

# 特発性間質性肺炎の外科的肺生検組織パターン 一致率に関する検討

井上 義一<sup>1,2\*</sup> 蛇澤 晶<sup>2</sup> 山鳥 一郎<sup>2</sup> 山本 暁<sup>1,2</sup> 北市 正則<sup>1,2</sup>  
是枝 幸子<sup>1</sup> 望月 吉郎<sup>2</sup> 小橋陽一郎<sup>2</sup> 佐藤 利雄<sup>2</sup> 藤田 結花<sup>2</sup>  
永田 忍彦<sup>2</sup> 赤川志のぶ<sup>2</sup> 斉藤 泰晴<sup>2</sup> 斎藤 武文<sup>2</sup> 江田 良輔<sup>2</sup>  
阿部 聖裕<sup>2</sup> 北田 清悟<sup>2</sup> 福島 一雄<sup>2</sup> 新井 徹<sup>1,2</sup> 審良 正則<sup>1,2</sup>  
林 清二<sup>1,2</sup> 岡田 全司<sup>1,2</sup> 西村 一孝<sup>2</sup> 坂谷 光則<sup>1,2</sup> 福田 悠<sup>3\*</sup>

William D. Travis<sup>4</sup> Thomas V Colby<sup>5</sup>

外科的肺生検の病理パターンは特発性間質性肺炎 (IIPs) の診断にとって重要であるが病理診断は必ずしも容易ではない。IIPs 外科的肺生検病理診断に於けるびまん性肺疾患の病理医間の診断の一致率について検討を行った。対象は NHO 政策医療呼吸器ネットワーク共同研究で登録された IIPs 外科的肺生検例 157 例。8 人の病理医が病理だけで独立して ATS/ERS の基準に従い診断。一致率、生存曲線への影響を解析した。UIP 例では 4 人以上一致したのは 8 人中 8 人 (100%)、6 人以上の一致は 42% であった。NSIP では 4 人以上の一致は 91%、6 人以上の一致は 54% であった。8 人の病理医と臨床画像病理診断 (CRP) 診断との一致率 ( $\kappa$  値) は平均  $0.441 \pm 0.135$  (標準偏差) であった ( $n=8$ )。8 人の病理医、2 人づつの間での診断の  $\kappa$  値は平均  $0.310 \pm 0.109$  であった ( $n=28$ )。CRP 診断により診断はより一致した。また診断の不一致の予後曲線への影響は統計的に有意差は認めないものの、個々の症例の診断の観点からは問題があると考えられ、病理診断がより標準化される事が望まれる。(NHO 政策医療呼吸器ネットワーク共同研究を主体として共同で実施した。)

## Diagnostic Agreement in Histological Patterns of Idiopathic Interstitial Pneumonias

Inoue Y<sup>1,2</sup>, Hebisawa A<sup>2</sup>, Yamadori I<sup>2</sup>, Yamamoto S<sup>1,2</sup>, Kitaichi M<sup>1,2</sup>, Koreeda Y<sup>1,2</sup>, Mochizuki Y<sup>2</sup>, Kobashi Y<sup>2</sup>, Sato T<sup>2</sup>, Fujita Y<sup>2</sup>, Nagata N<sup>2</sup>, Akagawa S<sup>2</sup>, Saito Y<sup>2</sup>, Saito T<sup>2</sup>, Eda R<sup>2</sup>, Abe M<sup>2</sup>, Kitada S<sup>2</sup>, Fukushima K<sup>2</sup>, Arai T<sup>1,2</sup>, Akira M<sup>1,2</sup>, Hayashi S<sup>1,2</sup>, Okada M<sup>1,2</sup>, Nishimura K<sup>2</sup>, Sakatani M<sup>1,2</sup>, Fukuda Y<sup>3</sup>, William D. Travis<sup>4</sup>, and Thomas Colby<sup>5</sup>

<sup>1</sup>NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>2</sup>NHO IIPs study group

<sup>3</sup>Nippon Medical college

<sup>4</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

<sup>5</sup>Mayo Clinic, Scottsdale (AZ, USA)

Histological pattern is important for the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), however the histological patterns sometimes differ between the pathologists. The aim of this study is to assess the diagnostic agreement among pulmonary pathologists. Eight pathologists working as experts of pulmonary pathology in Japan and USA participated. Each pathologist evaluated the surgical lung biopsied slides from 168 patients with IIPs. Pathologic evaluations were performed without radiological or clinical data in independent and blind manner. The diagnostic criteria were based on the criteria from ATS/ERS (ATS/ERS 2002). Gold standard of the diagnosis was defined as the consensus diagnosis by the clinical radiological pathological (CRP) diagnosis. More than 4 pathologists agreed 100% of UIP pattern (CRP diagnosis), more than 6 pathologists agreed 42% of UIP. More than 4 pathologists agreed 91% of NSIP, and more than 6 pathologists agreed 54% of NSIP. The coefficient of diagnostic agreement ( $\kappa$  value) between 2 of 8 pathologists was  $0.310 \pm 0.109$  (mean  $\pm$  SD,  $n=28$ ), and  $\kappa$  value between CRP diagnosis and each pathologists was  $0.441 \pm 0.135$  ( $n=8$ ). The  $\kappa$  value was better with CRP diagnosis. Kaplan-Meier analysis revealed that there was no significant difference between the prognosis of UIP patients diagnosed among each pathologists, or prognosis of fibrotic NSIP ( $p>0.05$ ). CRP diagnosis would be necessary for the diagnosis of IIPs and standardization would be desired. This study was mainly sponsored by the NHO respiratory network study grant.

## はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) の診断において、ATS/ERS 国際コンセンサス、第 4 次改訂では、外科的肺生検は重要な位置を占めている<sup>1),2)</sup>。しかしながら、外科的肺生検を行っても明快な病理診断 (組織パターン) の結果が得られなかったり、病理医間で診断が一致しない事もしばしば経験される。IIPs における外科的肺生検による病理診断は、専門的で侵襲的検査とはいえ、診断基準に基づく日常検査であるためには、診断が標準化される事は必須であり外科的肺生検の意義も明確になると考えられる。これまで我が国では大規模に IIPs 外科的肺生検例の病理診断の一致率を検討した報告はない。今回、びまん性肺疾患診断を多く手がけている呼吸器病理専門医による IIPs 外科的肺生検病理診断の一致率を検討し、診断の不一致が予後解析に及ぼす影響を明らかにする<sup>3)-5)</sup>。

## 対象および方法

2003 年までに国立病院機構 (NHO) 病院 13 施設で外科的肺生検で診断され登録された IIPs 167 例 (retrospective study)。臨床、画像を独立して検討し ATS/ERS の新基準に従い診断について再評価を行った<sup>1)</sup>。その後 2006 年まで prospective に予後調査を行った。組織ブロック毎の診断、全体での診断、診断の確かさについてスコアにて記載しブロック全体での診断を、第一印象 (first choice) として解析を行った。病理医はびまん性肺疾患の病理診断を日常的に行っている、8 人の専門病理医 (ATS/ERS コンセンサス委員、JRS 第 4 次改訂委員を含む)。

解析方法は (1) IIPs の中でも特に重要で多数を占める UIP と NSIP、数は少ないが特異的な所見を示す代表として DIP について、一致した病理医の人数別

解析、(2) 臨床画像病理 (CRP) 診断との一致率、8 人の各病理医間の一致率についてカッパ値 ( $\kappa$ ) による解析、(3) 各病理医の診断と CRP 診断による生存曲線の比較 (UIP, Fibrotic NSIP, DIP について生存曲線を作製) を行う。尚、本研究は疫学研究指針に基づき、倫理委員会にて承認を得ている。

## 結 果

施設判断で IIPs と診断された 168 例の症例を 2003 年登録し、その後 2006 年まで予後の調査と診断の再確認を行った。経過を含めて、臨床画像病理診断にて最終的に、IIPs として 153 例 (45 IPF, 68 Fibrotic NSIP, 11 Cellular NSIP, 10 COP, 6 DIP, 1 AIP, 2 RB-ILD, 1 LIP, 1 Unclassifiable)、と特発性ではない (others) 15 に分類された。

## (1) UIP, NSIP, DIP の診断の一致する症例について。

CRP 診断で IPF とされた 45 例を 100% として、4 人以上の病理医の診断が一致した症例は 100%、5 人以上の一致は 67%、6 人以上は 42%、7 人以上は 16%、8 人一致は 4% であった。NSIP と診断された 79 例では 4 人以上の病理医の診断が一致した症例は 91%、5 人以上の一致は 76%、6 人以上は 54%、7 人以上は 43%、8 人一致は 29% であった。DIP では 4 人以上の病理医の診断が一致した症例は 83%、5 人以上の一致は 83%、6 人以上は 33%、7 人以上は 33%、8 人一致は 33% であった。

(2) 各病理医診断の 168 症例全体の一致率 ( $\kappa$  値)。

8 人の病理医、2 人ずつペア間での診断の一致率 ( $\kappa$  値) は平均  $0.310 \pm 0.109$  (標準偏差) であった ( $n=28$ )。8 人の病理医と CRP 診断との間の一致率 ( $\kappa$  値) は  $0.441 \pm 0.135$  であった ( $n=8$ )。CRP 診断はより標準的診断に近くなる。

## (3) 各病理医 (8 人) および CRP 診断で UIP パターン、Fibrotic NSIP パターン、DIP パターンと診断された群の予後の比較。

CRP 診断および 8 人の病理医が UIP パターン、Fibrotic NSIP パターン、DIP パターンと診断した予後曲線の比較をそれぞれ図 1、図 2、図 3 に示す。予後の解析は Kaplan-Meier で解析した。図 1 に示すように UIP パターンと診断された群の予後は病理医間で

<sup>1</sup> NHO 近畿中央胸部疾患センター

<sup>2</sup> NHO 政策医療呼吸器ネットワーク関連共同研究グループ

<sup>3</sup> 日本医科大学

<sup>4</sup> Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

<sup>5</sup> Mayo Clinic, Scottsdale (AZ, USA)

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

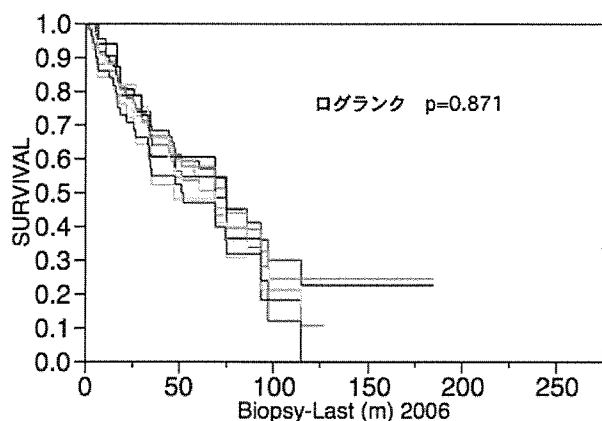


図1 各病理医 (8人) およびCRP 診断で UIP パターンと診断された群 (IPF) の予後の比較

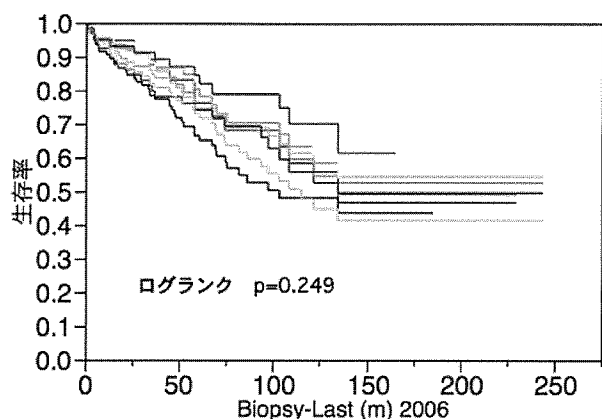


図2 各病理医 (8人) およびCRP 診断で Fibrotic NSIP パターンと診断された群の予後の比較

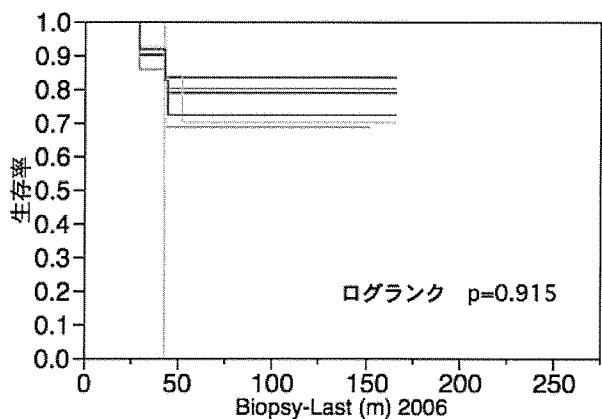


図3 各病理医 (8人) およびCRP 診断で DIP パターンと診断された群の予後の比較

有意差を認めなかった (ログランク  $p=0.871$ )。しかしながら各病理医間で、差はないものの長期生存例の解析では方法によって差が生じる可能性がある。図2

では Fibrotic NSIP パターンと診断された群の予後を示す。Cellular NSIP は予後が異なるので Fibrotic NSIP のみで解析を行った。UIP 同様、予後に病理医間で有意差を認めなかった (ログランク  $p=0.249$ )。しかしながら各病理医間全体では差はないものの個々病理医の比較では差が生じる可能性がある。図3は DIP について同様の解析である。統計的には全体で有意差がない (ログランク  $p=0.915$ ) もの、個々の患者の予後解析では死亡例など異なる。

### 考察と結論

病理医間の IIPs の組織パターン診断の一致率は全体では必ずしも良好とは言えなかった。病理診断がより普遍的に標準化される事が望ましい事は確かであろう<sup>9)</sup>。しかしながら、Nicholson らによる海外のびまん性肺疾患での検討でも、診断の一致率は全体で  $\kappa=0.38$  と類似の  $\kappa$  値であった<sup>6)</sup>。対象や方法が異なるものの、非特異的パターンの組み合わせで診断する、びまん性肺疾患の診断法の限界かもしれない。個々の病理医間では一緒に検鏡を行う機会の多い病理医で一致率は比較的良いと思われた。また  $\kappa$  値は病理医ペア間の値に比べて、CRP 診断と各病理医の間の値の方がより高かった。病理診断は通常1回しか行うことができない断面的な情報からの診断である。また生検部位にも制限がある。IIPs の診断は、病理診断だけでなく、その限界を補足するためにも、肺全体を観察できる画像とりわけ高分解能 CT 所見と、臨床データ、さらに経過を含めた多次元的な検討 (CRP 診断) が必要であろう<sup>7,8)</sup>。総合的な診断で、より平均的で標準的診断となり、普遍的診断に近づくと考えられる。

今回、診断の不一致が、予後解析にどのように影響をおよぼすかについても検討した。図1、図2は、しばしば鑑別が問題とされる UIP と Fibrotic NSIP の予後曲線である。UIP より Fibrotic NSIP の方が予後良好であるとの特徴が、これまでの報告同様に反映されており、本研究のように多数例で解析を行う場合は診断の不一致による影響は少ないと考えられる。

DIP は、UIP や Fibrotic NSIP に比べると病理像で特徴的な所見があり、比較的診断に差がないように思われたが、実際には診断困難な例が若干認められた。

図3に示すように各病理医間の予後に統計的有意差はなかったが、これは症例数が少なくかつ、それぞればらついていたため有意差が出にくかったと思われる。DIPの中に他のIIPsと鑑別が困難例が存在することは、喫煙との関連が問題にされながらもDIPが特発性であるIIPsに分類され続けている理由のひとつであろう。

今回の解析は、強引に各病理医がfirst choiceとして診断した結果を解析した。各病理医からは個々の症例について御意見もあると思われる。たしかに、実際のIIPsの病理診断はそれほど単純ではない。臨床医は病理医から玉虫色の診断をいただく事も少なくない。更に近年外科的肺生検は、非典型例に対して多く実施されることが多く、病理診断は一層、非典型的で複雑になっていると考えられる。

病理医の報告書には、組織パターン診断だけでなく、通常、診断を補足すべき様々な所見とメッセージが記載されている。更に補足すべく病理所見の定性的、定量的解析の試みもなされつつある<sup>9)</sup>。現状では、臨床医は、より良い診断を行うため、病理医と十分に情報交換し、病理報告書の様々なメッセージを十分に検討した上で、総合的に患者の診断、治療に当たることが望ましい。

本研究はNHO政策医療呼吸器ネットワーク共同研究を主体として、共同で実施した。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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, 東京, 2004.
- 3) 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.
- 4) 井上義一. 特発性肺線維症: 診断と治療の進歩. 診断と病態. 分類と診断. *日本内科学会雑誌*, 2005, 94: 1032-1038.
- 5) 井上義一. 特発性間質性肺炎診断の標準化と問題点. *治療学* 40, 11, 82-83, 2006.
- 6) Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, Hasleton PS, Kerr KM, Ibrahim NB, Stewart S, Wallace WA, Wells AU. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax*. 59: 500-505, 2004.
- 7) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, et al. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax*. 55: 854, 2000.
- 8) Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology*. 189: 687, 1993.
- 9) 北市正則, 玉舎 学, 中間貴弘, 井上義一. 非特異性間質性肺炎 (NSIP) の病理: 間質性肺炎の定量的病型診断方法の紹介を含めて. *病理と臨床*. 24: 828-834, 2006.

# 皮膚筋炎合併間質性肺炎における抗 SP-D 自己抗体

高橋 弘毅<sup>1\*</sup> 千葉 弘文<sup>1</sup> 林 伸好<sup>1</sup> 大塚 満雄<sup>1</sup> 工藤 和実<sup>1</sup>  
村上 聖司<sup>1</sup> 白鳥 正典<sup>1</sup> 須田 隆文<sup>2</sup> 千田 金吾<sup>2\*</sup>

皮膚筋炎 Dermatomyositis は骨格筋の広範囲な非化膿性炎症と特徴的な皮疹をみる膠原病のひとつである。高率に間質性肺炎を合併することが知られている。特に筋症状に乏しい Amyopathic Dermatomyositis (ADM) は治療に抵抗性で予後不良となることが少なくない。今回我々は ADM 症例で、間質性肺炎の血清マーカーである SP-A, KL-6 は上昇しているが、SP-D は正常というマーカーの乖離現象を確認した。さらにこの血清 SP-D が上昇しない原因として、血清中の抗 SP-D 抗体の存在が測定法の Sandwich ELISA 法に影響しているためという仮説をたて、患者血清中の自己抗体の検出を試みた。結果、Ligand blot 法, ELISA 法で抗 SP-D 抗体の存在を確認した。また自己抗体は IgG, IgM のいずれもが産生されていた。SP-D は SP-D 欠損マウスの研究からマクロファージを中心として生じるオキシダントやマトリックスメタロプロテアーゼの産生を抑制する働きが知られており、形態学的にも欠損マウスでは出生後、肺に気腫性変化が起こる。また SP-D は肺局所での生体防御にも重要な役割を担っており、炎症反応の調節といった機能が知られてきている。ADM では間質性肺炎が急速に進行し予後不良であるが、間質性肺炎の発症や進行に抗 SP-D 自己抗体が関与している可能性が示唆された。

## Autoantibodies to surfactant protein D in interstitial pneumonia with Dermatomyositis

Hiroki Takahashi<sup>1</sup>, Hirofumi Chiba<sup>1</sup>, Nobuyoshi Hayashi<sup>1</sup>, Mitsuo Otsuka<sup>1</sup>, Kazumi Kudoh<sup>1</sup>,  
Seiji Murakami<sup>1</sup>, Masanori Shiratori<sup>1</sup>, Takafumi Suda<sup>2</sup>, and Kingo Chida<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Dermatomyositis (DM) is an inflammatory systemic disorder mainly affecting skeletal muscles and the skin. It is well known that interstitial pneumonia is frequently associated with DM, particularly in the amyopathic form, and results in an unfavorable outcome. In Amyopathic Dermatomyositis (ADM) cases, we found that their serum levels of surfactant protein (SP)-A and KL-6 were high but SP-D was markedly low. For the explanation of this curious dissociation, we hypothesized that the existence of autoantibodies to SP-D disturbed the measurement of SP-D by sandwich ELISA system. We demonstrated that autoantibodies to SP-D existed in sera by ligand blot analysis and ELISA. SP-D is a member of a family of collagenous carbohydrate binding proteins (C-type lectins), termed the collectins. In the lung, SP-D plays an important role innate immunity against various pulmonary pathogens. SP-D-null mice caused progressive pulmonary emphysema associated with pulmonary infiltration by foamy alveolar macrophages, increased hydrogen peroxide production, and matrix metalloproteinase (MMP)-2, 9, and 12 expression. ADM took a severe clinical course. It is possible that autoantibodies to SP-D are related to progression of interstitial pneumonia associated with ADM.

## はじめに

皮膚筋炎 Dermatomyositis は骨格筋の広範囲な非化膿性炎症と特徴的な皮疹をみる膠原病のひとつである。本疾患において間質性肺炎は予後を規定する重要な合併症である<sup>1)</sup>。特に筋症状を認めない Amyopathic Dermatomyositis (ADM) に合併する間質性肺炎は急速に進行し、治療抵抗性で極めて予後不良とされている<sup>2),3)</sup>。

間質性肺疾患の特異的血清マーカーである KL-6、肺サーファクタント蛋白質 (SP)-A および SP-D は疾患活動性やその予後を反映し、現在臨床の場で広く定着している<sup>4),5)</sup>。しかしこれら3つのマーカー間の間質性肺炎における相関は決して強いわけではなく、しばしばマーカー値の乖離に遭遇する。この乖離現象を検討することは、その反映している病態を理解する上で重要である。今回の検討で ADM 症例においても SP-A, KL-6 が高値であり SP-D は正常値となる乖離現象が認められることがわかった。ここにその発見動機となった症例を提示し、さらにそのマーカー乖離の機序を検討したので報告する。

## 症例提示

症例：54歳 男性

主訴：体動時の息切れ、全身倦怠感

既往歴：高血圧、不整脈

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙 20本/30年、機会飲酒

職業歴：高校教諭

現病歴：生来健康であったが、2005年7月末より体動時の息切れ、全身倦怠感が出現したため、近医を受診した。同院でヘリオトロープ疹を指摘され、皮膚筋炎を疑われた。さらに胸部 CT 上、両肺野に異常所見を認めることから精査加療目的に2005年9月1日、当科入院となった。

入院時現症：身長 176 cm、体重 87 kg、血圧 78/分・整、体温 36.2°C、意識清明、眼瞼結膜に貧血黄疸なし、心音雑音なし、呼吸音両側に fine crackle を聴取した。腹

部異常所見なし。神経学的異常なし。上眼瞼に浮腫性紅斑（ヘリオトロープ疹）、頸部に紅斑、手指関節に有痛性の紅斑（Gottoron 疹）を認める。

入院時検査所見：CK 428 IU/l と筋原性酵素の軽度上昇を認めた。IgG 2,490 mg/dl と上昇を認めたが、抗核抗体、抗 Jo-1 抗体をはじめとした自己抗体は全て陰性であった。動脈血ガス分析では 5 L/min.酸素吸入下で O<sub>2</sub> 62.0 mmHg と低酸素血症を認めた。呼吸機能検査では拘束性換気障害、拡散能の低下を認めた。間質性肺炎に対する血清マーカーは、SP-A 107 ng/ml、KL-6 961 IU/ml と上昇していたが、SP-D は測定感度以下の低値を示し、マーカー間の乖離が認められた。

胸部 CT 所見：両側下葉の容積減少を認め、牽引性の気管支拡張所見を認めたが、明らかな蜂巣肺は認められなかった。下肺優位に consolidation や GGA を認めたが、分布は胸膜直下だけではなく気管支血管周囲にも認められた。

筋症状を認めず、特徴的な皮疹を呈することから臨床的に ADM と診断し、画像所見からそれに合併した間質性肺炎が認められた。

臨床経過：入院後よりステロイドのパルス療法、シクロスポリンの投与を開始したが、反応に乏しく経過につれて低酸素血症の悪化を認めた。2005年10月3日より急速に呼吸状態が悪化し SP-A, KL-6 もさらに上昇、同年10月15日、間質性肺炎による呼吸不全のため死亡した。SP-D は経過を通じて低値のままであった (Figure 1)。

## 研究方法

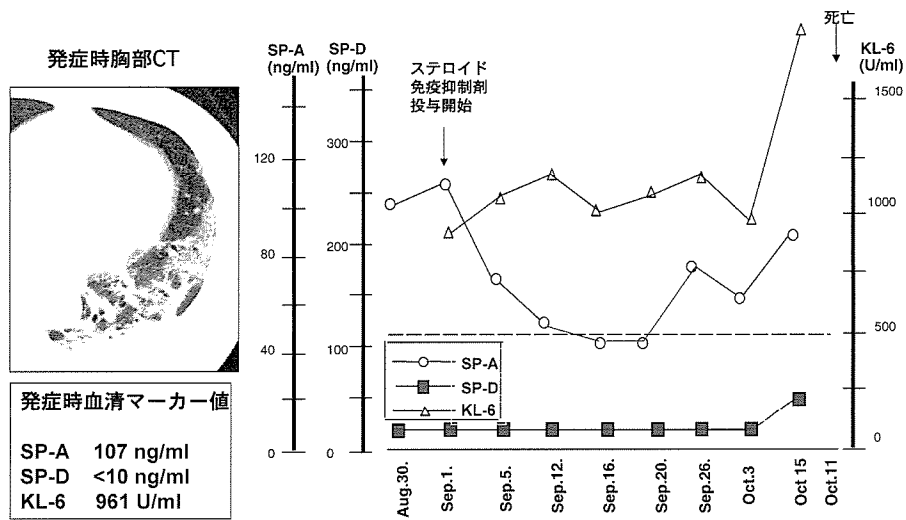
提示した症例では、血清 SP-D が測定感度以下という極端な低値であった。その機序として血清中に抗 SP-D 自己抗体が存在するために測定法の Sandwich ELISA 法に影響し、見かけ上の低値を示すという仮説をたて、Ligand blot 法、ELISA 法を用いて ADM 患者血清中の自己抗体の検出を試みた。さらに検出された自己抗体のエピトープを決定するために SP-D の carbohydrate recognition domain のみを発現させた deletion mutant を用いて自己抗体との結合実験を ELISA 法にて検討した。

Ligand blot 法；1マイクログラムのリコンビナント SP-D を電気泳動後、ニトロセルロース膜に転写し、3% スキムミルク/リン酸緩衝液でブロッキング(室温、

<sup>1</sup> 札幌医科大学 第三内科

<sup>2</sup> 浜松医科大学 第二内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



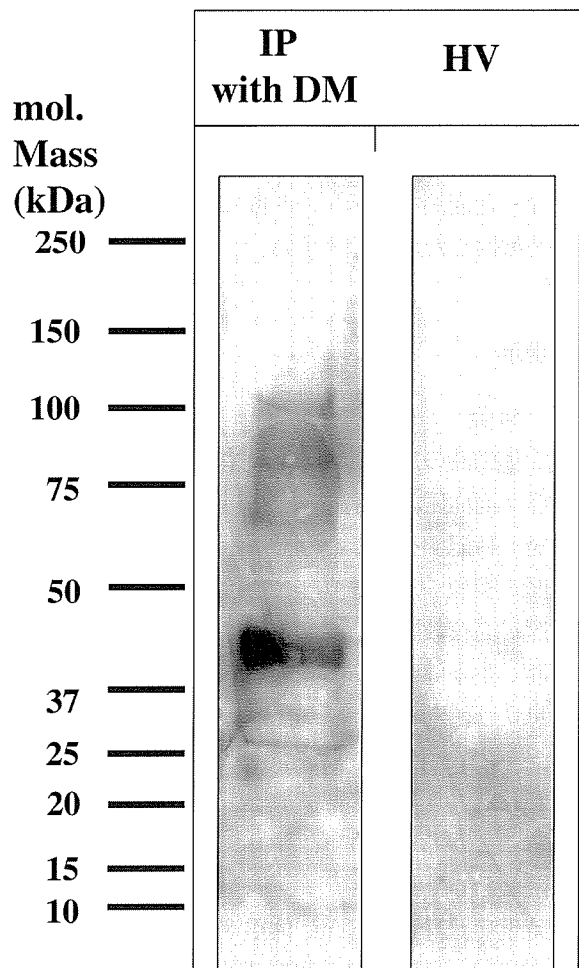
90分). ニトロセルロース膜と 25 倍希釈の血清を反応 (室温, 120分). 3% スキムミルク/リン酸緩衝液でニトロセルロース膜を洗浄. 5000 倍希釈 HRP-抗ヒト IgG 抗体と反応 (室温, 90分). 3% スキムミルク/リン酸緩衝液でニトロセルロース膜を洗浄. ECL plus western blotting detection system (Amersham Biosciences) を用いて発色した.

ELISA 法; ELISA プレート 1 ウェルにつき 500 ナノグラムのリコンビナント SP-D をリン酸緩衝液で希釈し固相化. 3% スキムミルク/リン酸緩衝液でブロッキング (90分). 血清を各々の濃度に希釈しウェルに加える (37°C, 120分). 3% スキムミルク/リン酸緩衝液でウェルを洗浄. 5000 倍希釈 HRP-抗ヒト IgG 抗体もしくは 1500 倍希釈 HRP-抗ヒト IgM 抗体と反応 (37°C, 90分). 3% スキムミルク/リン酸緩衝液でウェルを洗浄. OPD により発色した.

研究成果

Ligand blot 法 (Figure 2) による検出では, 本症例において SP-D の分子量に相当する 43 kDa 付近にバンドを認め, 結合する自己抗体の存在が確認された. 一方, 健常者の血清中には SP-D に結合する自己抗体を認めなかった. ELISA プレートに固相化された SP-D に対する結合実験でも同様に血清の濃度に依存した抗 SP-D 自己抗体 (IgG, IgM)(Figure 3) の結合が認められた.

提示した症例以外に浜松医科大学第二内科より提



供された ADM 症例 5 例について血清マーカー値 (KL-6, SP-D) と抗 SP-D 自己抗体について検討した (Figure 4). 間質性肺炎の発症経過によって急性・亜急

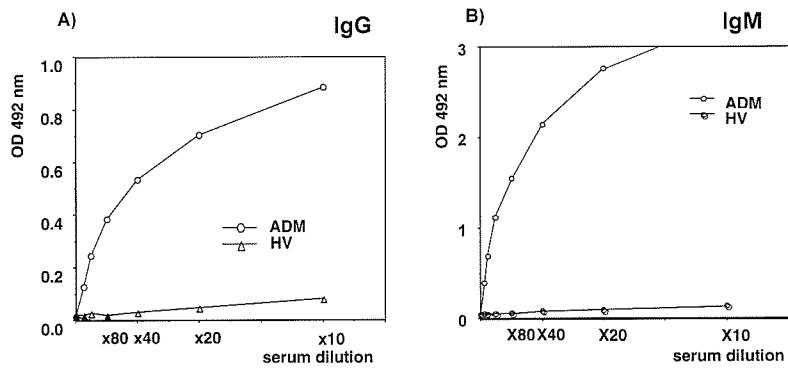


Figure 3 固相化 SP-D と自己抗体の結合 (A) IgG 抗体の結合 (B) IgM 抗体の結合

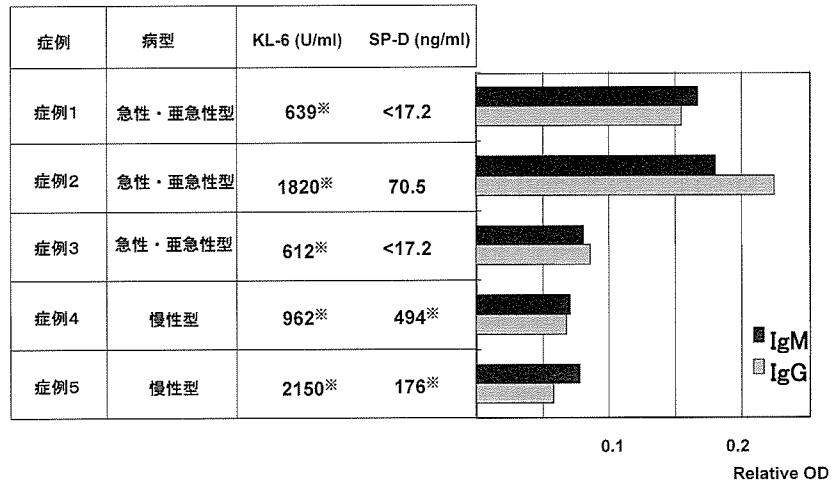


Figure 4 ADM 症例の血清マーカー値と抗 SP-D 自己抗体の抗体価 (\*cut off 値を超える異常値)

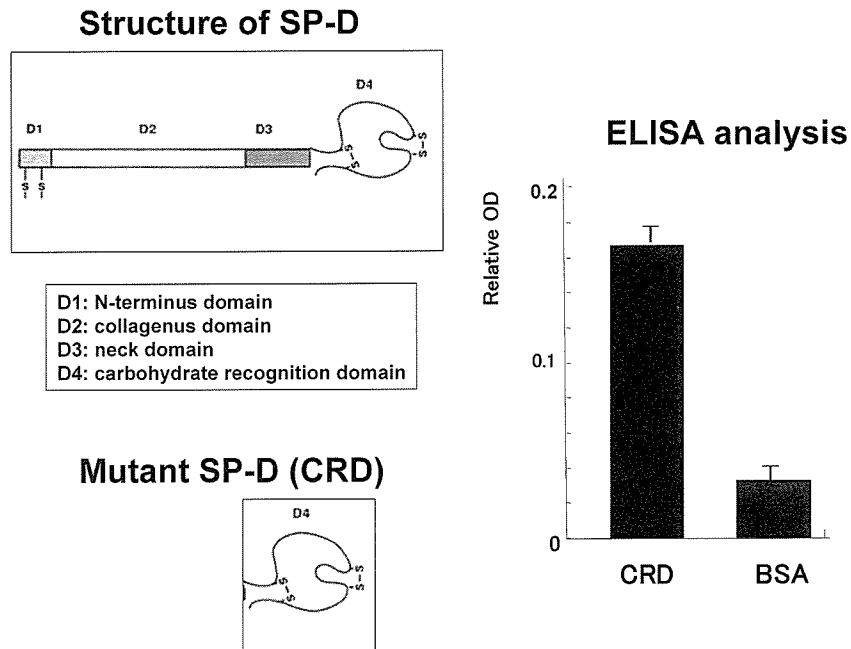


Figure 5 抗 SP-D 自己抗体のエピトープの検討. SP-D と deletion mutant (CRD) の構造を左に示す.



急性型 (3例) と慢性型 (2例) に分けて検討した。結果は急性型・亜急性型の3例でいずれも KL-6 高値, SP-D 正常値と乖離現象が認められた。慢性型では KL-6, SP-D のいずれも高値であり乖離現象は認められなかった。抗 SP-D 自己抗体については、急性・亜急性型の2例 (症例 1, 2) で抗体価 (relative OD) の上昇が認められた (Figure 4)。エピトープを同定する目的で行った CRD のみを発現した mutant と自己抗体との結合実験では、ELISA 法で mutant でも結合性が保持されており、自己抗体は CRD を介して結合することが示唆された (Figure 5)。

## 考 察

本研究で、ADM 症例に抗 SP-D 自己抗体の存在が証明された。その抗原蛋白 SP-D は、主に肺胞 II 型細胞で合成され、肺胞腔に分泌されるアポ蛋白質である。その生体内での機能としては気道-肺胞系における生体防御機構 (innate defense) に重要である<sup>5)</sup>。最近の報告では免疫担当細胞上の Toll 様受容体や CD14 等との結合を介して、肺局所での炎症反応を調節していることが知られている<sup>5),6),7)</sup>。さらに、SP-D 欠損マウスによる検討では、生後3週間目以降より肺胞に形態的变化を認め、このマクロファージでは過酸化水素やマトリクスメタプロテアーゼの産生が亢進していると報告されており、SP-D の欠損ではマクロファージを中心として生じるオキシダントやプロテアーゼの産生亢進が肺の形態学的変化に関与している<sup>8)</sup>。また欠損マウスにブレオマイシンを暴露して惹起させた肺病変は野生種に比較して肺の線維化が増強し、死亡率が上昇すると報告されている<sup>9)</sup>。すなわちこれら SP-D に対する知見は、それが間質性肺疾患の特異的マーカーとしての有用性だけでなく、SP-D の機能そのものが間質性肺疾患の病態に強く関与していることを示唆している。今回の deletion mutant を用いた検討の結果、CRD にこの自己抗体のエピトープが存在することがわかった。CRD は CD14, Toll 様受容体との結合部位でもあり、SP-D の機能発現に重要な領域である<sup>6),7)</sup>。抗 SP-D 自己抗体は、この CRD に結合し SP-D の機能を阻害することによって ADM の肺病変の進行を促進している可能性がある。Suda らは、この ADM 症例を間質性肺炎の発症経過によって急性・亜急性型と慢性型に分けて検討し、急性・亜急性

型で肺病変は治療抵抗性であり、死亡率が高いと報告している<sup>2)</sup>。今回の検討では、症例数は少ないものの、予後の悪い急性・亜急性型で血清マーカーの乖離が見られ、抗 SP-D 自己抗体の抗体価が上昇していた。この現象も自己抗体が肺病変の進行を促進している可能性を示唆している。現在、国内では、間質性肺疾患の特異的血清マーカーとして SP-A, SP-D, KL-6 の測定が広く普及している。各々のマーカーが間質性肺疾患の早期診断、疾患活動性の評価および予後の評価に有用であるが、これら3つのマーカーの値には必ずしも強い相関は認められない<sup>10)</sup>。これは分子の大きさ、産生細胞、機能等が分子間で違い、病態によってお互い異なった動向をとることを意味している。この動向に目を向け、今回のように、特にマーカー間に乖離が見られた場合に、その乖離がおきる機構を考察することによって、間質性肺疾患の病態を知る手がかりとなる。保険医療上の問題もあり3つのマーカーを一般臨床の場で計測することは、現時点では困難であるが、今後も多くの知見を集積していく必要がある。

## 結 論

ADM 症例で血清中に SP-D に対する自己抗体をみとめた。自己抗原 SP-D が肺局所に特異的産生され、生体防御、炎症反応・線維化の抑制といった多様な機能を保有する蛋白質であることは、これに対する自己抗体が間質性肺炎の病態に強く関与する可能性を示唆している。

## 参考文献

- 1) 縄田泰史. 膠原病の心肺病変と対応. 皮膚筋炎と間質性肺炎. 日内会誌. 1996. 85: 1850-1854.
- 2) Suda T, Fujisawa T, Enomoto N et al. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J.* 2006 Nov; 28(5): 1005-12.
- 3) Sakamoto N, Mukae H, Fujii T et al. Nonspecific interstitial pneumonia with poor prognosis associated with amyopathic dermatomyositis. *Intern Med.* 2004 Sep; 43(9): 838-42.
- 4) Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurbo GN et al. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in

- pediatric interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jan ; 127(1) : 403-7.
- 5) Takahashi H et al : Pulmonary surfactant proteins A and D : innate immune functions and biomarkers for lung diseases. *Curr Pharm Des* 12(5) : 589-598, 2006.
- 6) Ohya M, Nishitani C, Sano H et al. Human pulmonary surfactant protein D binds the extracellular domains of Toll-like receptors 2 and 4 through the carbohydrate recognition domain by a mechanism different from its binding to phosphatidylinositol and lipopolysaccharide. *Biochemistry*. 2006 Jul 18 ; 45(28) : 8657-64.
- 7) Sano H, Chiba H, Iwaki D et al. Surfactant proteins A and D bind CD14 by different mechanisms. *J Biol Chem*. 2000 Jul 21 ; 275 (29) : 22442-51.
- 8) Wert SE, Yoshida M, LeVine AM et al. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 May 23 ; 97 (11) : 5972-7.
- 9) Casey J, Kaplan J, Atochina-Vasserman EN et al. Alveolar surfactant protein D content modulates bleomycin-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1 ; 172(7) : 869-77.
- 10) 高橋弘毅, 白鳥正典, 千葉弘文. 間質性肺炎の血清マーカーKL-6の最新知見 SP-A, SP-Dとの乖離を中心に 病態からとらえた血清マーカー乖離の解釈. *分子呼吸器病*. 2006. 10(2) : 111-116.

# 呼吸器疾患における血中のセレクトインリガンドを有する KL-6/MUC1 (SLAK) の意義

河野 修興\* 横山 彰仁 中島 拓 稲田 順也  
春田 吉則 服部 登

癌性ムチン上にはセレクトインのリガンドが存在し、ムチン-セレクトインの相互作用により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 患者においてセレクトインリガンドを有する KL-6/MUC1 (SLAK と命名)の測定が可能であり、DIC の発症や予後を推測しうるマーカーであることを報告してきた。今回は各種呼吸器疾患における SLAK を測定し、その意義を検討した。健常者 97 例、COPD 14 例、細菌性肺炎 9 例、間質性肺疾患 186 例の計 306 例の初診時血清を用いて血清 SLAK を測定した。特発性間質性肺炎については急性増悪時の検体についても検討した。健常者における血清 SLAK は  $8.8 \pm 9.6$  U/ml であり、その mean + 3SD を cutoff とした場合、各種肺疾患の陽性率は多様であった。間質性肺疾患における SLAK は健常人に比して有意に高値であったが、陽性率は 22.0% であった。特発性間質性肺炎では急性増悪をきたした際には有意に上昇しており、ARDS や間質性肺炎の急性増悪において KL-6 の亜分子である SLAK の産生が亢進することが示唆された。

## Circulating KL-6/MUC1 mucin with selectin ligands in patients with respiratory diseases

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

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

The interactions between carcinoma mucin and selectin had been reported to trigger intravascular coagulation. In our previous study, we succeeded to detect serum KL-6/MUC1 carrying with ligands for selectin (designated as SLAK) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). We found that serum SLAK was not only a predictor of disseminated intravascular coagulation, but also a prognostic marker. In the present study, we measured serum levels of SLAK in patients with various respiratory diseases to assess its clinical significance. Serum samples were obtained from 97 of healthy controls, 14 with COPD, 9 with bacterial pneumonia, and 186 with interstitial lung diseases at their first visit to our hospital. In total, 306 samples were analyzed. In patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), serum samples at their acute exacerbation were also evaluated. The level of serum SLAK in healthy controls was  $8.8 \pm 9.6$  U/ml (mean  $\pm$  standard deviation). Serum levels of SLAK in patients with idiopathic lung disease (ILD) were significantly higher than that of healthy controls. When cutoff level of SLAK was determined as mean + 3SD of healthy controls, the positive ratio of SLAK in ILD patients were 22.0%. In patients with IIPs, serum SLAK was significantly elevated when they showed acute exacerbation of their interstitial pneumonias. These results suggest that the production of SLAK, a novel submolecule of KL-6, increased in acute phase of respiratory diseases such as ARDS and acute exacerbation of IIPs.

## はじめに

間質性肺疾患とは比較的類似した臨床像、画像を呈するびまん性肺疾患の総称であり、特発性間質性肺炎 (IIPs) を始めとする原因不明なもの、ウイルス性肺炎などの原因が明らかなものに大別される<sup>1)</sup>。我々は循環血液中の高分子糖蛋白 MUC1 ムチン上に発現した特異なエピトープである KL-6 を発見した。KL-6 は様々な間質性肺疾患患者の血中で上昇し、診断、治療効果判定、および予後推定に有用なマーカーであることを報告してきた<sup>2-6)</sup>。KL-6/MUC1 は、限局性肺炎、COPD、心不全などの疾患と上記の間質性肺疾患の鑑別に有用であり、間質性肺疾患の診断における優れた感度、特異度、尤度比が示されている。しかしながら、KL-6/MUC1 が上昇する種々の間質性肺疾患における疾患群の鑑別は、KL-6/MUC1 の数値のみから行うことは困難であり、肺生検などの病理学的な診断の根拠を要する。

近年、癌由来のムチンと P-及び L-セレクトチンの相互作用が血小板凝集および血管内血栓の形成をもたらすことが報告された<sup>7)</sup>。一方、大腸癌や乳癌の MUC1 上にはセレクトチンと結合可能なルイス血液型物質が存在することが明らかになっている<sup>8,9)</sup>。これらより、セレクトチンリガンドを有する KL-6/MUC1 は血小板凝集、血栓形成、疾患の予後などに関連する可能性があり、KL-6/MUC1 とは異なる動態を示すと考えられた。

これまでに我々は循環中のセレクトチンリガンドを持った KL-6/MUC1 ムチン (SLAK と命名) の測定系を開発し、Acute respiratory distress syndrome (ARDS) 患者における血中濃度を測定したところ、DIC の発症や予後を推測しうるマーカーであることが明らかとなった。本研究では ARDS を含め、各種呼吸器疾患における SLAK を測定し、その臨床的意義を検討した。

## 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および関連病院を受診した健

広島大学大学院 分子内科学

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

常者 97 例、COPD 14 例、細菌性肺炎 9 例、間質性肺疾患 186 例 (薬剤性肺炎 12 例、サルコイドーシス 13 例、急性過敏性肺臓炎 <AHP> 4 例、慢性過敏性肺臓炎 <CHP> 7 例、ARDS 41 例、ニューモシスティス肺炎 <PCP> 6 例、膠原病関連肺疾患 15 例および特発性間質性肺炎 <IIPs> 88 例を含む) の計 306 例で、それらの初診時血清を用いた。IIPs 88 例を臨床状態別にみると、安定期 74 例および急性増悪期 14 例であった。また IIPs の安定期 74 例の内訳は、idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) 36 例、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) 12 例、cryptogenic organizing pneumonia (COP) 5 例、詳細不明 21 例であった。また 8 例の安定期 IIPs 症例では外来通院中に急性増悪をきたし、急性増悪時の血清も検討に用いた。CHP および NSIP の診断は肺生検による病理診断に基づいた。ARDS の診断は 1994 年の American-European Consensus Conference Committee の基準に従った。

## 2. 血清 SLAK (セレクトチンリガンドをもつ KL-6/MUC1) の検出

血清中の SLAK 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、セレクトチンのリガンドであるシアリル・ルイス a に対するモノクローナル抗体を用い、検出抗体として HRP 標識抗 KL-6 抗体を使用した。既報のとおり肺腺癌細胞株 PC-3 の培養上清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 (エイテスト KL-6; 三光純薬) にて測定した。

3. データは平均値±標準偏差 (SD) 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 を対応のある 2 群間の検定には Wilcoxon test を用いた。またデータの相関には Spearman's rank correlation coefficient analysis を用いた。

## 結 果

図 1 に健常者、間質性肺疾患、およびその他の呼吸器疾患 (COPD 14 例および細菌性肺炎 8 例) における血清 SLAK の分布を示す。健常者、間質性肺疾患、およびその他の呼吸器疾患における血清 SLAK はそれぞれ  $8.8 \pm 9.6$ ,  $34.8 \pm 76.6$ ,  $8.7 \pm 9.5$  U/ml であり、間質性肺疾患における血清 SLAK 値は他のグループと比較して有意に高値であった。 $37.5$  U/ml (健常者にお

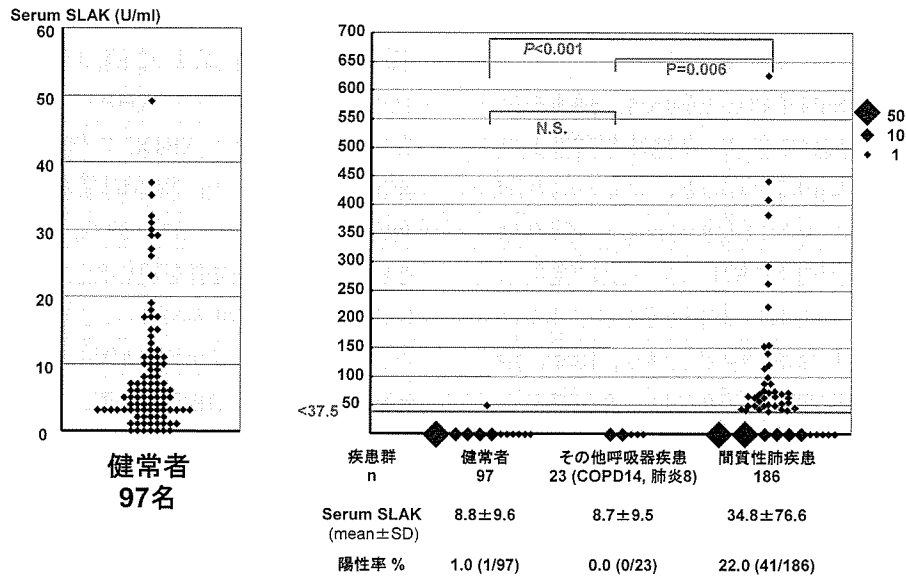


図1 血清 SLAK の分布

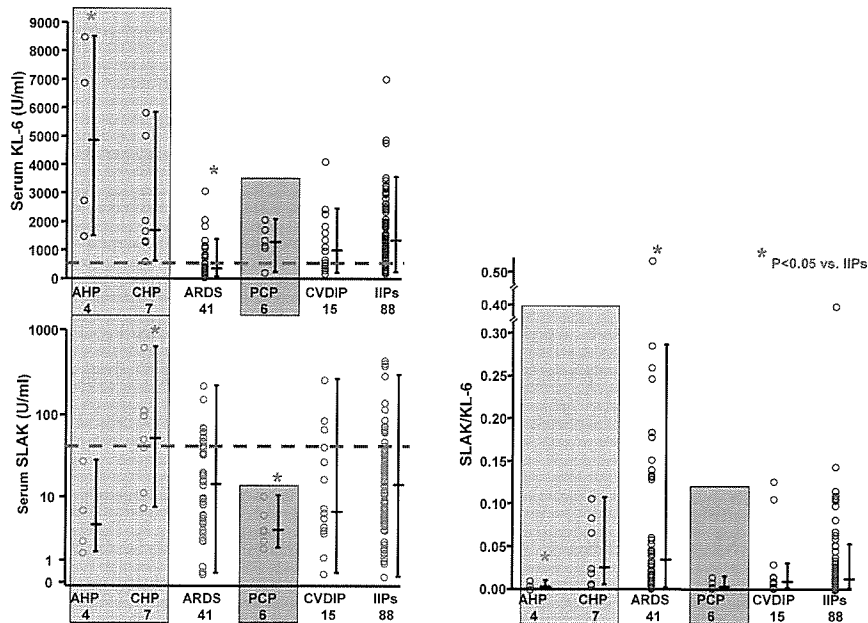


図2 間質性肺疾患における疾患群別マーカーの分布

ける平均+3SD) をカットオフ値とすると、間質性肺疾患での陽性率は 22.0% (41/186 例)、その他の呼吸器疾患における陽性率は 0.0% (0/23 例) であった。

図 2 は、間質性肺疾患における疾患群別に血清 KL-6/MUC1, SLAK, SLAK/KL-6 (KL-6/MUC1 分子のうちセレクトリンリガンドをもっている分子の割合とみなされる) 値を比較したものである。KL-6/MUC1 が高値を示す AHP, CHP, PCP において、CHP のみが血清 SLAK 高値を示し、AHP および PCP では著しく低値であった。SLAK/KL-6 を検討すると

AHP, PCP ではさらに顕著に低値であった。ARDS では KL-6/MUC1 に比し、SLAK が高値を取る傾向にあり、その結果として SLAK/KL-6 は高値を示す傾向にあった。

図 3 に示すように、安定期 IIPs 患者のうち subtype が明らかな 3 群間での各マーカーの値を比較すると、KL-6/MUC1 は COP で有意に低値を示したものの、SLAK および SLAK/KL-6 は 3 群間での差は認めなかった。

さらに IIPs 安定期症例のうちその後急性増悪を

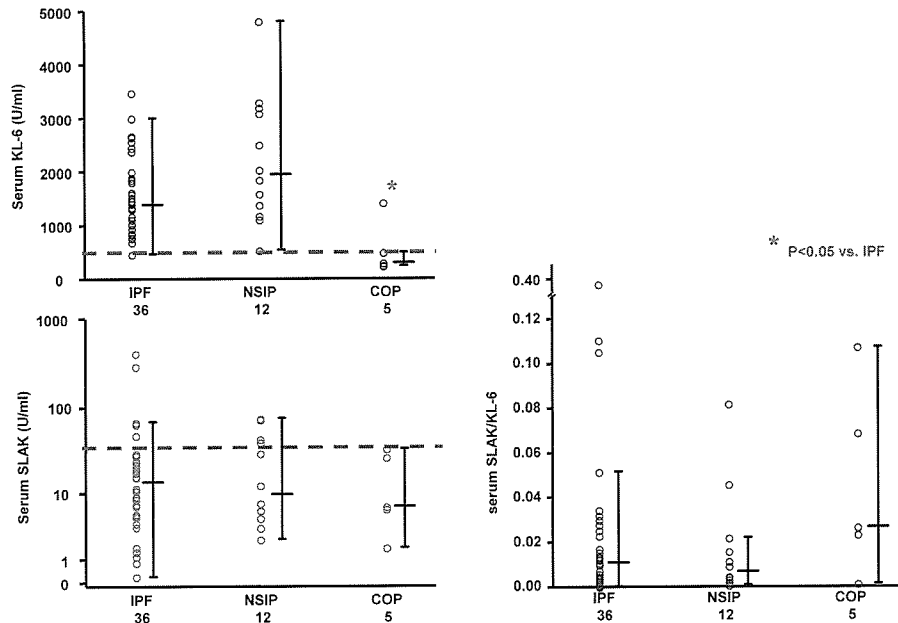


図3 安定期 IPFs 各 subtype とマーカーの分布

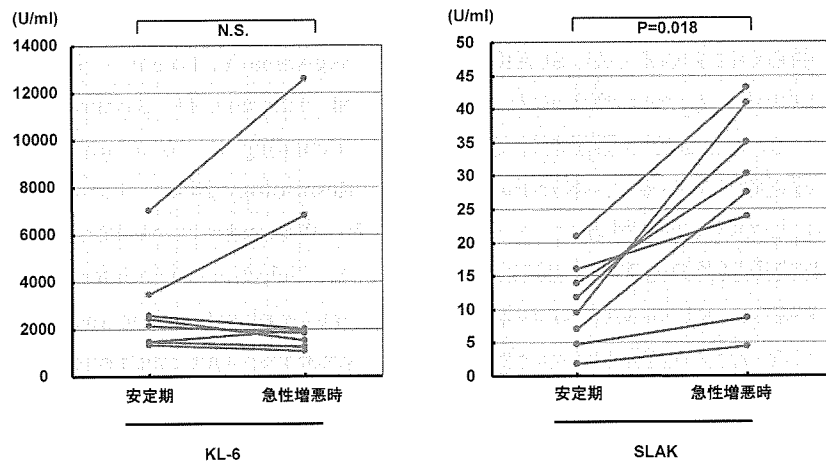


図4 IPF 急性増悪時のマーカー変動

きたした 8 例において、初診時安定期と急性増悪期の KL-6/MUC1 および SLAK 値を比較した。KL-6/MUC1 は急性増悪時に上昇する傾向にみられたが統計学的な有意差は認めなかった。一方、血清 SLAK は全例急性増悪時に有意に上昇していた (図 4)。

### 考 察

今回の検討から、健常者と比較して間質性肺疾患患者において血中のセレクチンリガンドを持つ KL-6/MUC1 (SLAK) が有意に増加していることが明らかになった。これまでに少数例で癌由来の MUC1 上のレイス抗原の存在を明らかにした報告があるが、今回

の検討により良性肺疾患においてもこのような分子が存在していることが示された。一般に KL-6/MUC1 が上昇しないか軽度の上昇に留まる、COPD や限局性細菌性肺炎などその他の呼吸器疾患における血清 SLAK は健常者と差が見られなかった。さらに間質性肺疾患においても上昇を示す割合は 20% 程度と高くなかった。これらの事実から SLAK は KL-6/MUC1 が増加する疾患の一部でのみ上昇すること、すなわち KL-6/MUC1 が過剰に産生される病態の一部ではセレクチンリガンドを含む糖鎖が付加された分子の産生が亢進することが示唆された。このような観点から KL-6/MUC1 のうちセレクチンリガンドを持つ分子の割合を SLAK/KL-6 で検討すると、KL-6/MUC1

は著明に高値となるAHPやPCPではほとんどSLAKが産生されていないが、一方でARDSではこのような分子の産生が亢進していることが明らかになった。

過去に我々は間質性肺炎におけるKL-6, CA19-9, SLXの比較検討をおこなっているが, CA19-9やSLXは間質性肺炎患者の30-60%において上昇するものの, KL-6に比較して感度は低い<sup>10)</sup>。また同様にIPF, NSIPにおける血清およびBALFのCA19-9, SLXを検討した他の報告でも血清中のCA19-9の陽性率は20-30%にとどまる<sup>11)</sup>。前述したように, 間質性肺疾患におけるSLAKの陽性率は22.5%と診断マーカーとしては感度が低く有用でないと考えられたが, ILDのなかでの鑑別診断に有用である可能性がある。

今回の結果からSLAKはARDSや急性増悪などの急激にKL-6/MUC1が増加する急性病態で増加するものと考えられるものの, AHPおよびPCPのような例外も存在し, この理由は明確ではない。このような差異が生じる機序を明らかにすることが, SLAKの産生機序の解明につながるものと考えられる。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<sup>12)</sup>。本分子の機能的側面は今後明らかにしていく必要がある。

結論として, 間質性肺疾患患者の血清中にはSLAK(セレクトインリガンドを持ったKL-6/MUC1)が増加していることが明らかになった。疾患別にみると血清SLAKは血清KL-6/MUC1と明らかに異なる分布を示しており, KL-6/MUC1は多様な分子を含んでいることが示された。KL-6/MUC1が上昇する疾患群での診断マーカーとして有用である可能性があると考えられた。

## 参考文献

- 1) King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-279.
- 2) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68-73.
- 3) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, Yokoyama A, Hamada H,

Fujioka S, Hiwada K. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637-642.

- 4) 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: 1680-1684.
- 5) 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 disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-381.
- 6) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsu-shima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164-168.
- 7) 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.
- 8) 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: 925-930.
- 9) Sikut R, Zhang K, Baeckstrom D, Hansson GC. Distinct sub-populations of carcinoma-associated MUC1 mucins as detected by the monoclonal antibody 9H8 and antibodies against the sialyl-Lewis a and sialyl-Lewis x epitopes in the circulation of breast-cancer patients. *Int J Cancer* 1996; 66: 617-623.
- 10) Yokoyama A, Kohno N, Kondo K, Ueda S, Hirasawa Y, Watanabe K, Takada Y, Hiwada K. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate

- antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirology* 1998; 3: 199-202.
- 11) Ishii H, Mukae H, Kadota J, Kaida H, Nagata T, Abe K, Matsukura S, Kohno S. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 52-57.
- 12) Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 501-507.



# 特発性間質性肺炎患者の術後の急性増悪に関する臨床的検討

坂本 晋<sup>1</sup> 宮本 篤<sup>1</sup> 高谷 久史<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> 吉村 邦彦<sup>1\*</sup>

背景：IPF/UIPを含む特発性間質性肺炎（IIPs）に高率に肺癌が合併するが、その術後にときに間質性肺炎の急性増悪をきたしうることが知られている。しかしながら間質性肺炎の組織型や術式と急性増悪の関連などについての報告は少ない。

方法：1994年から2006年の12年間の当院呼吸器センターにおける間質性肺炎の手術症例67例（男性55例、女性12例）について、間質性肺炎の組織型、手術目的、手術方法、術後の急性増悪の頻度などに関してretrospectiveに検討した。

結果：全身麻酔下での手術の目的は、肺癌切除47例（IPF 30例、non-IPF 17例）、間質性肺炎の生検20例（IPF 8例、non-IPF 12例）であった。術後の急性増悪は2例（2.9%）でおこり、肺癌に対する開胸肺葉切除1例、間質性肺炎に対する胸腔鏡下肺生検が1例であった。術後増悪した2例は基礎疾患がともにIPF/UIPであり、術後急性増悪の頻度はIPF手術例全体の5.3%であった。一方、IPF/UIP以外の間質性肺炎での術後の急性増悪は認められなかった。術後急性増悪例は治療抵抗性で2例とも増悪後それぞれ12、82日で死亡した。

結論：IPF/UIP症例は手術後に急性増悪をきたす可能性があり、その予後はきわめて不良であるため、その適応を十分に吟味のうえ、肺保護を念頭においた麻酔管理が重要である。

## Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias Following Surgical Lung Operations

Sakamoto S<sup>1</sup>, Miyamoto A<sup>1</sup>, Takaya H<sup>1</sup>, Kishi K<sup>1</sup>, Tuboi E<sup>1</sup>,  
Kohno T<sup>2</sup>, Fujii T<sup>3</sup>, and Yoshimura K<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery

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

Background: Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are frequently associated with lung cancer. In this regard, indication for surgery including lung biopsy needs to be carefully assessed by thorough evaluation for pulmonary function and possibility of developing acute exacerbation after surgery. Since the occurrence of acute exacerbation following surgical operation remains largely unreported, we analyzed the incidence, clinical features and prognosis of these conditions.

Subjects and Methods: We conducted a retrospective study of consecutive patients who underwent lung surgery to operate lung cancer or to establish a diagnosis of diffuse lung disease during the period from 1994 to 2006. Patients who developed an acute exacerbation following lung operation were assessed carefully for clinical data, surgical time, anesthesia data, histological diagnosis, HRCT images and clinical features of the acute exacerbation.

Results: Sixty seven consecutive patients (male: 55, female: 12) with interstitial pneumonia who underwent a surgical lung operation were analyzed. The purposes of operation were lobectomy for lung cancer in 47 patients (IPF: 30, non-IPF 17), and lung biopsy for diffuse lung disease in 20 (IPF 8, non-IPF 12). Two patients with idiopathic pulmonary fibrosis (2.9% in total) developed acute exacerbation 4 to 6 days after the lung operation. One patient was performed lobectomy for lung cancer, and the other was done biopsy for interstitial pneumonia. The former received 100% oxygen ventilation for long time and the latter had long operation time and high activity of interstitial pneumonia before the operation. At the acute exacerbation, the extent of parenchymal involvement on HRCT images was greater on the non-operated side than the operated side. For acute exacerbation, corticosteroid pulse therapy followed by maintenance corticosteroid administration (0.5-1.0 mg/kg) were conducted in both cases. These patients also received a low dose of cyclosporine A (100-150 mg/day). However, both patients died of respiratory failure 12 and 82 days after the onset of acute exacerbation, respectively.

Conclusion: It is essential to be aware of the possibility of developing acute exacerbation of interstitial pneumonia following lung operation, because the prognosis of these conditions is very poor. Intraoperative respiratory management such as high oxygen concentration and mechanical ventilation are likely possible etiologic factors. Therefore, lung-protected mechanical ventilation under appropriate anesthesia is required for IPF patients.

緒 言

特発性肺線維症 (IPF) は予後不良の疾患であるが、なかでも「一ヶ月以内の経過で新たなびまん性の陰影の出現を伴う呼吸困難、低酸素血症の増悪」と定義されるその急性増悪は、治療抵抗性で致死的な病態である<sup>1-13)</sup>。IPF/UIP を含む特発性間質性肺炎 (IIPs) に高率に肺癌が合併し、さらにその術後にときに間質性肺炎の急性増悪をきたしうることが知られている<sup>2,4-13)</sup>。しかしながら、間質性肺炎の組織型や術式と急性増悪の関連などについての報告は少ない。

今回、当院呼吸器センターにおける間質性肺炎の手術症例について、間質性肺炎の組織型、手術目的、手術方法、術中の一回換気量、術後の急性増悪の頻度その予後などに関して検討した。

対象と方法

1994年から2006年の12年間での当院呼吸器センターにおける間質性肺炎の手術症例67例(男性55例、女性12例)を対象として、間質性肺炎の組織型、手術目的、術前肺機能、手術方法、手術時間、麻酔方法、麻酔時間、術中の動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)、一回換

気量、ステロイド投与の有無、術後の急性増悪の頻度などに関して検討した。また術後急性増悪した症例について、その臨床像、治療効果、予後について retrospective に検討を行なった。

結 果

全身麻酔下での手術の目的は、肺癌切除47例、間質性肺炎の生検が20例で、特発性肺線維症 (IPF) の肺癌切除が30例 (45%)、生検が8例 (12%)、IPF 以外の間質性肺炎 (non-IPF) の肺癌切除が17例 (25%)、生検が12例 (18%) であった。この手術方法として IPF では肺葉切除が23例 (35%)、部分切除が7例 (10%)、生検が8例 (12%)、non-IPF では肺葉切除が17例 (25%)、生検が12例 (18%) であった。

術前の肺機能は、IPF の肺葉切除例で肺活量 (VC) が2.74-4.86 L (平均 3.65 L)、non-IPF の肺葉切除例で1.58-4.02 L (平均 3.3 L)、IPF での生検 1.52-2.78 L (平均 2.08 L)、non-IPF での生検 1.4-3.58 L (平均 2.58 L)と、肺葉切除術の場合が生検と比較して術前の肺機能がよい傾向にあった (Figure 1)。

麻酔方法としては、sevofrane、笑気、酸素による麻酔法がほとんどの症例で用いられており、吸入麻酔薬

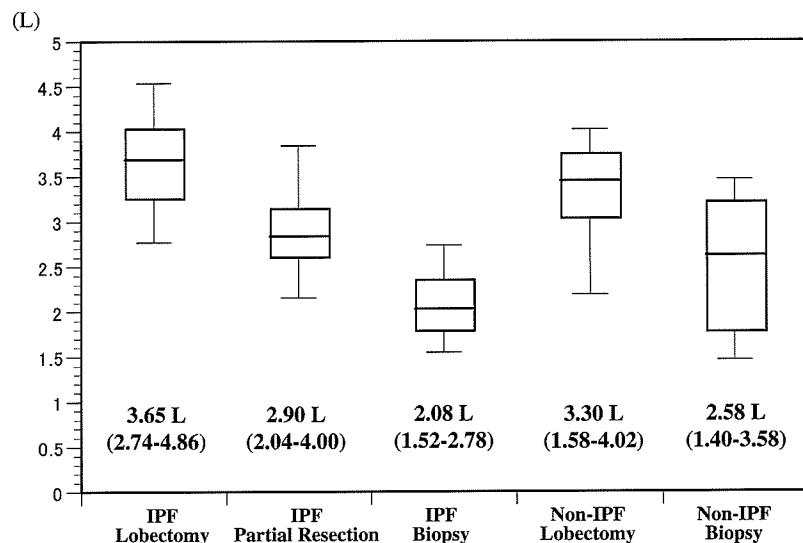


Figure 1 Vital Capacity before Surgical Procedures

<sup>1</sup> 虎の門病院呼吸器センター内科

<sup>2</sup> 同 呼吸器センター外科

<sup>3</sup> 同 病理学科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

としては isoflurane, 静脈麻酔薬としては propofol など少数ながら用いられていた。

手術時間は IPF 症例における肺葉切除が 154-435 分 (平均 288 分), 部分切除が 30-195 分 (平均 117 分), 生検が 50-170 分 (平均 104 分) で, non-IPF 症例での肺葉切除が 117-355 分 (平均 221 分), 生検が 50-240 分 (平均 115 分) であり, 肺葉切除がいずれの組織型でも生検や部分切除に比して有意に手術時間が長かった (Figure 2). 同様に麻酔時間に関しても, IPF における肺葉切除が 215-570 分 (平均 385 分), 部分切除が 135-315 分 (平均 214 分), 生検が 110-210 分 (平均 142 分), non-IPF における肺葉切除が 195-480 分 (平均 308 分), 生検が 110-320 分 (平均 183 分) であり, 肺葉切除がいずれの組織型でも生検や部分切除に比して有意に麻酔時間が長かった。

麻酔時の一回換気量 (TV) は, 両肺換気時には, IPF の肺葉切除が 300-600 ml (平均 486 ml), 部分切除が 400-530 ml (平均 468 ml), 生検が 250-630 ml (平均 406 ml) であり, 一方 non-IPF 症例における肺葉切除が 290-600 ml (平均 515 ml), 生検が 380-550 ml (平均 450 ml) で, いずれの組織型においても体重あたり 7-8 ml/kg の 1 回換気量が設定されていた (Table 1). 片肺換気時には, IPF 症例における肺葉切除が 250-550 ml (平均 371 ml), 部分切除が 120-380 ml (平均 284 ml), 生検が 200-380 ml (平均 273 ml) であり, non-IPF 症例における肺葉切除が 200-480 ml (平均 358 ml), 生検が 250-420 ml (平均 321 ml) で, いずれの組織型においても体重あたり 4-6 ml/kg の 1 回換気量

が設定されていた (Table 2). 両肺, 片肺のいずれの換気に関しても volume control で人工呼吸管理がされており, pressure control での呼吸管理をされた症例はなかった. 当院では術前から corticosteroid (CS) を投与されていた症例はなく, 手術直前や術中, 手術直後に CS が投与された症例もなかった。

手術中の動脈血ガス分析では PaO<sub>2</sub> が, IPF の肺葉切除において 81-254 Torr (平均 148 Torr), 部分切除が 76-234 Torr (平均 151 Torr), 生検が 105-230 Torr (平均 155 Torr) であり, 一方 non-IPF の肺葉切除で 81-218 Torr (平均 140 Torr), 生検が 63-232 Torr (平

Table 1 Tidal Volume at Anesthesia (Both Lungs)

IPF Lobectomy	300 - 600 ml (mean 486)
IPF Partial resection	400 - 530 ml (mean 468)
IPF Biopsy	250 - 630 ml (mean 406)
Non-IPF Lobectomy	290 - 600 ml (mean 515)
Non-IPF Biopsy	380 - 550 ml (mean 450)

Table 2 Tidal Volume at Anesthesia (Unilateral Lung)

IPF Lobectomy	250 - 550 ml (mean 371)
IPF Partial resection	120 - 380 ml (mean 284)
IPF Biopsy	200 - 380 ml (mean 273)
Non-IPF Lobectomy	200 - 480 ml (mean 358)
Non-IPF Biopsy	250 - 420 ml (mean 321)

Time Required for Surgical Procedures

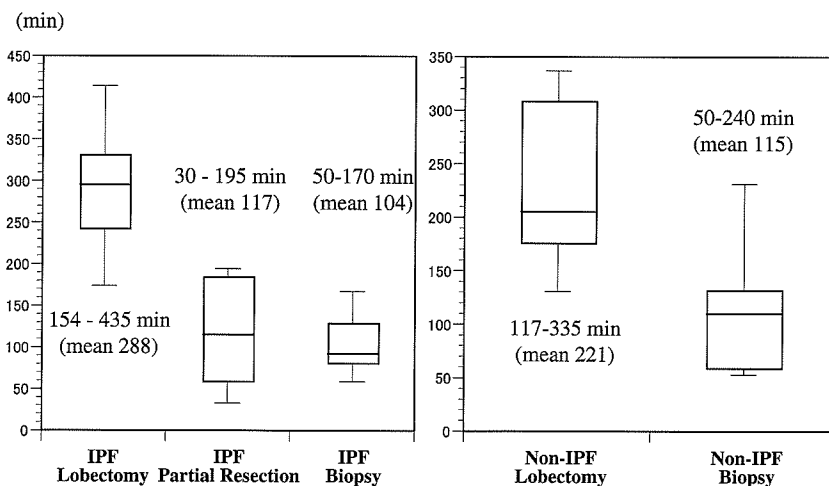


Figure 2 Time Required for Surgical Procedures

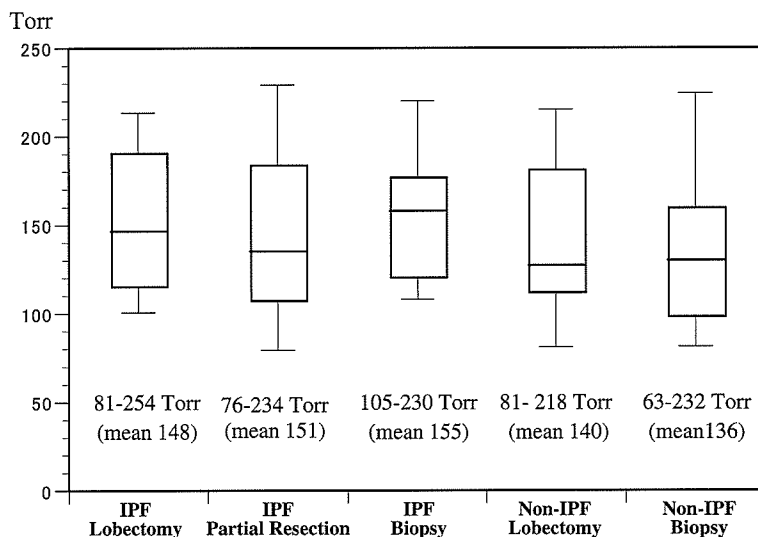


Figure 3 Mean PaO<sub>2</sub> during Surgical Procedures

Table 3 Comparison between non-Exacerbated-IPF Cases and An Exacerbated-IPF Case after Lobectomy

	Non-exacerbated (22 cases)	Exacerbated (1 case)
Age	65.9 year-old (43 - 73)	72 year-old
Sex	M:F= 21:2	M:F= 1:0
Operation Time	288 min (136 - 435)	240 min
Anesthesia Time	385 min (215 - 570)	335 min
Anesthesia	GOS : 17, OP: 2	GOI
TV (Both lungs)	486 ml (300 - 600)	560 ml
TV (Unilateral lung)	371 ml (250 - 550)	350 ml
PaO <sub>2</sub> during operation	148 Torr (81 - 254 )	135 Torr
FiO <sub>2</sub> > 60%	105 min (0 - 315)	240 min
FiO <sub>2</sub> = 100%	26 min (0 - 315)	45 min
Pre-ope KL- 6	276 - 2718 U/ml (1035)	1200 U/ml
Pre-ope PaO <sub>2</sub>	79 Torr (71 - 99)	78 Torr
Pre-ope FVC	3.65 L (2.74 - 4.86)	3.36 L
Pre-ope %VC	110% (74 - 138)	104%

均 136 Torr) であり、各群での差は認められなかった。各群ともにやや動脈血液中の酸素分圧が高かった (Figure 3)。

術後の急性増悪は 2 例 (2.9%) でみられ、肺癌に対する開胸肺葉切除 1 例、間質性肺炎に対する胸腔鏡下肺生検が 1 例であった。これらの 2 例は基礎疾患がともに IPF/UIP であり、術後急性増悪の頻度は IPF 手術例全体の 5.3% であった。一方、IPF/UIP 以外の間質性肺炎では術後の急性増悪は認められなかった。肺葉切除で急性増悪した症例においては、術中の 100% の酸素濃度での換気時間、60% 以上の酸素濃度での換気時間が、増悪しなかったその他の症例より長かった。麻酔法や、手術時間、麻酔時間、術中の一回換気量、PaO<sub>2</sub>、術前の肺機能などは差が見られなかった

(Table 3)。一方、生検後の増悪例においては、手術時間、麻酔時間は増悪しなかった他の症例より長く、術前の KL-6、SP-D の値も高値であった。生検例においては人工呼吸管理中の 1 回換気量、酸素濃度ともに非常に厳密に管理されており、術前の肺機能や術中の PaO<sub>2</sub> の値も良好に保たれ、増悪のみられなかった症例と差はなかった (Table 4)。

肺葉切除後の急性増悪症例は、術後 6 日目に手術の対側肺よりおこり、ステロイドパルス療法やシクロスポリン A などの治療に一旦は反応したものの、増悪を繰り返し、術後第 82 病日に死亡した。生検後の術後増悪症例は、術後 4 日目より同様に手術の対側肺優位におこり、ステロイドパルス療法やシクロスポリン A などの治療に抵抗性で、右気胸を合併し術後第 12 病日