより、線維化に関わると考えられている Th2 タイプケモカイン<sup>12-14)</sup> を Th1 タイプケモカイン<sup>15,16)</sup> と比較して検討してみた。

まず血清中の TARC/IP-10 比を検討した (図 1)。

健常者、急性鳥飼病、慢性鳥飼病の診断時の非増悪群、増悪群および関節リウマチ症例を比較した。血清 TARC/IP-10 比は非増悪群に比べ、増悪群の診断時で 15.3 と有意に上昇していた。関節リウマチ肺では、増悪症例は 1 例のみだが非増悪群と増悪群では有意差はなかった。BAL 中の TARC/IP-10 についても同様の傾向であった。次に外科的肺生検の標本 (増悪群 8 例、非増悪群 16 例) において、CCR4 および CXCR3

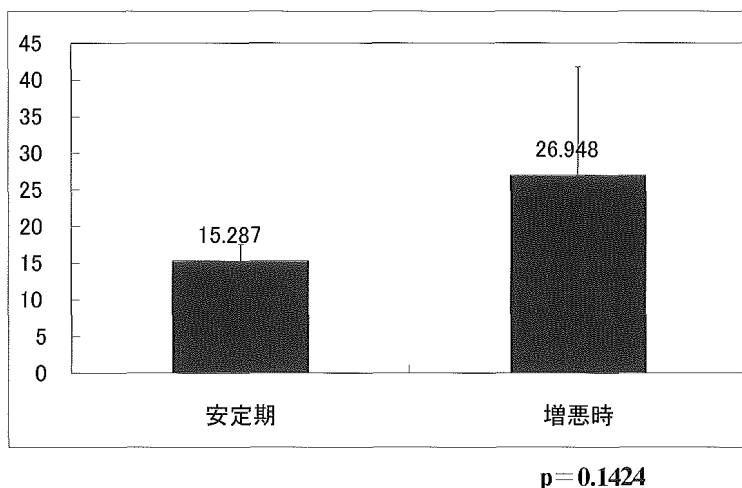


図5. 増悪群の血清 TARC/IP-10 比は増悪時に増加する傾向にある。

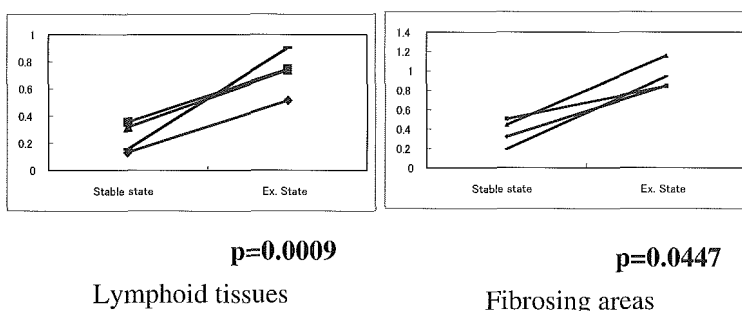


図6. CCR4+/CXCR3+ リンパ球比は、増悪群安定期より増悪時で上昇している。

の発現を検討した。増悪群の代表的な免疫2重染色を図2に示す。TARC陽性細胞にCCR4陽性細胞が集積する傾向にあり、一方IP-10陽性細胞に対して、CXCR3陽性細胞は集積する傾向になかった。図3は非増悪群の代表的な免疫染色である。CCR4陽性細胞が少ない傾向にある。他の染色では、これらCCR4陽性細胞やCXCR3陽性細胞は、CD3陽性であった。定量化するため、各肺生検標本で、fibrosing areaとlymphoid areaに分け、それぞれ20視野/hpfと5視野/hpf中のCCR4あるいはCXCR3陽性細胞を数えた(図4)。標本中のCCR4/CXCR3陽性細胞数比は、fibrosing areaでもlymphoid areaでも、増悪群で有意に上昇していた。TARCおよびCCR4陽性細胞の相対的な上昇が、増悪群の予測因子となると考えられる。

#### 4. 急性増悪時には、診断時よりも多くのCCR4陽性(Th2)リンパ球が肺組織に浸潤している

最後に、増悪群において診断時と増悪時でTh2ケモカインがどのように関わっているか検討した。血清中

のTARC/IP-10比(図5)は、増悪時に26.9と上昇する傾向にあった(p=0.14)。また、免疫染色の検討(図6; 外科的肺生検と剖検票本が揃っている4例で検討)では、CCR4/CXCR3陽性細胞数比は、lymphoid tissue(p=0.0009)およびfibrosing area(p=0.0447)両者で有意に増悪時で上昇していた。以上よりTARCおよびCCR4陽性細胞の相対的な上昇が、増悪時の病態に深く関わっていることを示唆すると考えられる。

### 結 論

慢性鳥飼病の急性増悪の誘因としては、抗原再曝露あるいは抗原曝露の持続が考えられる。増悪群はいわゆるIPF急性増悪の臨床像に近く、臨床的には、喫煙、肺機能の低下およびBALF中の好中球の増加/リンパ球の低下が急性増悪の予測因子としてあげられる。診断時において増悪群では、非増悪群に比較してTh2ケモカイン優位な状態で、血清TARC/IP-10比は予測因子となる。また、急性増悪時にもCCR4

陽性リンパ球が関与していることが示唆された。

#### 参考文献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 103: 1808-1812, 1993.
- 2) Travis WD, King TE, et al: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304, 2002.
- 3) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE, Flaherty KR, Schwarts DA, Noble PW, Raghu G, Brown KK, for the IPF study group: The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 142: 963-967, 2005.
- 4) Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 27: 143-150, 2005.
- 5) Inase N, Sakashita H, Ohtani Y, Sogou Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Yoshizawa Y: Chronic bird fancier's lung presenting with acute exacerbation due to use of a feather duvet. *Intern Med* 43: 835-837, 2004.
- 6) Inase N, Harimoto A, Endo J, Sogo Y, Kuramochi H, Ohtani Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Yoshizawa Y, Ohtsuka M: Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis presenting with acute exacerbation. (Japanese). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 42: 347-352, 2004.
- 7) Tasaka S, Kanazawa M, Kawai C, Soejima K, Yamaguchi K, Takata A, Torikata C, Hata J: Fatal diffuse alveolar damage from bird fancier's lung. *Respiration* 64: 307-309, 1997.
- 8) Ohtani Y, Inase N, Miyake S, Yoshizawa Y, Saiki S: Fatal outcome in chronic bird fancier's lung. *Am J Med* 112: 588-590, 2002.
- 9) Miyazaki Y, Yoshizawa Y: Inflammatory mechanisms and regulations in hypersensitivity pneumonitis. (Japanese) *Kokyu to Junkan* 54: 255-267, 2006.
- 10) King TE, Toozee JA, Shwarz MI, Brown KR, Cherniack RM: Predicting Survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1171-1181, 2001.
- 11) 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* 22: 821-826, 2003.
- 12) Wynn TA: Fibrotic disease and the Th1/Th2 paradigm. *Nature Rev Immunol* 4: 583-594, 2004.
- 13) Belperio JA, Dy M, Murray L, Burdick MD, Xue YY, Strieter RM, Keane MP: The role of the Th2 CC chemokine ligand CCL17 in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 173: 4692-4698, 2004.
- 14) Pignatti P, Brunetti G, Moretto D, Yacoub MR, Fiori M, Balbi B, Antonella B, Cervio G, Nava S, Moscato G: Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 310-317, 2006.
- 15) Tager AM, Kradin R, LaCamera P, Bercury SD, Campanella GSV, Leary CP, Polosukhin V, Zao LH, Sakamoto H, Blackwell TS, Luster AD: Inhibition of pulmonary fibrosis by the chemokine IP-10/CXCL10. *Am J Respir Cell Mol Biol* 31: 395-404, 2004.
- 16) Jiang D, Linag J, Hodge J, Lu B, Zhu Z, Shuang Y, Juan F, Gao Y, Yin Z, Homer R, Gerard C, Noble PW: Regulation of pulmonary fibrosis by chemokine receptor CXCR3. *J Clin Invest* 114: 291-299, 2004.

# ARDSにおけるセレクトイン・リガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子 (sLa-KL) の意義

河野 修興\* 横山 彰仁 中島 拓 稲田 順也 服部 登

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)において凝固線溶系の異常が高頻度に合併し、予後に関与することが知られている。これまでに、癌ムチン上にはセレクトインのリガンドが存在し、血栓形成に関与する可能性があることが報告されている。我々は ARDS 症例の経過において、血中 KL-6/MUC1 の急性の増加が線溶系マーカーの増加と強い相関を示すことを見出した。そこで、今回はセレクトインリガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子を測定し、その意義を検討した。ARDS 患者 (n=32, うち生存 18, 死亡 14)の診断時血清を用い、セレクトインリガンドである、シアリル・ルイス a を認識する抗体と抗 KL-6 抗体を用いたサンドイッチ ELISA にてセレクトインリガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子 (sLa-KL と命名) を測定した。診断時の sLa-KL は KL-6 とは相関しないが、KL-6 の診断から 1 週間の増加量とは有意に相関した。ARDS 患者の発症時 sLa-KL 値は DIC 合併群では、非合併群に比較して有意に高値であった。DIC の予測因子を ROC 曲線を用いて検討すると、sLa-KL が最も曲線下面積が大きくなり、これを用いてカットオフ値を 20.2 U/ml に設定した。sLa-KL 高値群では有意に DIC の発症が多く、また、有意に予後不良であった。以上から、ARDS においてセレクトインリガンドを有する KL-6/MUC1 の検出が可能であり、sLa-KL は DIC 合併および予後不良を予測する新たなマーカーとして有用と考えられた。

## KL-6/MUC1 Mucin with Selectin Ligands as a Potential Trigger of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Nobuoki Kohno, Akihito Yokoyama, Taku Nakashima, Jyunya Inata, and Noboru Hattori

*Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University*

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is often associated with thrombosis and disseminated intravascular coagulation (DIC). In our previous study, we found that an acute increase of circulating KL-6/MUC1 following diagnosis of ARDS was significantly correlated with an increase of the fibrinolysis markers (fibrin degradation products and D dimer). KL-6/MUC1 was also significantly higher in ARDS patients with DIC than that in without DIC. These results strongly suggest a novel role of KL-6/MUC1 which may have a causal relationship with intravascular coagulation in ARDS. Since mucin-selectin interactions have been reported to trigger the platelet aggregation and intravascular coagulation, 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 some patients with interstitial pneumonia. To investigate whether circulating sLa-KL could be causally related with intravascular coagulation, we evaluated of 32 patients in ARDS. The amount of serum sLa-KL at diagnosis was significantly correlated with acute change amount of circulating KL-6 during 1 wk but not absolute amount of KL-6. The amount of sLa-KL at diagnosis 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 ARDS. At the cut-off level of 20.2 U/ml, patients with high level of sLa-KL showed significantly poorer prognosis than those with low sLa-KL. These results strongly suggest a novel role of sLa-KL which may have a causal relationship with intravascular coagulation in ARDS.

## はじめに

急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) は、比較的頻度が高く、また死亡率も高い (50-70%) 極めて予後不良の疾患である。その原因は多岐に渡るが、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、予後の悪化に大きく寄与している<sup>1)2)</sup>。また、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<sup>3)</sup>。その初期には、肺胞マクロファージや肺胞上皮細胞からの組織因子の産生、およびその経路の抑制因子の低下が関与しているものと考えられている。

最近、肺癌由来のムチンと P-及び L-セレクチンの相互作用が血管内の血小板血栓をもたらすことが報告された<sup>4)</sup>。一方、大腸癌や乳癌の MUC1 上にはセレク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<sup>5)6)</sup>。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<sup>7)8)</sup>。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<sup>9)10)</sup>。以上を総合して考えると、ARDS などにみられる凝固カスケードの活性化には、MUC1 上のセレクチンリガンドを介した血小板の活性化および凝集が関連する可能性がある。

以前、我々は循環血液中の KL-6/MUC1 の急性増加が ARDS 患者における DIC の発症と関連することを報告した。そこで、KL-6/MUC1 の急性増加は、癌の一部で見られるようなセレクチンリガンドを持った KL-6/MUC1 分子を増加させ、血管内凝固の促進に寄与しているのではないかとの仮説を立てた。本仮説を検証するために、ARDS 患者における循環中のセレクチンリガンドを持った KL-6/MUC1 ムチンを測定し、血管内凝固の指標として線溶系マーカー(Dダイマー)、DIC の発現、あるいは予後との関係を検討した。

## 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

対象は広島大学病院及び関連病院において新規に診断された ARDS 患者 32 例であり、いずれも診断時に静脈血を採取した。ARDS の診断は 1994 年の American-European Consensus Conference Committee の基準に、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。診断時に Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHEII) を含め、LDH, CRP など臨床検査 data を得た。

## 2. セレクチンリガンドをもつ KL-6/MUC1 の検出

血清中のセレク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。固相物質として、セレク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 抗体を用い、検出抗体として HRP 標識 KL-6 抗体を使用した (検出物は sLa-KL と名づけた)。

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。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 sLa-KL が検出可能であった。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、HMGB1 は市販の ELISA キット (シノテスト) を用いて測定した。

3. 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。予後は Kaplan-Meier 法で検討した。

## 結 果

症例の背景は表 1 に示す。32 例のうち 14 例が死亡した (44%) が、その多くに DIC が合併していた (11/14; 79%)。逆に、DIC を合併した症例は 32 例のうち 14 例であり、うち 11 例が死亡 (79%) しており、DIC は予後不良に密接に関与する因子と考えられた。

表 1 患者背景

Characteristic	Non DIC (n=18)	Overt DIC (n=14)
Sex (male/female)	12/6	10/4
Age (years)	64.8±12.0	68.7±14.0
KL-6 (U/ml)	495.2±525.3	758.1±782.7
D-Dimer (mg/ml)	12.3±10.5	16.4±17.2
LDH (IU/ml)	387.3±195.0	459.3±240.9
CRP (mg/dl)	17.3±6.0	18.3±10.6
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	136.6±28.4	138.4±36.0
Lung Injury Score	2.55±0.40	2.79±0.44
Arterial PH	7.40±0.13	7.39±0.08
APACHE II score	20.3±6.2	21.8±6.5
Outcome (Surviving/Deceased)*	15/3	3/11

\*P<0.05 for the comparison between the two groups.

表 2 sLa-KL-健常者との比較

	Control	ARDS
n	23	32
Age (yr)	67.3±3.9	66.5±12.9
Sex (male/female)	15/8	22/10
sLa-KL (U/ml)	9.0±8.4	36.0±46.5

表 2 は, ARDS 患者と健常人での血清 sLa-KL 値を比較したものである。同年齢の健常人に比較して ARDS 患者では, 有意に sLa-KL が高値であった。図 1 は診断時の sLa-KL 値と診断時および診断 1 週間後の KL-6 と D-dimer の増加量の関係を示した。両者に有意の相関が認められた。しかし, 図には示していないが, 絶対量とは診断時, 1 週間後の時点, いずれにおいても sLa-KL と KL-6 あるいは D-dimer との間に有意な相関は認められなかった。

DIC を結果的に合併した 14 例と合併しなかった 18 例における, 診断時の sLa-KL 値は, DIC を合併し

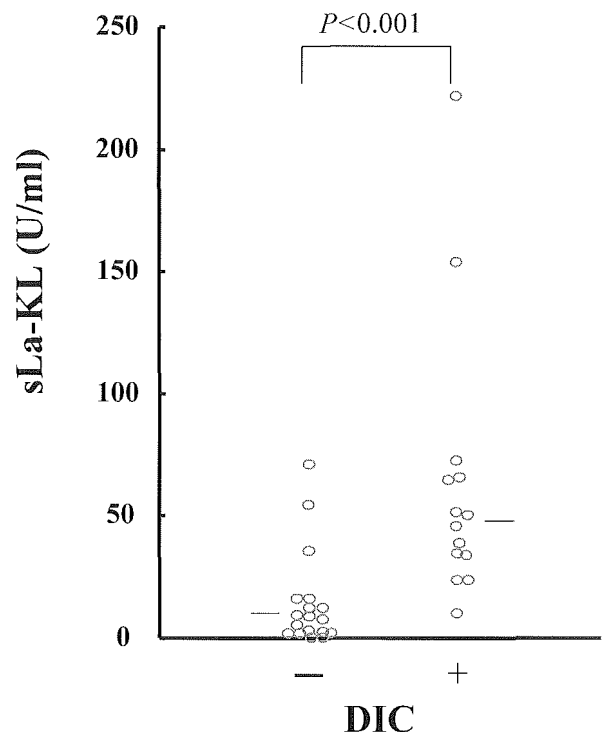


図 2 診断時 sLa-KL と DIC 発症

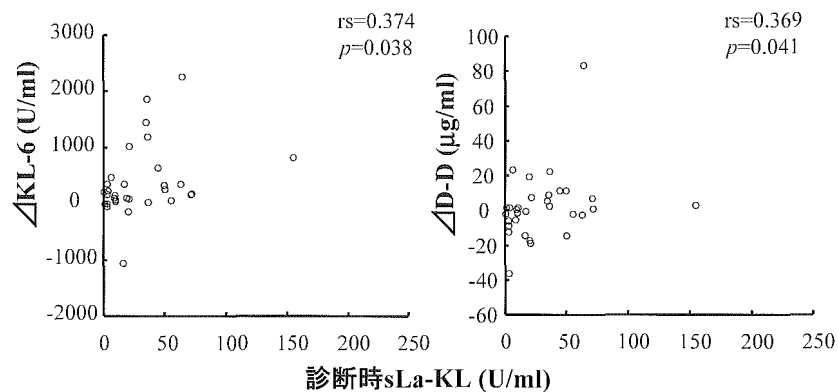


図 1 診断時 sLa-KL と KL-6 及び D-D 増加量 (1 wk) との関係

た ARDS 患者で有意に高値であった (図 2)。このような有意差は KL-6 絶対量 (p=0.08), LDH (p=0.49), CRP (p=0.90), HMGB-1 (p=0.84) においては認めなかった。DIC の予測に関して、診断時の各パラメータを ROC 曲線を用いて検討すると、表 3 に示すように、多くのもので曲線下面積が 0.5 を越えたが、sLa-KL が最も大きい面積であった。この ROC 曲線

からカットオフ値を 20.2 U/ml とした。この値で DIC の予測能は感度 93%, 特異度 83% であり、高値の例では 16 例中 13 例 (81%) で DIC を発症していた (表 4)。また、この値での予後を検討すると、図 3 に示すように、高値群では有意に予後が不良であった (p=0.0001)。

表 3 診断時各パラメータと DIC の予測

項目	AUC
Age	.651
KL-6	.683
D-D	.496
LDH	.575
CRP	.514
sLa-KL	.877
HMGB1	.522
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	.530
LIS	.673
arterial PH	.417
APACHE II	.567

表 4 sLa-KL と DIC の予測

	sLa-KL (U/ml)		計
	<20.2	20.2 ≤	
DICなし	15	3	18
DICあり	1	13	14
計	16	16	32

P<0.001 (X<sup>2</sup> 検定)

### 考 察

今回の検討から、ARDS 患者においてセレクチンリガンドを持つ KL-6/MUC1 が増加しており、その増加は ARDS 患者における DIC の発症および予後を予測する血清マーカーとなりうる事が明らかになった。以前の検討から、ARDS において、線溶系マーカーとの有意な相関は KL-6/MUC1 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ず、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、KL-6/MUC1 の絶対量と線溶系マーカーとの相関は認めず、血管内凝固には KL-6/MUC1 の急性増加が必要であると考えられた。今回の検討から、KL-6/MUC1 の急性増加はセレクチンリガンドを有する分子の発現を伴うものと考えられた。これまでに少数例でウエスタンブロットや ELISA で癌由来の MUC1 上のルイス抗原の存在を明らかにした報告があるが、良性疾患での検討は行われていない。本研究により、非悪性疾患においてもこのような分子が検出可能であり、恐らく MUC1 の産生亢進がおこると、セレクチンリガンドを含む余分な糖鎖が付加された分子が産生されるのではないかと推察される。

従来、ARDS に伴う DIC の発症には組織因子(tissue

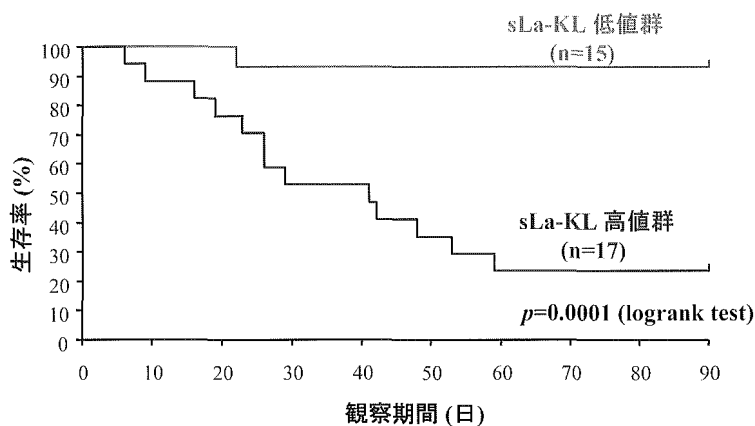


図 3 診断時 sLa-KL と予後の関係

factor)の関与が指摘されてきた。しかし、本研究からは、新たなDIC発症機序が推定される。安定した状態においてKL-6/MUC1分子上のセレクトリン結合部位は、循環血液中に大量に存在する可溶性セレクトリン( $\mu\text{g/ml}$ のオーダーで存在)により飽和状態にある<sup>11)</sup>。KL-6/MUC1が急性に増加する状態ではセレクトリンリガンドをもつKL-6/MUC1が増加し、細胞のセレクトリンとの相互作用が可能になり、血管内血小板血栓形成の最初のステップをもたらすと考えられる。すでに述べたように、肺癌由来のムチンとP-及びL-セレクトリン(両者とも必須であるという)の相互作用が血管内の血小板血栓をもたらすことが報告されている<sup>4)</sup>。凝固カスケードの活性化には、MUC1上のセレクトリンリガンドを介した血小板の活性化および凝集が関与するものと推察される。

今後、上記の仮説をさらに補強する必要がある。ARDSのリスクのある患者群において、可溶性L-セレクトリンの減少が実際の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<sup>12)</sup>、この仮説と矛盾しない。しかし、可溶性セレクトリンと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。また、sLa-KLという血清マーカーが臨床的にどのような意義があるのかさらに検討する必要がある。例えば、予備実験では、BALF中のsLa-KLは高値であり、肺局所でのKL-6/MUC1とセレクトリンリガンドの関係をさらに検討する必要がある。また、KL-6/MUC1の急性増加がおこる場合でも、sLa-KLを含めたセレクトリンリガンドを有するMUC1が増加しない疾患も存在するようである。このような差異が生じる機序を明らかにすることが、sLa-KLの産生機序の解明につながるものと考えられる。

結論として、ARDS患者の血清中にはセレクトリンリガンドを持ったKL-6/MUC1が増加しており、その量はDICの発症や予後を予測する優れたマーカーになることが明らかになった。また、別の見方をすれば、KL-6/MUC1は多様な分子を含んでおり、血清マーカーであるだけでなく、DICの発症に関わっていることが示唆された。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と同時に、アポトーシス抑制因子であることから、肺胞内線維化に大きく関与していることを報告した<sup>13)14)</sup>。今回、間質性肺炎そのものの病態に関

与するだけでなく、新たな機能的側面が明らかになった。

## 参考文献

- 1) Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O. Imbalances between the levels of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ARDS patients. *Thromb Res*. 2003; 109: 119-24.
- 2) Kinasevitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB Jr. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2214-21.
- 3) Welty-Wolf KE, Carraway MS, Ortel TL, Piantadosi CA. Coagulation and inflammation in acute lung injury. *Thromb Haemost* 2002; 88: 17-25.
- 4) 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: 853-862.
- 5) 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.
- 6) Sikut R, Zhang K, Baekstrom 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Schleiffenbaum B, Spertini O, Tedder T.F. Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity. *J Cell Bio* 1992; 119: 229.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, Ishikawa N, Hirasawa Y, Kohno N. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 338: 1845-52.

# 肺胞微石症疾患遺伝子の同定と使用手法の 家族性肺線維症への応用

萩原 弘一\*

我々は、効率的な疾患遺伝子同定法であるホモ接合指紋法 (homozygosity fingerprinting 法) により、肺胞微石症責任遺伝子を同定した。責任遺伝子 (SLC34A2) はII型肺胞上皮細胞に発現するリンの運搬蛋白をコードしていた。肺胞の表面は、リン脂質を主成分とする表面活性物質に覆われている。古い表面活性物質は、肺胞マクロファージによる消化後、II型肺胞上皮細胞上の SLC34A2 により肺胞腔から除去される。肺胞微石症では、SLC34A2 機能喪失により、肺胞腔内のリンイオン除去が障害された結果、微石が生じると考えられる。

肺胞微石症同定で示されたように、ホモ接合指紋法は疾患遺伝子同定の有力な手法である。我々は本手法を家族性肺線維症疾患遺伝子同定へと応用することを計画し、サンプル収集を行っている。

## **Identification of the causative gene for pulmonary alveolar microlithiasis and the application of the method used in the study to the identification of the causative gene for familial pulmonary fibrosis**

Koichi Hagiwara

*Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical School, Saitama 350-0495, Japan*

Inbreeding generates chromosomal regions called the autozygous segments where recessive genes attain homozygosity and reveal themselves in phenotype. We developed an algorithm that uses data from a genome-wide SNP typing to predict the autozygous segments in all autosomes. From the autozygous segments thus predicted from 3 unrelated patients, we identified the responsible gene for pulmonary alveolar microlithiasis (PAM: OMIM265100). The gene, SLC34A2, is highly expressed in the type II alveolar cells in lung and encodes a type IIb sodium phosphate cotransporter. All of six patients thus far screened had homozygous SLC34A2 mutations that abolished phosphate transport function. Pulmonary surfactant that is rich in phospholipids coats the surface of alveoli. Our result suggests that impaired phosphate clearance from the alveolar space leads to the formation of microlith made of calcium phosphate. A genome-wide prediction of the autozygous segments will accelerate the identification of disease genes with an autosomal recessive inheritance pattern, and it may have applications to identify genes related to familial pulmonary fibrosis.

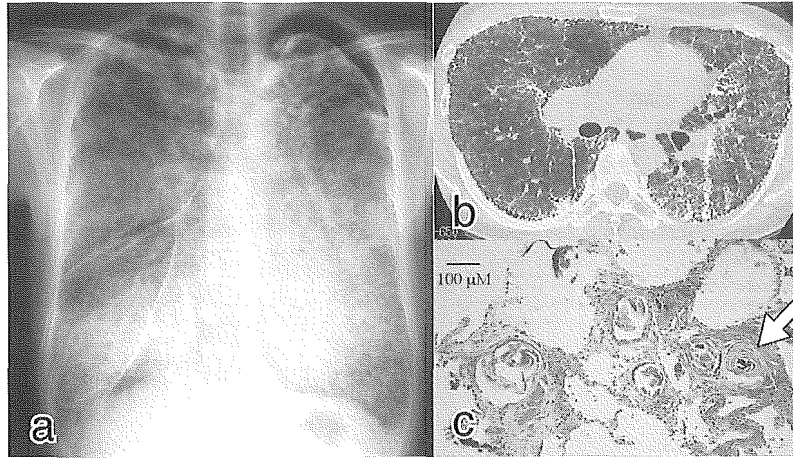


図1 肺胞微石症

a. 胸部レントゲン写真。小粒状陰影は多数の微石の陰影の合成像であるが、その特徴的な所見は吹雪様陰影 (snow storm appearance)、砂嵐様陰影 (sand storm appearance) と称される。心陰影、横隔膜など周辺臓器の辺縁が不明確になる (vanishing heart phenomenon)。また肋骨と胸膜直下の微石陰影の間が特に黒く見える (black pleural line)。本例では左の気胸も伴っている。b. 胸部 CT 写真。微石の大きさは胸部 CT の分解能を下回るため、胸部 CT では微石は個々の陰影ではなく、集積像および肺野濃度の上昇として観察される。また胸膜下、小葉間隔壁、気管支血管束に沿った石灰化、一部濃厚な融合性石灰化が認められる。c. ミクロ所見。肺胞内に層状構造を有する微石が認められる (矢印)。肺胞壁の炎症、線維化を伴っている。

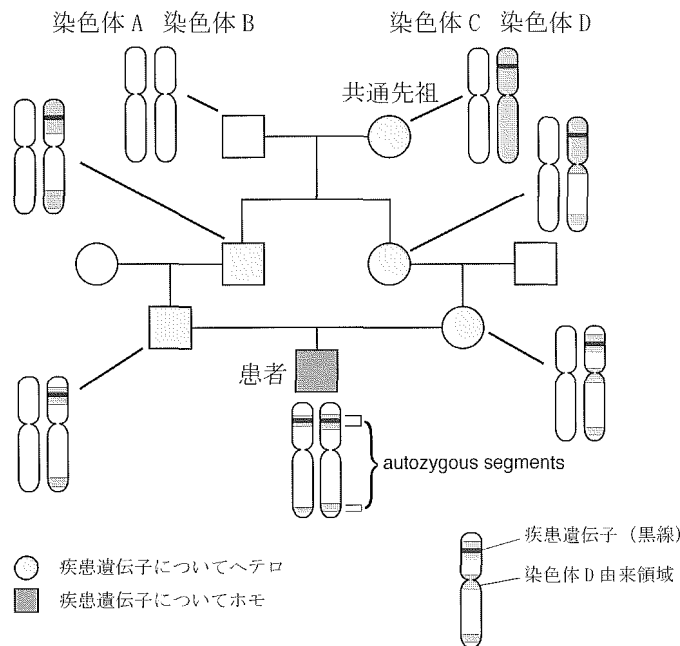


図2 同祖染色体領域 (autozygous segment)

近親婚は家系図上に閉じた環を形成する。染色体 D の一部は、環の両側を伝わり、患者においてホモとなる (同祖染色体領域)。疾患遺伝子は同祖染色体領域に存在する。

## 序 論

肺胞微石症は、Puhr (1933)<sup>1)</sup> によって命名された稀少疾患であり、以後、世界で数百例、日本で最近 50 年

で 100 例以上が報告されている<sup>2)3)</sup>。個々の肺胞内に主としてリン酸カルシウムからなる微石が生じ、それと共に肺胞壁に慢性的な炎症、線維化が生じる。微石は徐々に成長し、最終的には肺胞全体を占めるようになる (図 1)。小児期に胸部 X 線写真異常で発見される例が多い。呼吸機能は長期間保たれるが、中年以降徐々に呼吸不全となる。常染色体性劣性遺伝疾患と考えら

埼玉医科大学 呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

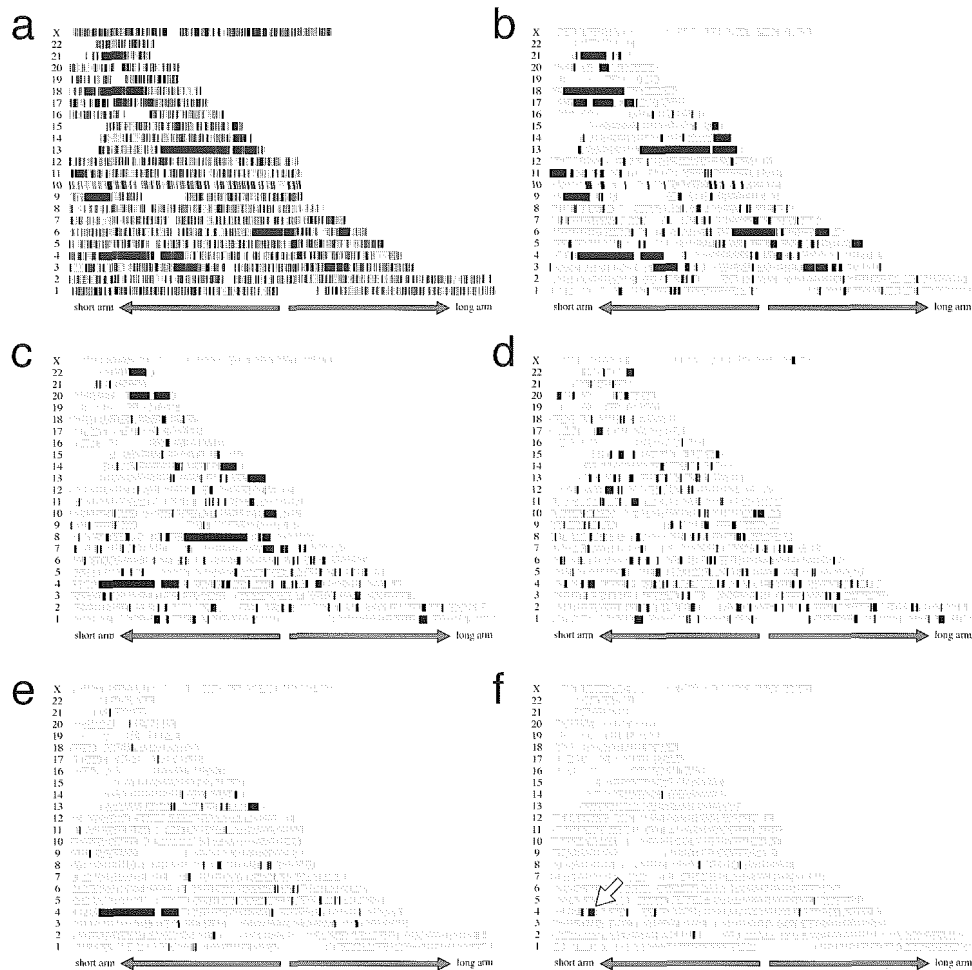


図3 homozygosity fingerprinting

a. 患者1での SNP タイピング結果。ホモの SNP を黒で、ヘテロを灰色で示す。b. SNP タイピング結果を処理して得られた患者1の同祖染色体領域。c. 患者2の同祖染色体領域。d. 患者3の同祖染色体領域。e. 患者1と2の共通の同祖染色体領域。2名の患者のみでも、肺胞微石症責任遺伝子の存在領域はここまで狭められる。f. 3名の患者で共通の同祖染色体領域。3名で候補遺伝子は50遺伝子にまで狭められる。

れていたが、疾患責任遺伝子は同定されていなかった。

### ホモ接合指紋法 (homozygosity fingerprinting)

「稀少疾患を見たら大家族を探せ」と良く言われる。大家族の各構成員のゲノム DNA を利用して家系解析を行うことにより、これまで数多の疾患遺伝子が同定されてきた。肺胞微石症の約半数が同胞に患者を有することは知られていたが、家族解析が可能なほどの肺胞微石症の大家族は日本では知られていなかった。そもそも患者の絶対数があまりにも少なく、研究を開始してから2年になるが、現在でも連絡を取ることができた生存患者は3名、病理組織が検索可能な死亡患者も3名に過ぎない。このような少数例の患者から疾

患遺伝子を同定するためには、新たな方法論の開発が必要であった。

ゲノムワイドに10000-500000のSNP(単因子多型)を検索できるGeneChipが開発されたことにより、GeneChipさえ使用すれば、それまで巨大なゲノム研究機関でしかなし得なかった大規模解析が、個人のレベルでも可能になった。我々は、GeneChipデータを使用して少数例から疾患遺伝子を同定するために、同祖染色体領域(autozygous segment)に注目した<sup>4)</sup>。

autozygous segmentは、2本ある染色体上のある一領域が、一人の先祖の一本の染色体に由来するものである。このような領域は近親婚が原因となって生じ、また近親婚が無いと決して生じない領域である(図2)。同祖染色体領域では、2本ある相同染色体上の塩基配列が、SNPやマイクロサテライトなど全ての多型も

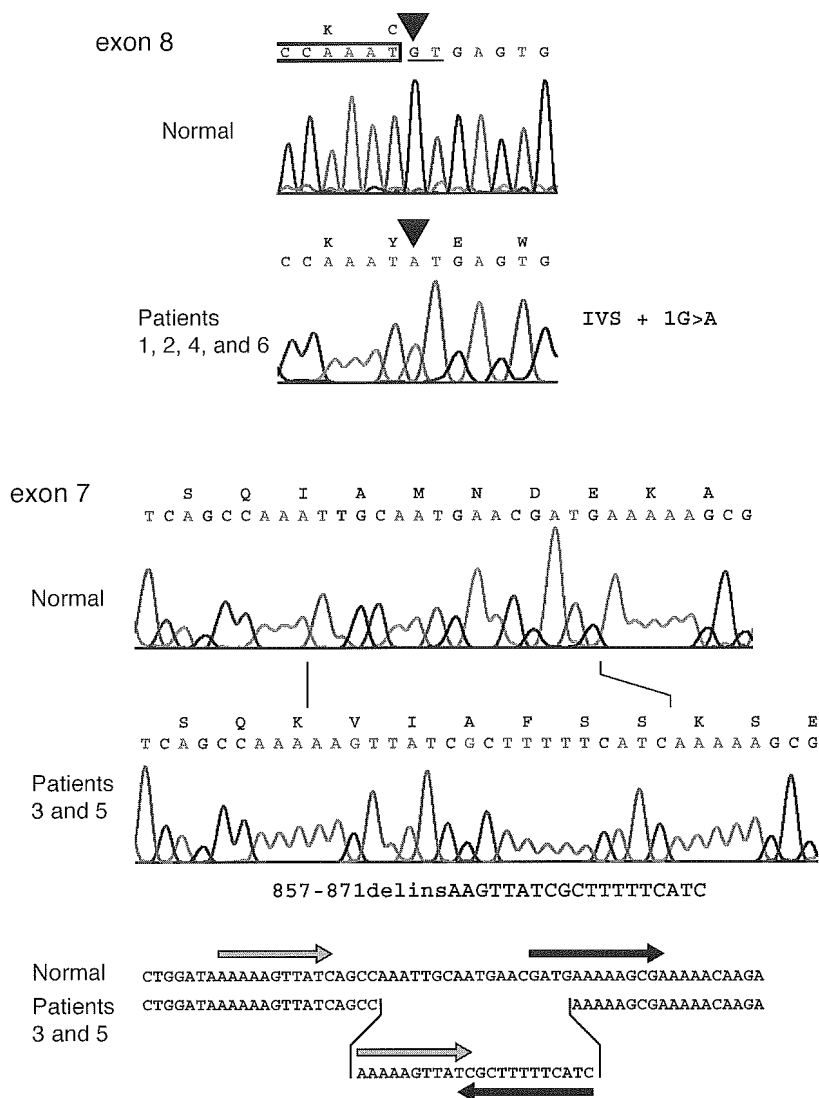


図 4 肺胞微石症患者での SLC34A2 異常

患者 4 名で exon8 のスプライスシグナルのドナー部位の一塩基変異, 患者 2 名で exon7 コード領域へのフレーム非保存性の欠失-挿入変異が認められた。

含めて完全に同一となる。全ての劣性遺伝子異常は、同祖染色体領域ではホモ接合となるため、表現型として現れてくる。疾患が希少なものであればあるほど疾患遺伝子が同祖染色体領域に存在する可能性が高いことは homozygosity mapping として知られる疾患遺伝子同定手法の基礎となっている理論である<sup>5)</sup>。我々は、GeneChip データを利用して同祖染色体領域を全ゲノムで網羅的に描出するアルゴリズムを作成し、その手法を homozygosity fingerprinting と命名した。この手法では、各個人の染色体上に、「指紋」のように同祖染色体領域を描出できる (図 3)。同祖染色体領域は、両相同染色体が全く同一配列のため、異常遺伝子で失われた機能をもう一つのアレルの正常遺伝子が覆い隠すことができないという意味で、実質上 ha-

ploid である。各個人が劣性遺伝子異常に影響を受けやすい領域と言っても良い。

### 肺胞微石症責任遺伝子の同定

GeneChip 解析には、ホルマリン固定標本から抽出した DNA は使用できない。そのため、3 名の生存患者の末梢血より抽出した DNA のみを GeneChip にて解析した (図 3)。各患者の同祖染色体領域は図 3b-d に示したようになる。患者が身近な世代に近親婚を有すれば有するほど、最大、および平均同祖染色体領域長は長くなる。患者 1, 2 の両親はいとこ婚である。そしてそれが長い同祖染色体領域が見られる原因である。患者 3 は近親婚の家族歴がない患者だが、短い同祖染

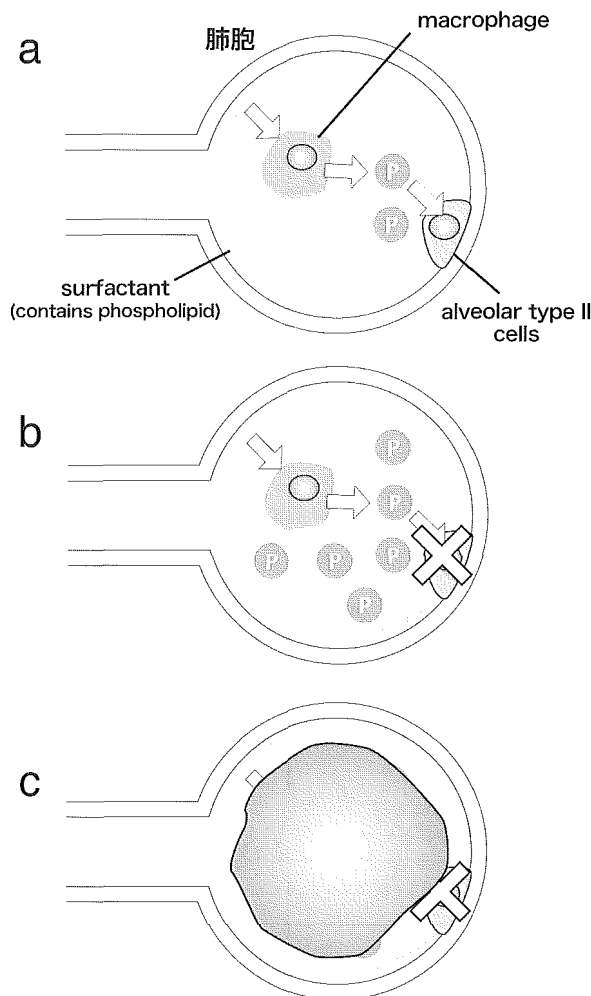


図5 肺泡微石症患者での微石生成機構

染色体領域が相当数認められる。このデータから、患者3の両親は、25世代以上過去に共通の先祖を有している（すなわち広い意味で近親婚がある）ことが分かる。homozygosity fingerprinting は、100000SNP を解析できる GeneChip を使用した場合、20世代前の近親婚が原因となった同祖染色体領域でも95%以上の確率で検出可能である。

肺泡微石症の責任遺伝子は、各患者の同祖染色体領域に存在する可能性が高い。すなわち、全患者で共通の同祖染色体領域に存在する可能性が高い。3患者での同祖染色体領域の共通領域を図3fに示す。この領域には50遺伝子が存在した。それらのうち肺で高発現しており<sup>6)</sup>、さらに遺伝子機能も肺泡微石症責任遺伝子として適切と考えられる遺伝子としてリンの運搬遺伝子 SLC34A2 に関して、遺伝子異常を肺泡微石症患者で検索した。その結果、6名の肺泡微石症患者全てで SLC34A2 の遺伝子変異が認められた（図4）。健常

コントロール10名で SLC34A2 の全コード領域を検索したが、異常は認められなかった。肺泡微石症患者では2種類の遺伝子変異が認められたが、この遺伝子変異の日本人での頻度を調べるため、188名のDNAを検索したが、遺伝子変異を有するものはなかった。患者で認められた2種類の SLC34A2 遺伝子変異はともに機能喪失性変異であることを、アフリカツメガエル卵に正常 cDNA、異常 cDNA を注射して卵中へのリン運搬能を見ることにより確認した。

#### SLC34A2 機能と肺泡微石症発症メカニズム (図5)

表面張力を減らすため、肺泡表面は表面活性物質（サーファクタント）に覆われている。サーファクタントは多量のリン脂質を含んでいる。古くなったサーファクタントはII型肺泡上皮細胞、および肺泡マクロファージで処理される。肺泡マクロファージは流血中

の単球とはほとんど行き来せず、肺胞局所に留まることが知られている。従って、肺胞マクロファージはサーファクタントを処理した後、リンを肺胞内に放出すると考えられる (図 5a)。SLC34A2 は II 型肺胞上皮細胞特異的に発現しており、肺胞内からリンイオンを細胞内に取り込むことにより、肺胞内のリンイオン濃度を下げる作用がある。SLC34A2 遺伝子機能障害により、肺胞内のリンイオンの除去が障害される (図 5b) と、カルシウムイオンと結合しやすくなり、肺胞内に微石が生じると考えられる (図 5c)。

## 考 察

肺胞微石症は、長らくカルシウムの代謝異常と考えられ、治療もカルシウム除去作用のある薬剤が試みられていた。しかし、肺胞微石症の本態はリンの代謝異常である。肺胞微石症には確立された治療が無いが、今後は肺胞内のリンイオン濃度低下をターゲットとして治療戦略を立てることが必要である。

肺胞微石症発症のメカニズムを考えると、体内の異所性石灰化のメカニズムを考える場合、カルシウムのみならずリン代謝の異常も重要な因子として考慮しなければならないと思われる。

肺胞微石症同定で示されたように、ホモ接合指紋法は疾患遺伝子同定の有力な手法である。本法を応用し、家族性肺線維症疾患遺伝子同定を行うことを計画

している。現在サンプル収集を行っている段階である。

## 文 献

- 1) Pühr, L. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Virchows Arch Path Anat* 290, 156-60 (1933).
- 2) Mariotta, S. et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 21, 173-81 (2004).
- 3) Tachibana, T., Hayashi, S., Jokoh, T., Ueda, S. & Takahashi, H. Diagnosis and management of pulmonary alveolar microlithiasis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18 (suppl 1), 58 (2001).
- 4) Clark, A.G. The size distribution of homozygous segments in the human genome. *Am J Hum Genet* 65, 1489-92 (1999).
- 5) Lander, E.S. & Botstein, D. Homozygosity Mapping: A Way to Map Human Recessive Traits with the DNA of Inbred Children. *Science* 236, 1567-70 (1987).
- 6) Feild, J.A., Zhang, L., Brun, K.A., Brooks, D.P. & Edwards, R.M. Cloning and Functional Characterization of a Sodium-Dependent Prostate Transporter Expressed in Human Lung and Small Intestine. *Biochem Biophys Res Comm* 258, 578-82 (1999).

# 肺癌合併特発性間質性肺炎の画像パターンと予後の解析

深水 玲子 井上 義一\* 新井 徹 久保 昭仁 川口 知哉  
大塚 淳司 高藤 淳 高田 實 河原 正明 小塚 健倫  
審良 正則 山本 暁 北市 正則 林 清二 坂谷 光則

研究要旨：特発性間質性肺炎 (IIPs) に肺癌は合併しやすい。我々はこれまで IIPs 合併肺癌について後ろ向きに検討を行い、予後が不良である事、化学療法により予後が改善されない事を報告してきた。今回 IIPs 合併肺癌の予後と背景の画像所見との関係を明らかにするため詳細な検討を行った。対象は、1995 年から 2004 年の期間に、当院で経験した肺癌合併間質性肺炎の中で、臨床像と胸部 CT の再読影所見から総合的に IIPs と診断された 89 例である。画像パターンの解析は胸部画像に詳しい 3 人の医師により独立して行い 2 名以上の一致で決定し、一致しない場合は合同で再検討を行った。89 名の患者の画像所見で UIP パターンを示した患者は nonUIP パターンを示した患者に比べ有意に若年で、白血球数は少ない傾向を認めた。89 名のうち 51 例は III 期と IV 期、PS0-2 の非小細胞癌であった。この 51 名の患者の初期治療内容は UIP パターンの患者では nonUIP パターンに比べて有意に放射線療法が少なかった。画像パターンと予後の比較では UIP パターンの患者と nonUIP パターンの患者で予後に有意差は認めなかった。また蜂巣肺の有無、スリガラス陰影の有無、低吸収域の有無でも予後に差は認めなかった。肺癌合併 IIPs は予後不良であるが、IIPs の画像パターン、つまり間質性肺炎の種類による影響よりも肺癌の合併自体が予後決定因子と考えられた。

## Radiological and Prognostic Analysis of Lung Cancer Complicated with Idiopathic Interstitial Pneumonias

Fukamizu R, Inoue Y, Arai T, Kubo A, Kawaguchi T, Ohtsuka J, Takafuji J, Takada M, Kawahara M, Kozuka K, Akira M, Yamamoto, S, Kitaichi M, Hayashi S, and Sakatani M

*National Hospital Organization : Kinki-Chuo Chest medical Center, Osaka Japan*

We retrospectively analyzed the prognosis and the radiological findings of patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIPs) complicated with lung cancer (LC with IIPs ; n=89). Patients with UIP pattern (radiological finding) was significantly younger than nonUIP pattern, and the white blood cell number in patients with UIP pattern was lower than nonUIP pattern. 51 patients was classified to stage III and IV, non-small cell lung cancer, and performance status 0-2. In 51 patients, patients with UIP pattern received less radiotherapy than with nonUIP pattern. There was no significant difference of the prognosis between UIP pattern and nonUIP pattern, honeycomb pattern and non-honeycomb pattern, ground glass opacity (GGO) pattern and non-GGO pattern, or low attenuation area (LAA) pattern and non-LAA pattern. The prognosis of LC with IIPs was considered not to be affected by the type of IIPs, but dominantly LC itself.



はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) に肺癌が高率に合併する事は、剖検例や間質性肺炎の予後の調査から確立された知見となっている<sup>1-3)</sup>。しかし、IPF/UIP 以外の組織型に合併した肺癌に関する検討は殆ど報告されておらず、IIPs の画像診断や画像所見と予後に関する報告は未だない。今回自験例を対象に、後ろ向きに IIPs の国際分類<sup>4)</sup> に準じた画像パターンと予後との関連を調査解析した。

対象および方法

1995 年から 2004 年までの診療録から、IIPs (臨床診断) に肺癌 (病理学的診断) を合併した症例 112 例を選び出した。病歴から、塵肺や膠原病、薬剤性肺炎等の IIPs として不適当な症例を除外した後、臨床情報を伏せた状態で画像診断医 3 名 (放射線科医 2 名、呼吸器専門医 1 名) が、独立して胸部 Xp と CT (原則 HRCT) を読影した。honeycomb, GGO 等の画像所見の有無を診断した上で、画像パターンを、IIPs-UIP, IIPs-nonUIP, nonIIPs に分類し、2 名以上の所見の一致で総合診断とした<sup>5-7)</sup>。意見の対立した症例は、臨床情報を加味した上で再検討の討議を行い、consensus diagnosis を導き診断した。画像診断の上で、他疾患 (癌性リンパ管症、塵肺等) が疑われる症例は除外した。以上の如く臨床及び画像的に IIPs と診断された肺癌合併症例 89 例を対象に、後ろ向きに治療と予後について検討した。

結 果

症例は 89 例 (男性 79 例, 47~85 歳: 平均年齢 69 歳, 喫煙者 88 例)。表 1 に示す通り、組織型は、腺癌 39 例, 扁平上皮癌 33 例, 大細胞癌 5 例, 小細胞肺癌 11 例, 分類不能 1 例で、病期は I 期 17 例, II 期 3 例, III 期 39 例, IV 期 29 例であった。肺癌に対する初回治療は、best supportive care (BSC) 19 例, 化学療法 36 例, 放射線療法 4 例, 化学放射線療法 12 例, 手術 17 例, その他 1 例であった。放射線療法は、根治的、対照的に

国立病院機構: 近畿中央胸部疾患センター

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

関わらず肺癌治療目的で、胸部に線量 40 Gy 以上の照射を受けた症例である。画像パターンで UIP パターンと診断された 35 例と、nonUIP パターンであった 53 例の、肺癌診断時の臨床所見を比較したところ (表 2), nonUIP 群は有意に高齢で、末梢血の白血球が増多している傾向を認めたが、CRP やステロイドの投与の有無に関しては有意差がなかった。その他、両群間で性差はなく、肺癌病期や PS, 呼吸機能 (AaDO<sub>2</sub>, % VC, FEV1%) も有意差を認めなかった。

表 1. 肺癌合併 IIPs の臨床像

症例数(n) = 89例			
年齢	69.0±7.5歳	組織型	
性別	男:79例 (89%) 女:10例 (11%)	小細胞癌	11例 (12%)
PS	0-2: 82例 (92%) 3-4: 7例 (8%)	腺癌	39例 (44%)
Smoker	88例 (99%)	扁平上皮癌	33例 (37%)
Current-smoker	58例 (65%)	大細胞癌	5例 (6%)
Ex-smoker	30例 (34%)	その他	1例 (1%)
画像診断		病期	
UIP	36例 (40%)	I 期	17例 (19%)
nonUIP	53例 (60%)	II 期	3例 (3%)
		III 期	39例 (44%)
		IV 期	29例 (33%)

表 2. UIP と nonUIP の臨床像の比較 (肺癌診断時)

	肺癌合併IIPs		p	非小細胞肺癌合併 III・IV期IIPs (PS0-2)		p
	UIP	nonUIP		UIP	nonUIP	
N	36	53		19	32	
年齢(歳)	66.7±7.6	70.6±7.1	p=0.02	64.7±6.1	69.0±7.8	p=0.1
性別 (M/F)	32/4	47/6	NS	16/3	29/3	NS
病期 (I,2/3,4)	11/24	9/44	NS	-	-	-
PS (0-2/3,4)	32/3	49/4	NS	-	-	-
ステロイド治療	1	3	NS	0	1	NS
WBC (/μl)	7000±1795	8320±4200	p=0.08	6837±1999	9303±4965	p=0.04
LDH (IU/l)	234±130	224±80	NS	238±137	230±76	NS
CRP (mg/dl)	2.4±3.3	2.7±3.3	NS	3.3±3.7	3.6±3.8	NS
AaDO <sub>2</sub> (torr)	20.3±2.2	26.7±2.2	NS	21.6±11.6	26.9±12.2	NS
%VC (%)	80.4±22.7	78.2±22.1	NS	80.0±23.2	77.8±15.1	NS
FEV1 (%)	79.1±11.1	75.7±13.3	NS	82.5±4.8	78.0±13.8	NS

Mean±SD

予後因子を除外する目的で、内科的治療の対象となる非小細胞肺癌 III・IV 期の PS0~2 の症例に限定して、同様に臨床所見の解析を行ったが、肺癌合併 IIPs 全症例と同じ傾向が認められた。また、非小細胞肺癌合併 III・IV 期肺癌を対象に画像診断と観察期間中に施された治療を両群で比較した (表 3)。化学療法, BSC に差はなかったが、放射線療法は有意に IPF 群で治療選択がなされていなかった (p=0.004)。

次に、画像診断による生命予後の解析を行った。画

表 3. 画像診断と治療選択非小細胞肺癌合併 III・IV 期 IIPs (PSO-2) (観察期間中を通して)

	UIP	nonUIP	
N	19	32	
積極的抗癌治療	15 (79%)	27 (84%)	NS
化学療法	15 (79%)	23 (72%)	NS
放射線療法	2 (11%)	11 (34%)	p=0.04
BSC	4 (21%)	5 (16%)	NS

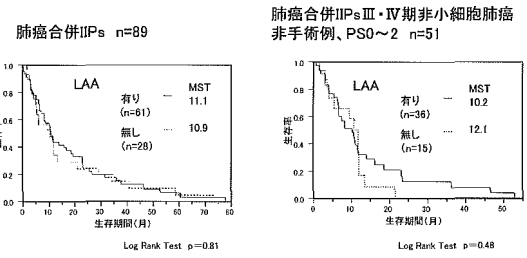


図 3. LAA による生存解析

像パターンを、UIP と nonUIP に分類し、Kaplan-Meire 法にて予後の比較解析を行った結果、肺癌合併 IIPs 全症例において IP と nonUIP との間に生命予後の差を認めなかった。また、III・IV 期非小細胞肺癌非手術例に限定して同様の生存解析を行った結果においても、予後に違いはなかった (図 1)。

Honeycomb, ground glass opacity (GGO) の有無、

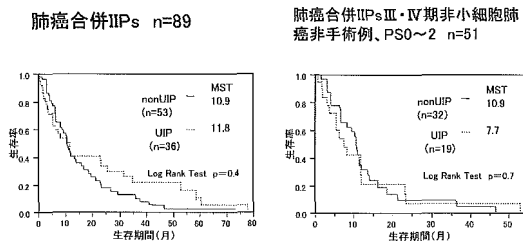


図 1. 画像診断による生存解析 (UIP vs nonUIP)

low attenuation area (LAA) の有無でも解析したが、これらの画像所見有無も予後に影響を与えなかった (図 2, 3)。

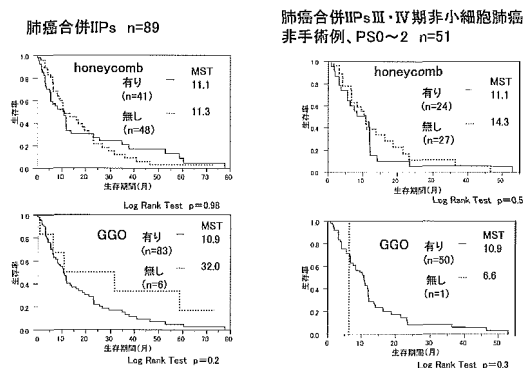


図 2. honeycomb, GGO の有無による生存解析

### 考察と結論

本研究の結果、UIP の画像所見を示す症例は、nonUIP と比べ有意に放射線治療を施行されておらず、放射線治療に伴う IPF/UIP の急性増悪のリスク<sup>9)</sup>を臨床的に忌避された結果と考えられる。

通常 LC 合併のない場合、IIPs の予後は IIPs の分類 (病理パターン、画像パターン) により異なる<sup>9)</sup>。

生命予後は画像診断の UIP, nonUIP 間で差がなく、GGO, honeycomb 等の画像所見も予後と関連しなかった。IIPs の予後は、IPF/UIP で MST が 5 年前後、NSIP で 7~10 年とされており、honeycomb の有無も予後と相関すると報告されているが、肺癌合併 IIPs においては画像所見や IIPs の分類よりも、肺癌の合併自体が最大の予後因子として影響していると考えられた。IIPs のフォローに際して、喫煙などの生活指導で肺癌発生的一次予防を行うと共に肺癌の早期発見に努める必要性があると考えられた。

### 文 献

- 1) Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol Int.* 49(12): 1060-6, 1999.
- 2) Matsushita H, Tanaka S, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int.* 45: 925-32, 1995.
- 3) Lee HJ, Im JG, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr.* 20: 979-82, 1996.
- 4) American Thoracic Society/European Respiratory Society: International Multidisciplinary Consensus

Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 277-304, 2002.

5) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, et al. High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a comparative study. *AJR*. 181 : 163-169, 2003.

6) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, et al. Non-specific interstitial pneumonia : findings on sequential

CT scans of nine patients. *Thorax*. 55 : 854, 2000.

7) Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis : progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology*. 189 : 687, 1993.

8) 埴淵昌毅, 山口俊彦ほか. 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌に対する肺癌治療後 IIP 急性増悪症例の臨床的検討. *肺癌*. 2001 ; 41 : 281-5, 2001.

9) 井上義一. 特発性間質性肺炎の臨床経過・予後. *日本胸部臨床*, 増刊号 p 91-100, 2003.

# 特発性間質性肺炎における原発性肺癌合併例の 臨床病理学的検討

宮本 篤<sup>1</sup> 本間 栄<sup>1</sup> 高谷 久史<sup>1</sup> 坂本 晋<sup>1</sup>  
川畑 雅照<sup>1</sup> 岸 一馬<sup>1</sup> 坪井 永保<sup>1</sup> 河野 匡<sup>2</sup>  
藤井 丈士<sup>3</sup> 黒崎 敦子<sup>4</sup> 吉村 邦彦<sup>1\*</sup>

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) のうち、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 以外の病型に合併した原発性肺癌に関する報告はほとんどない。胸部 CT 上間質性肺炎を指摘された原発性肺癌合併症例を、IPF 臨床診断基準を満たす典型例 (IPF/UIP 群) と胸部 CT が非典型的な例 (IIP/non-UIP 群) に分類した。肺癌合併率は IPF/UIP 群 29/84 (34.5%)、IIP/non-UIP 群 26/201 (12.9%) で、IPF/UIP 群で有意に高率であった。患者背景、肺機能検査、血液ガス分析などについて両群間で有意差は認められなかったが、生存期間は IIP/non-UIP 群で有意に長期であった。IIP/non-UIP 群 26 例中、間質性肺炎の病理組織学的評価が可能であった 20 例で病理組織分類、肺癌と線維化の位置関係について組織学的に検討したところ、IIP/non-UIP 群 20 例の病理組織分類は usual interstitial pneumonia (UIP) 11 例、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) 2 例、その他 3 例、組織学的に間質性肺炎を認めなかったもの 4 例であった。UIP 11 例のうち線維化巣と癌が接していたものが 8 例を占めた。胸部 CT 上蜂巣肺を認めない非典型例でも、病理組織分類では UIP である症例が存在するため周術期管理や抗癌剤の選択には注意が必要である。また、NSIP に合併する肺癌症例については更なる検討が必要である。

## Clinicopathological characteristics of primary lung cancer associated with idiopathic interstitial pneumonia

Miyamoto A<sup>1</sup>, Homma S<sup>1</sup>, Takaya H<sup>1</sup>, Sakamoto S<sup>1</sup>, Kawabata M<sup>1</sup>, Kishi K<sup>1</sup>,  
Tsuboi E<sup>1</sup>, Kouno T<sup>1</sup>, Fujii T<sup>2</sup>, Kurosaki A<sup>3</sup>, and Yoshimura K<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center,

<sup>2</sup>Department of Pathology,

<sup>3</sup>Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

It is poorly understood about the clinicopathological features of primary lung cancer associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) except for idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP). We evaluated the association of lung cancer in 285 patients with IIPs. The subjects were divided into two groups: IPF/UIP group which was completely sufficed the clinical criteria of IPF according to the ATS/ERS consensus statement in 2002, and IIP/non-UIP group with atypical findings on chest CT scan. Lung cancer was found in 29 out of 84 patients (34.5%) in the IPF/UIP group, and in 26 of 201 patients (12.9%) in the IIP/non-UIP group ( $p < 0.05$ ). There was no statistical differences concerning the background demographic data and the results of pulmonary function test and blood gas analysis between these two groups. Twenty of 26 patients of the IIP/non-UIP group were further investigated for the pathological classification of interstitial pneumonia and the relation between cancer and fibrosis. Among them, 11 were re-classified as UIP, 2 were as non-specific interstitial pneumonia (NSIP), 3 in other types, 4 were found to have no pathological evidence of interstitial pneumonia, respectively. Eight of eleven patients with UIP had lung cancer adjacent to the fibrotic lesion of interstitial pneumonia. Because most of the patients in the IIP/non-UIP group turned out to be UIP histopathologically, it should be emphasized that appropriate attention need to be taken for operation and/or systemic chemotherapy for lung cancer associated with IIPs.