

Table 4 Comparison between non-Exacerbated-IPF Cases and An Exacerbated-IPF Case after VATS-Biopsy

	Non-exacerbated (7 cases)	Exacerbated (1 case)
Age	61.3 year-old (39 - 74)	72 year-old
Sex	M:F= 6:2	M:F= 1:0
Operation Time	94 min (50 - 160)	170 min
Anesthesia Time	132 min (110 - 150)	210 min
Anesthesia	GOS: 5, GOI: 1, OP: 1	GOS
TV (Both lungs)	406 ml (250 - 630)	360 ml
TV (Unilateral lung)	273 ml (200 - 380)	200 ml
PaO ₂ during operation	155 Torr (105 - 230)	105 Torr
FiO ₂ > 60%	13 min (0 - 75)	0 min
FiO ₂ = 100%	3.7 min (0 - 30)	0 min
Pre-ope KL- 6	562 - 1610 U/ml (965)	2186 U/ml
Pre-ope PaO ₂	88 Torr (76 - 100)	88 Torr
Pre-ope FVC	2.08 L (1.52 - 2.78)	2.36 L
Pre-ope %VC	66% (51 - 95)	76%

に呼吸不全で死亡した。

考 察

IPF の術後増悪はこれまでも報告されているが、その背景、手術、麻酔時間、術中の換気条件など、に関して検討した報告は少ない。Kondoh ら³⁾は 236 例の生検例について、術後の急性増悪について検討し、5 例 (2.1%) で急性増悪が発症し、その内訳は IPF 3 例、NSIP 1 例、COP 1 例であり、このうち IPF の 2 例が死亡したと報告している。今回の検討においても術後の急性増悪は 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 1 例であった。IPF のみで検討すると、IPF の肺手術例全体の 5.3% で急性増悪が発症しており、IPF の全身麻酔手術は十分な注意が必要と考えられた。術後急性増悪をおこした症例のなかでも肺葉切除例においては、非増悪例と比較して、年齢が比較的高く、手術中の高濃度酸素での換気時間が長かった。高濃度酸素による肺傷害は以前より報告されており¹⁴⁻¹⁶⁾、術後に手術した肺と反対側から発症していること、麻酔法や、手術時間、麻酔時間、術中の一回換気量、PaO₂、術前の肺機能などには差がみられなかったことより、高濃度酸素曝露が急性増悪の誘因となった可能性があった。一方、生検で急性増悪をおこした症例においては、手術時間、麻酔時間が増悪しなかった症例より長く、術前の KL-6、SP-D が高値であった。生検例においては人工呼吸管理中の 1 回換気量、酸素濃度ともに低めに設定の上、厳密に管理されており、術前の肺機能や術中

の PaO₂ の値も良好で増悪しなかった症例と差はなかった。この症例に関しては、術前の間質性肺炎の活動性が高かったこと、人工呼吸による換気時間が非増悪例と比較して長時間であったことが増悪の誘因となった可能性があった。また近年人工呼吸器関連肺傷害 (ventilator-induced lung injury; VILI) が特に ARDS に関連して報告されるようになり^{17,18)}、できるだけ低い一回換気量で PEEP を高く設定することで ARDS の予後が改善するといわれている。IPF においても上葉と下葉では肺のコンプライアンスが異なり、volume control で換気した場合、一回換気量を抑えていても下葉の蜂巢肺の換気は不良で、上葉に多く残存している健常肺に対しては、過剰な圧、容量負荷がかかっている可能性がある。このような健常肺への容量負荷が、肺胞の過膨張によるオーバーストレッチと肺胞の拡張、虚脱に伴うシェアストレス、さらにそれに伴って放出される inflammatory bioactive substances が VILI をおこすといわれており、IPF の場合はこの VILI が急性増悪のきっかけになる可能性がある。この点に関して、人工呼吸時の換気の不均衡を volume control 換気から pressure control 換気にすることで是正できるといわれており、pressure control 換気の導入や圧補正をしながら容量を設定できる pressure control のモードも開発されており、今後このような換気方法での急性増悪の頻度の差などの検討が必要と考えられる。

IPF の術後急性増悪例は 2 例とも死亡しており、治療抵抗性で予後不良であった。その特徴として、手術した肺の反対側に優位に発症し、徐々に手術側に拡が

り呼吸不全をきたすという経過を2例ともにたどっている。それぞれ、術後4日目、6日目から増悪が始まっていた。急性増悪に対して、ステロイドパルス療法、シクロスポリンAなどが試みられたが、いずれも治療に十分反応せず、呼吸不全に陥っている。生検後の増悪例に関しては、術後早期からCSを大量に投与せざるをえない状況となり、結果的に手術側の気胸がさらに呼吸不全を悪化させる結果となった。このように術後に発症するIPFの急性増悪は術後という特殊な状態であるため、肺実質のみならず、手術創や縫合部に対する注意も払わなければならない。

予防的なCS投与は当院では行なわれていなかったが、施設によっては術前や術中にCS投与が行なわれている。予防的CS投与に関してはevidenceはなく、今後CS予防投与を行なっている施設と、そうでない施設との間での急性増悪の頻度の差異などの検討が必要と思われる。CSの減量が急性増悪の原因となることを考えると、安易なCS投与は避けるべきと思われるが、手術侵襲による炎症性のサイトカインの放出にCSがどのように作用するかなどは、不明な点が多く今後の検討課題と考えられた。消化器や血管系の術後のSIRSに対してsivelestat sodium hydrateを使用し術後の合併症が減ったとの報告もあり、IPFの術後に投与することで急性増悪が予防できるか否かも非常に興味深い。呼吸の換気方法も含め、このような薬剤の予防投与については今後、多施設による前向き研究が必要と考えられる。

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、手術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。

参考文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) 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: 1808-12.
- 3) Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100: 1753-9.
- 4) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-6.
- 5) Dallari R, Foglia M, Paci M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 792-6.
- 6) Enomoto T, Kawamoto M, Kunugi S, et al. Clinicopathological analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis which became acutely exacerbated after video-assisted thoracoscopic surgical lung biopsy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40: 806-11 (Abstract in English).
- 7) Horio H, Nomori H, Morinaga S, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after lobectomy for lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 439-43 (Abstract in English).
- 8) Takeuchi E, Yamaguchi T, Mori M, et al. Characteristics and management of patients with lung cancer and idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 653-8 (Abstract in English).
- 9) Tanimura S, Tomoyasu H, Banba J, et al. A clinical analysis of surgical cases of lung cancer complicated with idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Rinsyo* 1992; 51: 208-13 (Abstract in English).
- 10) Takenaka K, Yoshimura A, Okano T, et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia complicated by lung cancer, caused by treatment for lung cancer. *Haigan* 1999; 39: 955-62 (Abstract in English).
- 11) Uefuchi M, Yamaguchi T, Okada, et al. Clinical examination of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) combined with lung cancer after anti-cancer treatment. *Haigan* 2001; 41: 281-

- 85 (Abstract in English).
- 12) Fujiwara K, Kai Y, Yamabe K, et al. A case of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after lobectomy for lung cancer. *Nihon Kyobu Rinsyo* 1993; 52: 782-6 (Abstract in English).
- 13) Sakamoto M, Hirata N, Ichikado K, et al. A case of interstitial pneumonia acutely developed initially in the contralateral lung after surgical lobectomy for the lung cancer. *Proceedings of the 65th Interstitial Lung Disease Research Conference*. 2001; p2-10 (in Japanese).
- 14) Morley M, Wright F, Stanley K, et al. Oxygen toxicity in man. *N Engl J Med* 1970; 283: 1473-8.
- 15) Robert MJ. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1985; 88: 900-5.
- 16) Ekimoto H, Takada K, Takahashi K, et al. Effect of oxygen concentration on pulmonary fibrosis caused by pepleomycin in mice. *J Antibiotics* 1984; 6: 659-63.
- 17) Marini JJ. Pressure-targeted, lung-protective ventilatory support in acute lung injury. *Chest* 1994; 105: 109-15.
- 18) Finfer S, Rocker G. Alveolar overdistension is an important mechanism of persistent lung damage following severe protracted ARDS. *Anaesth Intens Care* 1996; 24: 569-73.

特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による 急性増悪の発症機序

海老名雅仁^{1***} 小山 正平¹ 柴田 直子¹ 谷口 博之^{3***}
宮庄 拓⁴ 木村雄一郎¹ 田澤 立之¹ 石坂 彰敏⁵
近藤 丘^{2**} 貫和 敏博^{1*}

背景と目的：特発性肺線維症患者の予後はその著しい線維化亢進に加え、まだ発症機序が理解されていない急性増悪によって規定される。その急性増悪の発症機序の解明は、難治性が際立つ特発性肺線維症の病態を理解するのみならず、その有効な治療法の開発の基礎となることが予想される。急性増悪の病態とよく類似している急性肺障害の発症に関わることが示されている HMGB1 がどのように関与しているのかを検証した。

方法：特発性肺線維症患者の急性増悪前後の気管支肺洗浄液 (BALF) 中の HMGB1 および 18 種の炎症性サイトカイン、および SPD および KL6 の濃度の変動を測定した。また特発性肺線維症患者の外科的肺生検時と急性増悪後剖検時の肺組織検体における HMGB1 の組織内発現を観察し、形態計測をおこなった。

結果：急性増悪後の BALF 中の HMGB1 は時間経過とともに増加していくことが示された。18 種のサイトカインに関しては MCP-1 のみが HMGB1 と正の相関をみて上昇していた。KL6 もまた時間経過とともに上昇していたが HMGB1 との相関は見られなかった。SPD は経過中高値であったが一定であった。特発性肺線維症の外科的肺生検された肺組織内では HMGB1 の発現は肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージの核内にとどまるのに対し、急性増悪後の剖検肺組織ではこれらの細胞の細胞質内に観察された。肺障害や線維化を促進する HMGB1, MCP-1, KL6 といった生物活性物質の肺内上昇を、肺線維症患者の血管・リンパ管の構築変化から説明し、急性増悪の発症機序を考察した。

Pathogenesis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis through remodeling of blood and lymphatic capillaries

Masahito Ebina¹, Shohei Koyama¹, Naoko Shibata¹, Yuichiro Kimura¹, Taku Miyasho², Shingo Yamada³, Hiroyuki Taniguchi⁵, Akitoshi Ishizaka⁶, Ikuro Maruyama⁷, and Toshihiro Nukiwa¹

¹*Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai.*

²*Department of Veterinary Biochemistry, Rakuno Gakuen University, Ebetsu,* ³*Central Institute, Shino-Test Corporation, Kanagawa.*

⁴*Virus Research Center, National Hospital Organization, Sendai Medical Center, Sendai,* ⁵*Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto,* ⁶*Department of Medicine, Keio University, Tokyo,* ⁷*Department of Laboratory and Molecular Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan*

Acute exacerbation can cause fatalities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without obvious etiology. As a pathogenic factor in acute exacerbation, we evaluated the expression of high-mobility group box-1 protein (HMGB1), a chief mediator of acute lung injury, in the lungs of patients after acute exacerbation. We found that HMGB1 was persistently elevated in the alveolar fluids of the seven patients after acute exacerbation in positive correlation only with monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) among 18 inflammatory cytokines examined. Intense cytoplasmic staining for HMGB1 was observed in alveolar macrophages and epithelial cells, distributed in the alveolar damaged lesions in the lungs of patients who died after acute exacerbation, but not in the biopsied lung tissues. The capillary endothelial cells in these damaged lesions showed decreased expression of thrombomodulin which blocks the functions of HMGB1. The severe disruption of superficial lymphatics observed in lung tissues of patients with idiopathic pulmonary fibrosis were supposed to impair the alveolar clearance and increase the HMGB1 in the lungs after acute exacerbation. We concluded that the sustained elevation of HMGB1 and MCP-1 in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis would aggravate this refractory disease after acute exacerbation.

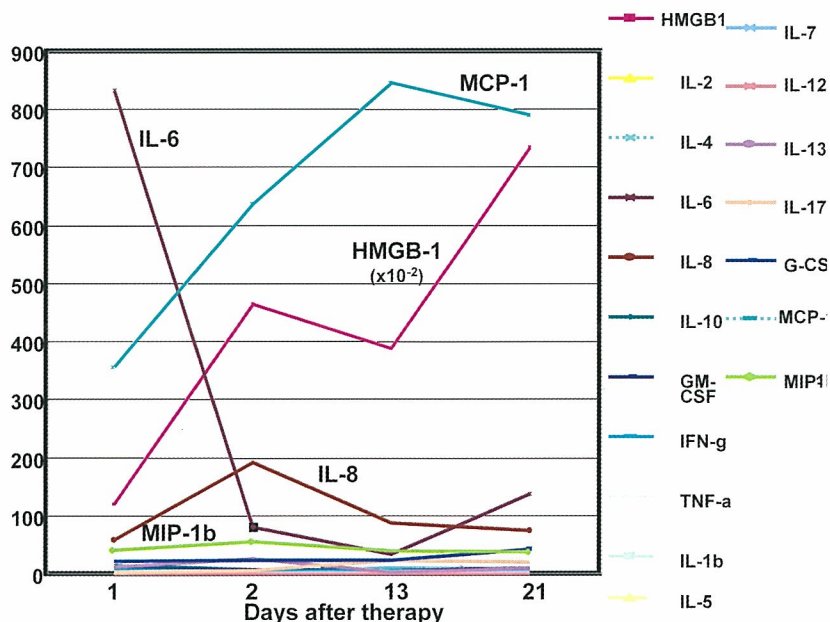


図1 特発性肺線維症患者の急性増悪後のBALF中のサイトカイン・増殖因子
69歳男性。無治療で経過観察中、微熱出現してから7日目で呼吸困難感の増悪を感じて来院。急性増悪との診断を受け、一日目からステロイドパルス療法が開始され、上昇していたIL6は急速に減少したもののHMGB1とMCP1はステロイド治療中でも上昇し続けた。

はじめに

特発性肺線維症患者における急性増悪は日本において確立された疾患概念であり(1)、近年欧米のなかに浸透しつつあるものの、まだ公的には認知されているとはいえない。その大きな問題は除外診断のところで感染をどれほど否定しきれているのか、という疑問である。たしかに急性増悪をきたした多くの患者の初期病変は一様に感冒様症状といわれる極軽度の症状か発症するように思われる。発熱やCRPの上昇といったことも感染を否定しきれないおおいを強くする。しかし問題はなぜそのような軽度の症状から急性肺障害に類似した重症な病態になるのか、ということであろう。それは特発性肺線維症や間質性肺炎のような肺病変がない患者におこる急性肺障害の原因を考

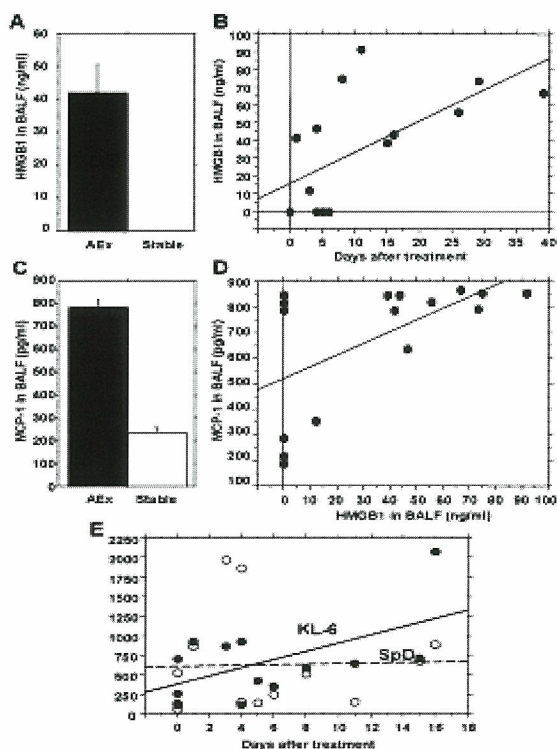


図2 急性増悪患者7人のBALF中のサイトカイン・増殖因子
A: 急性増悪前には検出されていないHMGB1が急性増悪後に増加する。
B: 7人の結果を集積してみると経過とともにHMGB1の肺内濃度が上昇し続けていることがわかる。
C: MCP-1もまた急性増悪後に急増する。
D: MCP-1とHMGB-1の間には相関関係がある。
E: BALF中SPD(○)は高値で一定の傾向があるのに対してKL-6(●)は上昇傾向を示す。

1 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科
2 同 呼吸器外科
3 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー科
4 酪農学園大学
5 慶応大学医学部 呼吸器内科
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者
** 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

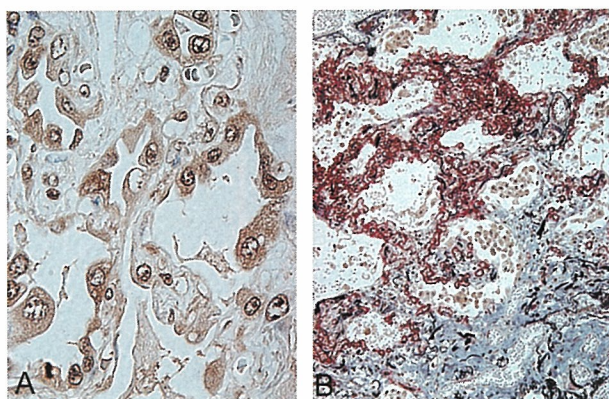


図3 急性増悪患者肺における HMGB1 の発現
 A: 剖検肺における急性増悪患者肺では HMGB1 が再生 II 型肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージの細胞質内に強発現しているのが観察される。
 B: CD34 を赤で、HMGB1 を茶色で免疫二重染色をした後に EM 染色を重ねて観察すると、肺胞毛細血管増殖病変周辺に HMGB1 発現細胞が増加し、線維化病変内には出現していないことがわかる。

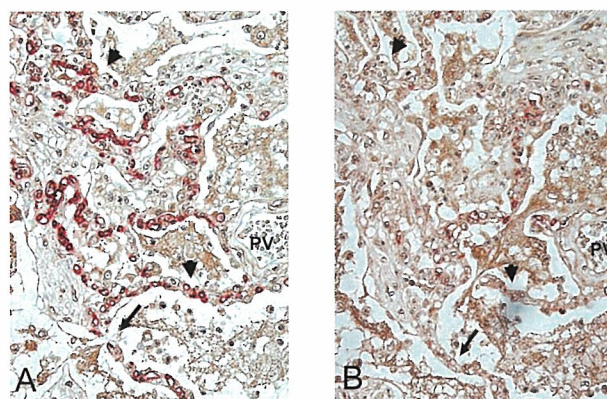


図4 急性増悪患者肺組織の連続切片でみる肺胞毛細血管の TM 発現の変化
 A: 肺胞毛細血管内皮細胞を CD34 (赤) と HMGB1 発現細胞 (茶) を免疫二重染色法で観察する。
 B: A の連続切片において肺胞毛細血管内皮細胞が発現する TM (赤) と HMGB1 発現細胞 (茶) を免疫二重染色法で観察する。A と比べて TM の産生が著しく減じている。

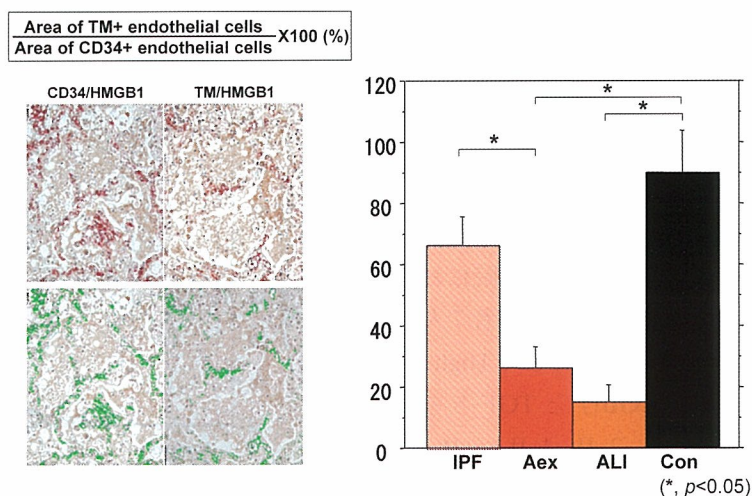


図5 CD34 陽性肺胞毛細血管内皮細胞の TM 産生の変化
 連続切片を CD34 と TM を免疫染色 (赤) で示し、その面積比 TM/CD34 を形態計測法で求める。それを外科的肺生検 (VATS) で得られた IPF 患者肺、IPF の急性増悪患者肺、急性肺損傷患者肺を剖検で得られた正常対照肺の結果と比較する。IPF 患者では安定した状態においてすでに 30% 程度 TM 産生が減少しているが、急性増悪後には ALI 同様約 80% 近く減少する。

えるとその差は歴然としている。これらの肺病変のない状態の肺にびまん性肺障害 (diffuse alveolar damage) をともなう急性肺障害をきたすには、エンドトキシンやその多くは自殺目的の農薬などの摂取、鳥インフルエンザ (H5N1) のような毒性の強いウイルス (2)、抗がん剤などによる副作用などがあげられる。特発性肺線維症患者の急性増悪ではこうした強烈な組織毒性がその発症に見当たらないことが極めて重要であると考えられる。

私たちは特発性肺線維症患者の急性増悪患者 7 名の気管支肺洗浄液 (bronchial alveolar lavage fluid) を

解析することができた。その BALF 中の 19 種の炎症性サイトカイン・増殖因子をしらべてみると HMGB1 と MCP-1 が時間経過とともに高まっていくことを観察した。また間質性肺炎の血清マーカーである SPD と KL6 のうち KL6 が同様にその濃度が上昇していることを見出した。さらに急性増悪をきたしてなくなった患者の剖検肺を観察すると、(1) 急性増悪の病変が、以前私たちがしめした肺胞毛細血管増殖病変に生じていること、(2) 小葉間隔壁および胸膜直下のリンパ管が消失傾向にあることを見出した。これらの観察は急性増悪の発症機序を示していると考えられる。

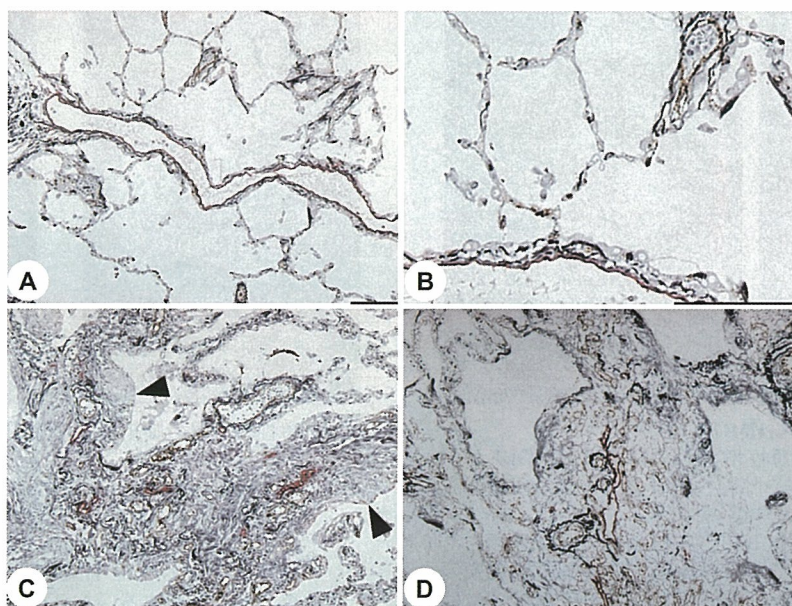


図6 小葉間隔壁内のリンパ管
 正常肺における小葉間隔壁内のリンパ管 (AB) に比べ、VATS で得られた IPF/UIP 患者肺 (CD) ではリンパ管 (赤) が線維化病変の中であって閉ざされ、分断されている。

方 法

特発性肺線維症を含む特発性間質性肺炎，および急性増悪の診断に関しては厚生労働省および呼吸器学会のガイドライン (3) に準じて行った。陶生病院において7人の特発性肺線維症の急性増悪発症患者7人から採取された気管支肺胞洗浄液に対して High-mobility group box-1 protein (HMGB1) と TGF- β を ELISA で，interleukin (IL)-1 β ，IL-2，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-8，IL-10，IL-13，IL-17，granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)，monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)，granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)，macrophage inflammatory protein (MIP)-1 β ，interferon (IFN)- γ ，and tumor necrosis factor (TNF- α) を Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories Inc.) を用いて測定した。外科的肺生検患者肺組織は特発性肺線維症患者10名，器質化肺炎患者6名，細胞性非特異性間質性肺炎 (cNSIP) 6名，および慢性肺病変をもたない患者5名から得られた。剖検肺は特発性肺線維症患者で急性増悪をきたしてなくなった患者8名，急性肺障害をきたしてなくなった患者3名，肺がんや慢性肺病変を持たない患者6名から得られた。標本は10%緩衝ホルマリン液で固定した。剖検肺の場合には25 cm 水圧で12時間進展固定した。これらの患者肺を用いることに関しては東

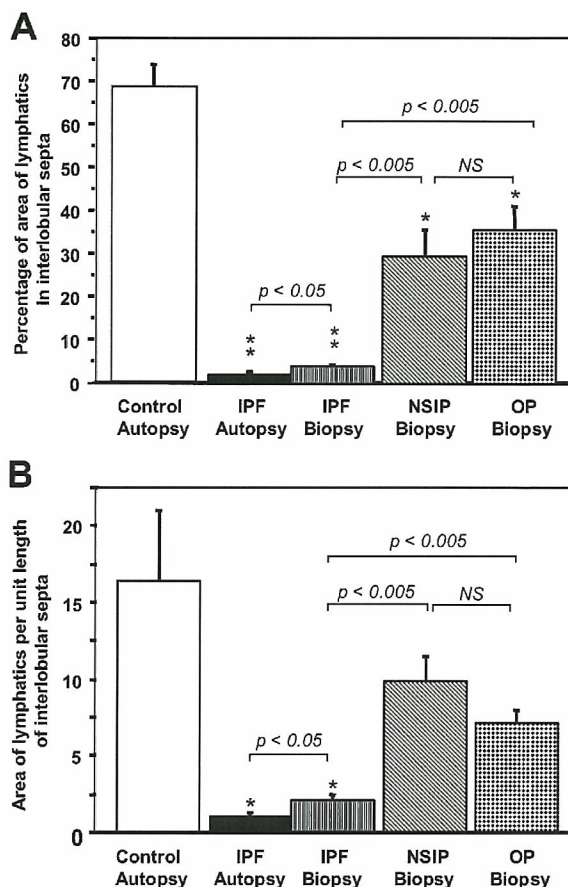


図7 小葉間隔壁内のリンパ管の面積比と長さ
 小葉間隔壁内のリンパ管の面積比 (A) と長さ (B) を正常対照剖検肺，IPF 患者の VATS 肺，IPF 急性増悪患者肺，cNSIP 患者および器質化肺炎 (OP) 患者の VATS 間で比較した。IPF は VATS でも急性増悪後でもそのほかの肺と比べて小葉間隔壁内のリンパ管の面積比も長さも著しく減少している。

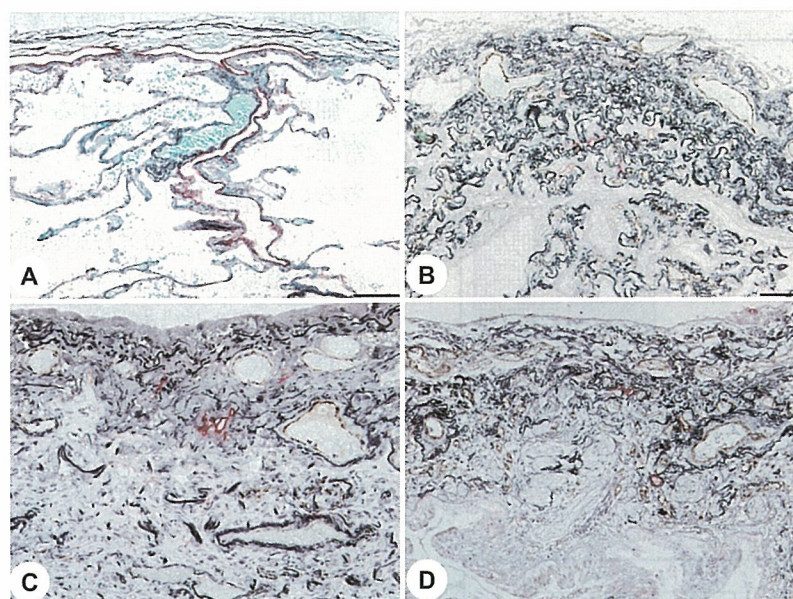


図8 胸膜下組織内のリンパ管
正常肺における胸膜下組織内のリンパ管 (A) に比べ、VATS で得られた IPF/UIP 患者肺 (B-D) では、小葉間隔壁内のリンパ管同様、リンパ管 (赤) が線維化病変の中であって閉ざされ、分断されている。

北大学医学部の倫理委員会で承認を受けた。

免疫染色に用いた抗体は以下の通りである。抗 HMGB1 モノクローナル抗体 (1:3,000, Shino-test), 抗ヒト thrombomodulin モノクローナル抗体 (TM1009, 1:100, DAKO Company Ltd., Glostrup, Denmark), 抗 CD34 モノクローナル抗体 (4A1, 1:100, Nichirei Co., Tokyo, Japan), and 抗ヒト von Willebrand factor (vWF) モノクローナル抗体 (F8/86, 1:1,000, Nichirei), 抗ヒト podoplanin モノクローナル抗体 (1:200, AngoBio Co., Del Mar, CA, USA), 抗ヒト VEGF-C ポリクローナル抗体 (1:200, IBL, Takasaki, Japan), 抗ヒト VEGF-D ポリクローナル抗体 (1:10, R & D Systems), 抗 KL-6 モノクローナル抗体 (1:50, Sanko-Junyaku Co. Ltd.), 病理形態計測には Lumina Vision (Mitani Corporation, Fukui, Japan) を用いた。

結果と考察

急性増悪患者の BALF の解析：公立陶生病院の特発性肺線維症患者のうち急性増悪で入院となった患者から経時的に採取された BALF 中の 19 の炎症性サイトカイン・増殖因子を解析した。典型的な患者の結果を図 1 に示す。入院当初増加していた IL-6 はステロイドパルス療法開始後急速に低下しているものの、

HMGB1 と MCP1 は日をおって増加している (図 1)。7 名中 3 名については急性増悪前の検体も得られていたが、これらの患者の BALF には HMGB1 は検出されなかったのに対し、急性増悪後の BALF 中には HMGB1 が有意に増加していた (図 2A)。また日数をおいてこれらのサイトカインの変化をみると入院後にステロイドパルス療法を中心とした治療が開始されているにもかかわらず、BALF 中の HMGB1 濃度が上昇傾向を示していることが示された (図 2B)。またこれらのサイトカインの中で MCP-1 もまた急性増悪前後で上昇しており (図 1C)、HMGB1 と相関していることも示された (図 2D)。間質性肺炎の血清マーカーである KL6 と SPD に関しては、SPD は高いまま推移する傾向を示し、KL6 は上昇傾向を示したものの HMGB1 との相関は認めなかった (図 2E)。

急性増悪患者肺における HMGB1：特発性肺線維症患者肺における HMGB1 の発現を観察した (図 3)。HMGB1 は II 型肺胞上皮細胞および肺胞マクロファージの、核内よりもむしろ細胞質内に多く発現を認めた (図 3A)。またこれらの HMGB1 産生細胞はこれらの患者のより線維化のおよんでいない肺胞毛細血管増殖病変 (Ref) の周辺に観察され、線維化病変内には分布をほとんど認めなかった (図 3B)。この肺胞毛細血管増殖病変の周囲にはいわゆる硝子膜形成とよばれる帯状のエオジン高染色性物質が肺胞壁に

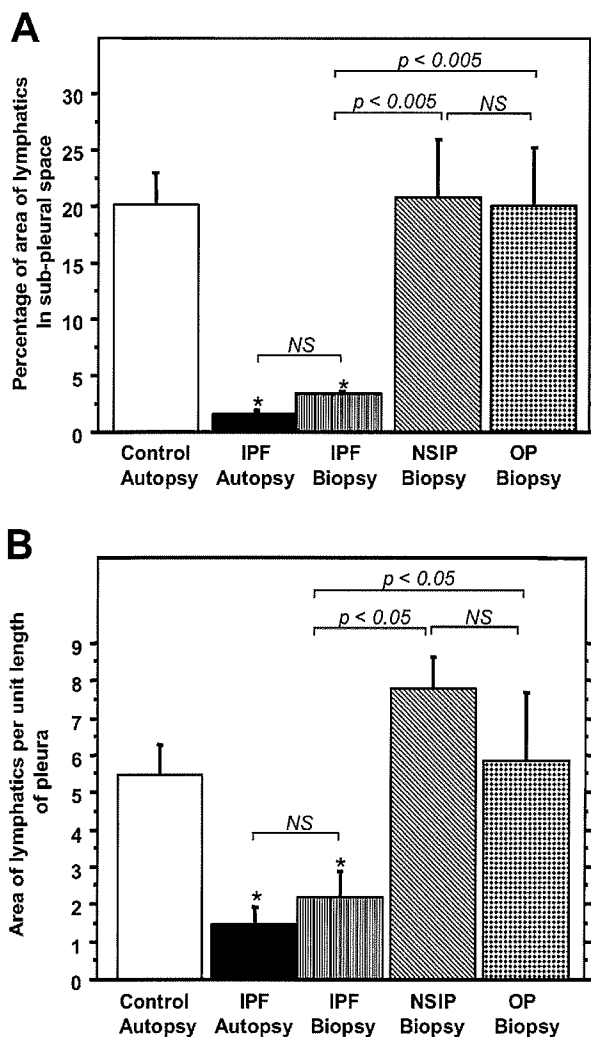


図9 小葉間隔壁内のリンパ管の面積比と長さ
胸膜下組織内のリンパ管の面積比 (A) と長さ (B) を正常対照剖検肺, IPF 患者の VATS 肺, IPF 急性増悪患者肺, cNSIP 患者および器質化肺炎 (OP) 患者の VATS 肺間で比較した。IPF は VATS でも急性増悪後でもそのほかの肺と比べて小胸膜下組織内のリンパ管の面積比も長さも著しく減少している。

沿って観察されることから、急性増悪の病変がこの肺胞毛細血管増殖病変を中心としておきていることが考えられる。これはこの領域に VEGF 産生細胞が多く (Ref), 毛細血管が漏出しやすいことを考えると理解しやすい。これらの血管には CD34 は陽性であるが、トロンボモジュリン (TM) の産生は著明に低下している (図 4)。肺組織の連続切片を用いてその CD34 に対する TM の産生比率を比較した (図 5)。その結果、正常肺と比較して、外科的肺生検で得られた特発性肺線維症患者肺組織ですでに TM 産生毛細血管内皮細胞が 30% 程度減少しているものの、急性増悪をきたした特発性肺線維症患者では急性肺障害患者

肺と同様に TM 産生細胞が著しく低下していることが示された (図 5)。

肺線維症患者肺におけるリンパ管の構築変化: 正常肺においてリンパ管は小葉間隔壁内 (図 6AB) あるいは胸膜直下内 (図 8AB) によく発達して分布している。しかし特発性肺線維症患者肺においてはこれらの領域に線維化が生じ、リンパ管が著しく線維化病変に損傷され、減少していることを観察した (図 6CD, 図 8CD)。画像解析装置を用いて小葉間隔壁中のリンパ管の面積比 (図 7A) とリンパ管の長さ (図 7B)、および胸膜下組織中のリンパ管の面積比 (図 9A) とリンパ管の長さ (図 9B) を特発性肺線維症患者の外科的排生検肺 (IPF)、急性増悪後剖検肺 (AEx)、細胞性非特異的間質性肺炎 (cNSIP)、および器質化肺炎患者肺 (OP) 間で比較した、その結果、これらの領域のリンパ管は急性増悪を受ける以前の外科的肺生検をうける段階ですでに著明に減少し、短くなっていることが示された。リンパ管が保存されている器質化肺炎や細胞性非特異的間質性肺炎の患者肺では肺胞腔内病変に対して既存のリンパ管から多数のリンパ管が新生されているのに対し、IPF 患者肺では外科的肺生検肺でも剖検肺でも、VEGF-C や VEGF-D といったリンパ管増殖因子の産生はされているものの、既存のリンパ管は線維化病変に閉じ込められるように、また分断されるように分布し、リンパ管新生をみない (図 10)。この傾向は形態計測によってより客観的に示された (図 11)。

結 論

今回の結果から、特発性肺線維症における病態機序の仮説を図 12 にまとめた。特発性肺線維症は、特定されえない原因から肺胞上皮細胞の傷害およびアポトーシスをきたし、それによって肺胞腔を拡げる機能のあるサーファクタント B および C の産生が減少することによって肺胞虚脱がおき、肺は拘束性的変化をきたす。その結果、肺胞道・呼吸細気管支・終末細気管支が、肺胞虚脱によってより陰圧が強まる胸腔内において牽引性に拡張し、蜂巣病変が形成される。一方傷害を受けた肺胞上皮細胞は、それ自体からあるいはアポトーシスに陥った細胞を貪食した肺胞マクロファージなどから直接・間接的に、TGF-β を中心とするさまざまなサイトカインや増殖因子を産生して線

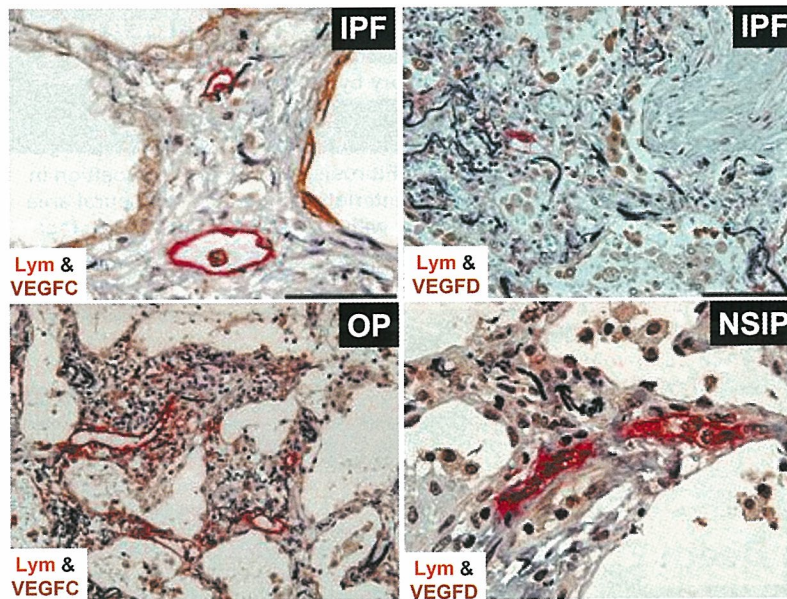


図 10 リンパ管増殖因子 VEGF-C, VEGF-D 産生細胞の分布

リンパ管内皮細胞を赤で、VEGF-C あるいは VEGF-D を茶で示す免疫二重染色をおこない、さらに EM 染色を重ねた。IPF 患者の VATS 肺においてリンパ管増殖因子 VEGF-C, VEGF-D の産生は再生 II 型肺胞上皮細胞に産生されて入るものの、リンパ管は線維化病変内に閉ざされているために接触していない。器質化肺炎 (OP) 患者肺および cNSIP 患者肺においては VEGF-C あるいは VEGF-D 産生細胞はリンパ管周囲に分布していることが観察される。

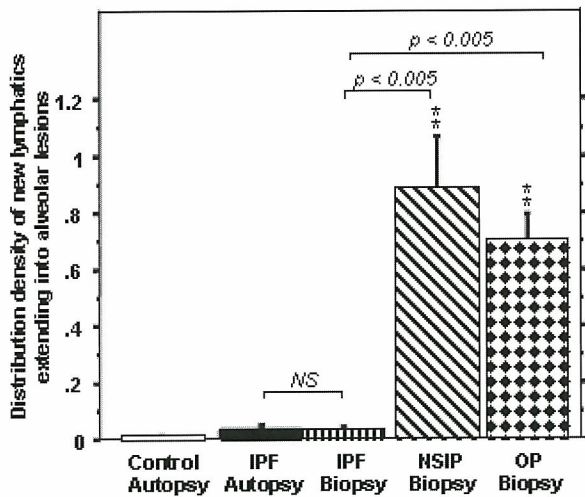


図 11 リンパ管新生の分布密度

正常では存在しない肺胞壁および肺胞腔内病変への新生リンパ管の分布密度を正常対照剖検肺, IPF 患者の VATS 肺, IPF 急性増悪患者肺, cNSIP 患者および器質化肺炎 (OP) 患者の VATS 肺間で比較した。cNSIP 患者および器質化肺炎 (OP) 患者の VATS 肺内では著しくリンパ管新生がおきているのに対し、IPF 患者肺では VATS や急性増悪後の剖検肺でもともにリンパ管の新生を認めない。

維化病変を促進する (4)。このとき線維化病変の周辺に密に分布している毛細血管増殖病変は、VEGF や IL-8 といった血管増殖因子の産生増加によって生じる (5)。この肺胞毛細血管の増殖は線維化亢進の中に

あって呼吸床を保つための一種の生体防御的な目的から生じたものと推察される。しかし VEGF には血管からの漏出を促進する機能もある。感冒様症状とよばれるようなわずかな炎症性サイトカインの変化に対してもこの肺胞毛細血管増殖病変はおそらくは敏感に反応して漏出を、さらには TM の産生が減少して HMGB1 によくさらされるようになり (6)、びまん性肺胞障傷害の場となると考えた (図 12)。こうした中で産生されるようになった HMGB1 や MCP-1 は、特発性肺線維症患者肺のなかにおいてリンパ管が破壊されているために肺からでることができなくなって、KL6 とともに濃度上昇をきたす。HMGB-1 (7, 8) や MCP-1 (9), KL-6 (10) による炎症・線維化病変への影響を考えると、これらの結果は特発性肺線維症患者の急性増悪の発症病態機序をよく示していると同時に、急性増悪後に線維化亢進がさらに一段と進む機序を理解させる。

今後はこのような病態に基づいて、特発性肺線維症患者に対する治療戦略を再構築する必要があり、またその効果が期待される。

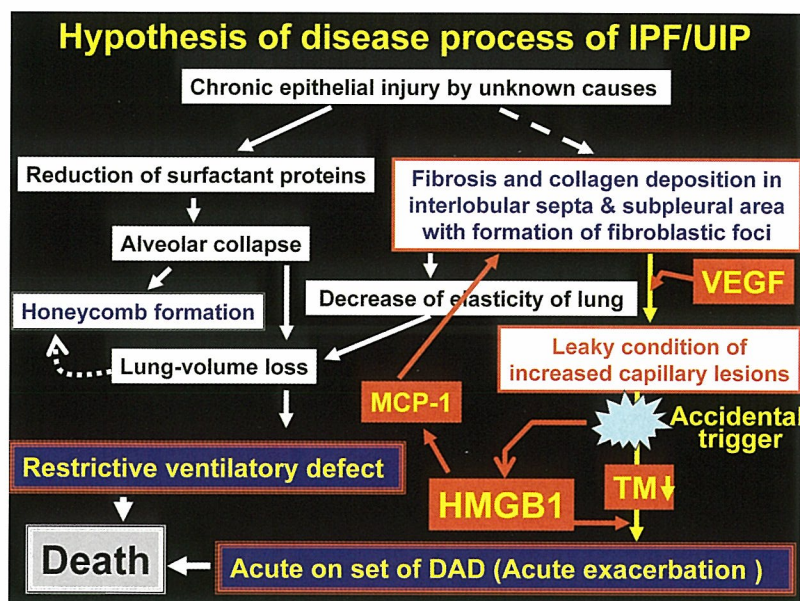


図 12 IPF 患者肺の病態進展に関する仮説

文 献

1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993 ; 103 : 1808-12.

2) Shinya K, Ebina M, Shinya Y, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu : Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440, 435-436, 2006.

3) 日本呼吸器学会 : [特発性間質性肺炎 診断・治療] (ガイドライン) 南江堂, 2004.

4) Ebina M. TGF- β in pulmonary fibrosis. *In* TGF β in Cancer Therapy Part III TGF- β in inflammation and fibrosis. Jakowlew SB ed. Humana Press, New Jersey, pp569-78, 2007.

5) Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, Sasano H, Kondo T, Nukiwa T. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 169 : 1203-8.

6) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, Kawahara K, Yoshimoto Y, Tanaka M, Uchimura T, Ida N, Yamazaki Y, Yamada S, Yamamoto Y, Yamamoto H, Iino S, Taniguchi N, Maruyama I. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory

mechanism. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 1267-74.

7) Ueno H, Matsuda T, Hashimoto S, Amaya F, Kitamura Y, Tanaka M, Kobayashi A, Maruyama I, Yamada S, Hasegawa N, Soejima J, Koh H, Ishizaka A. Contributions of high mobility group box protein in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 1310-6.

8) Ogawa EN, Ishizaka A, Tasaka S, Koh H, Ueno H, Amaya F, Ebina M, Yamada S, Funakoshi Y, Soejima J, Moriyama K, Kotani T, Hashimoto S, Morisaki H, Abraham E, Takeda J. Contribution of high-mobility group box-1 to the development of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 : 400-7.

9) Inoshima I, Kuwano K, Hamada N, Hagimoto N, Yoshimi M, Maeyama T, Takeshita A, Kitamoto S, Egashira K, Hara N. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ; 286 : L1038-44.

10) 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 : 637-42.

特発性肺線維症の予後因子の解析

谷口 博之^{1*} 西山 理¹ 近藤 康博¹ 木村 智樹¹
加藤 景介¹ 片岡 健介¹ 渡辺 文子² 小川 智也²
有菌 信一² 西村 浩一³

近年、肺機能のみならず、運動耐容能や運動時の低酸素血症などが IPF における独立した予後因子であるとの欧米の報告が散見されているが、本邦においてこの方面の研究は未だ十分ではない。IPF において肺機能のほか、運動耐容能や運動時低酸素血症、栄養状態、健康関連 QOL といった多面的な評価を含めた指標の中で有意な予後因子を明らかにすることを目的に本研究を行った。

IPF 93 例 (66.3±8.1 歳) を対象とし、肺機能、呼吸困難、運動耐容能、健康関連 QOL などの多面的な評価と予後との関連を調査した。運動耐容能の評価は 6 分間歩行検査を用い、歩行距離に加えて検査時の最低 SpO₂、Borg スコアで評価した呼吸困難感を評価した。日常の呼吸困難感の評価は Fletcher-Hugh-Jones (F-H-J) 分類に加えて、Baseline Dyspnea Index (BDI) を使用した。

単項目解析では、BMI 20 以下、%VC、%TLC、%DLco、PaO₂ および BDI、F-H-J 3 以上、6 分間歩行距離、6 分間歩行検査時の最低 SpO₂、Borg スコアが有意な予後因子であった。SGRQ で評価した健康関連 QOL の項目では Activity のみが有意に予後に関連した。多項目解析においては、BMI 20 以下、%VC、6 分間歩行試験時の最低 SpO₂ が有意な予後因子であった。

IPF の予後因子として、%VC に加え、BMI および 6 分間歩行試験時の最低 SpO₂ が重要と考えられた。

Prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis

Hiroyuki Taniguchi¹, Osamu Nishiyama¹, Yasuhiro Kondoh¹, Tomoki Kimura¹, Keisuke Kato¹, Kensuke Kataoka¹, Fumiko Watanabe², Tomoya Ogawa², Shinichi Arizono², and Koichi Nishimura³

¹Department of Respiratory Medicine and Allergy and ²Department of Rehabilitation,

³Tosei General Hospital and Respiratory Division, Kyoto-Katsura Hospital

The purpose of this study was to elucidate the prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) from the analysis of variables including pulmonary function, anthropometrics, dyspnea scale, exercise capacity, and health-related quality of life.

Consecutive 93 patients with IPF (mean age; 66.3±8.1) were included in the analysis. The diagnosis of IPF was made according to the Japanese guideline for IPF. Mean observation period was 30.1 mo and 31 patients (33.3%) were diseased. In univariate analysis, body mass index less than 20, VC %pred., TLC %pred., DLco %pred., PaO₂, the baseline dyspnea index, F-H-J more than 3, 6-min walking distance, minimum SpO₂ and Borg scale during the 6-min walk test, the activity score in the SGRQ were revealed to be relevant. In the multivariate analysis, body mass index less than 20, VC %pred., and minimum SpO₂ during the 6-min walk test were selected as the significant prognostic factors.

In conclusion, body mass index less than 20, VC %pred., and minimum SpO₂ during the 6-min walk test were the significant prognostic factors in IPF.

はじめに

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は特発性間質性肺炎の中でも特に難治であり、治療反応性に乏しく、その予後も平均 3-5 年と極めて不良である¹⁾。近年、肺機能のみならず、運動耐容能や運動時の低酸素血症などが IPF における独立した予後因子であるとの欧米の報告が散見されているが²⁻⁵⁾、本邦においてこの方面の研究は未だ十分ではない。我々は IPF の診療において肺機能に加えて、運動耐容能や運動時低酸素血症、栄養状態、健康関連 QOL といった多面的な評価を行ってきた。本研究の目的は、このような多面的な評価を含めた指標の中で有意な予後因子を明らかにすることである。

対象と方法

2000 年 4 月から 2005 年 7 月までの期間に、当院で診断評価した IPF 93 例 (66.3±8.1 歳, 外科的肺生検にて診断 18 例, 臨床診断 75 例) を対象とし、肺機能などの評価に加え、呼吸困難、運動耐容能、健康関連 QOL などの多面的な評価と予後との関連を調査した。IPF の診断は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の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」による、IPF の臨床診断基準あるいは確定診断基準 (病理所見: UIP) に従った⁶⁾。

運動耐容能の評価は 6 分間歩行検査 (6 MWD) を用い、歩行距離に加えて検査時の最低 SpO₂, Borg スコア⁷⁾ で評価した呼吸困難感⁸⁾ を評価した。日常の呼吸困難感の評価は Fletcher-Hugh-Jones (F-H-J) 分類に加えて、Baseline Dyspnea Index (BDI) を使用した⁸⁾。健康関連 QOL は St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) を用いた⁹⁾。

予後に対する解析では単項目 Cox's proportional hazards model を用い、多面的評価項目の中で予後の予測因子となり得る項目を判定した。また、有意と判断された予後因子をさらに多項目 Cox's proportional hazards model を用い解析した。2 群の予後の比較は

Log-Rank を用いた。すべての解析で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

平均観察期間は 30.1 ヶ月で、31 例 (33.3%) が死亡していた。患者背景を Table 1 に示す。また、呼吸困難感、6 分間歩行試験にて評価した運動耐容能および desaturation, SGRQ の各ドメインのスコアを Table 2 に示す。

単項目解析による、多面的な評価項目と予後との相関を Table 3 に示す。BMI 20 以下, %VC, %TLC, %DLco, PaO₂ および BDI で評価した呼吸困難感, F-H-J 3 以上が有意な予後因子であった。運動耐容能の評価では、6 分間歩行距離、6 分間歩行検査時の最低 SpO₂, Borg スコアが有意な予後因子であった。SGRQ で評価した健康関連 QOL の項目では Activity のみが有意に予後に関連したが、その他の項目および Total スコアは予後との関連を示さなかった。

BMI (21 以上と 21 未満), F-H-J (1-2 と 3 以上), %

Table 1 患者背景

性別	M 81, F 12
年齢	66.3 ± 8.1 歳
BMI	23.3 ± 3.5
VC	2.4 ± 0.7 L
%VC	76.4 ± 20.3 %
TLC	3.6 ± 1.0 L
%TLC	72.0 ± 16.3 %
%DLco	56.0 ± 20.5 %
%DLco/VA	72.5 ± 26.2 %
PaO ₂	81.4 ± 12.3 mmHg

Table 2 呼吸困難感, 6 分間歩行試験, 健康関連 QOL

Baseline Dyspnea Index	8.7 ± 2.3
6 分間歩行距離	519 ± 100 m
最低 SpO ₂ (6 分間歩行試験時)	83 ± 9 %
SGRQ スコア	
Symptoms	44.3 ± 23.1
Activity	46.4 ± 25.5
Impacts	31.5 ± 21.1
Total	38.3 ± 20.6

¹⁾ 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

²⁾ 公立陶生病院 中央リハビリテーション部

³⁾ 京都桂病院 呼吸器センター

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 3 予後因子の解析 (Univariate analysis)

	n	HR	95% CI	p
年齢	93	1.087	0.985 - 1.092	0.1659
BMI : 20 以下	93	3.085	1.313 - 7.248	0.0097
%VC	92	0.942	0.920 - 0.965	<0.0001
%TLC	91	0.948	0.925 - 0.973	<0.0001
%DLco	89	0.972	0.953 - 0.991	0.0041
PaO ₂	90	0.957	0.926 - 0.989	0.0096
BDI (n=93)	93	0.827	0.706 - 0.970	0.0193
F-H-J III 以上	93	3.272	1.562 - 6.850	0.0017
6MWD	92	0.994	0.990 - 0.997	0.0004
6MWD 時最低 SpO ₂	92	0.932	0.898 - 0.966	0.0001
6MWD 時 Borg スコア	92	1.429	1.160 - 1.761	0.0008
SGRQ				
Symptoms	93	1.015	1.000-1.031	0.0501
Activity	93	1.019	1.003-1.036	0.0215
Impacts	93	1.001	0.982-1.021	0.8974
Total	93	1.014	0.995-1.034	0.1508

Table 4 予後因子の解析 (Multivariate analysis, n=89)

	HR	95% CI	p
BMI : 20 以下	3.772	1.365 - 10.421	0.0104
F-H-J III 以上	0.989	0.372- 2.631	0.9821
%VC	0.960	0.929 - 0.992	0.0145
%DLco	1.014	0.988 - 1.041	0.2992
6 分間歩行距離	0.993	0.988 - 0.998	0.2220
最低 SpO ₂ (6 分間歩行試験時)	0.940	0.889 - 0.994	0.0299
Borg スコア (6 分間歩行試験時)	1.231	0.954- 1.589	0.1105

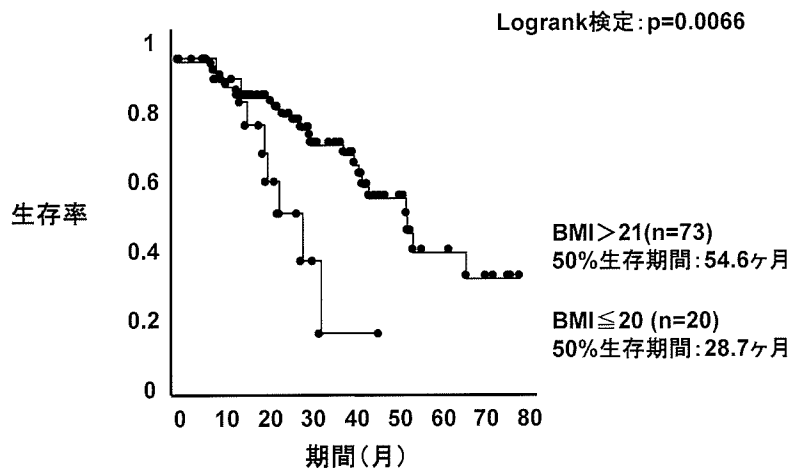


図1 BMIと予後

VC (60%未満と60%以上~80%未満と80%以上), %DLco (40%未満と40%以上~60%未満と60%以上), 6分間歩行距離 (400 m 以下, 400 m 以上~500 m 未満, 500 m 以上~600 m 未満, 600 m 以上), 6分間歩行検査

時の最低 SpO₂ (88 未満と 88 以上) にわけた予後を示す (Figure 1-6). それぞれ Logrank 検定にて群間に有意な差を認めた.

多項目解析においては, BMI 20 以下, %VC, 6分間

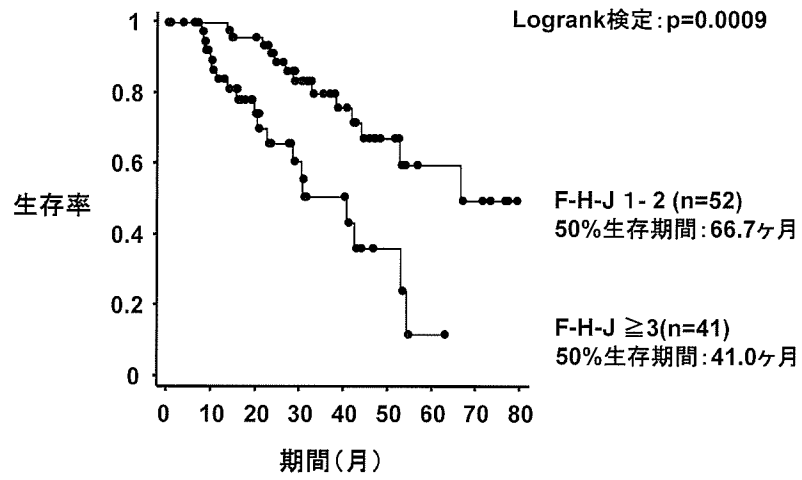


図2 呼吸困難と予後

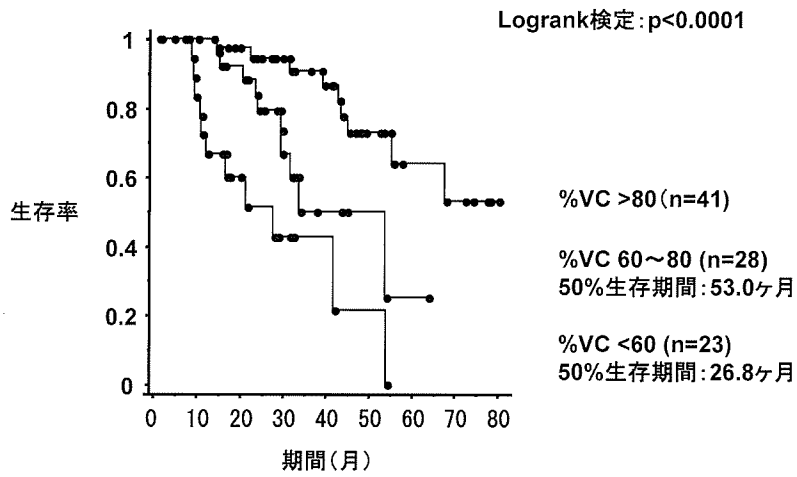


図3 %VCと予後

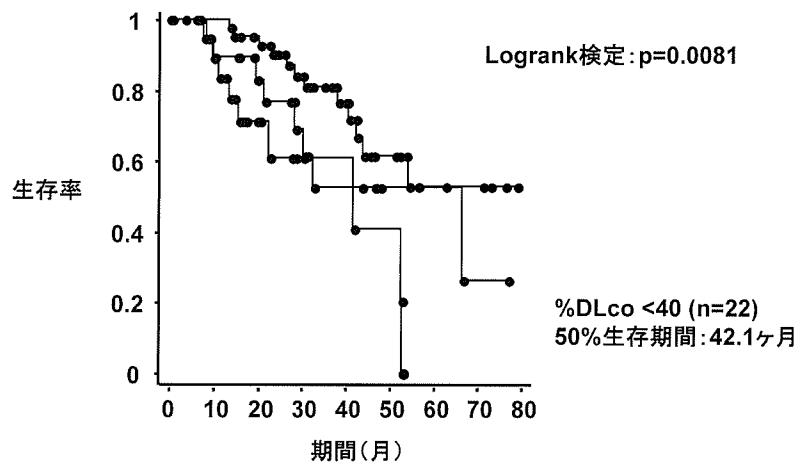


図4 %DLcoと予後

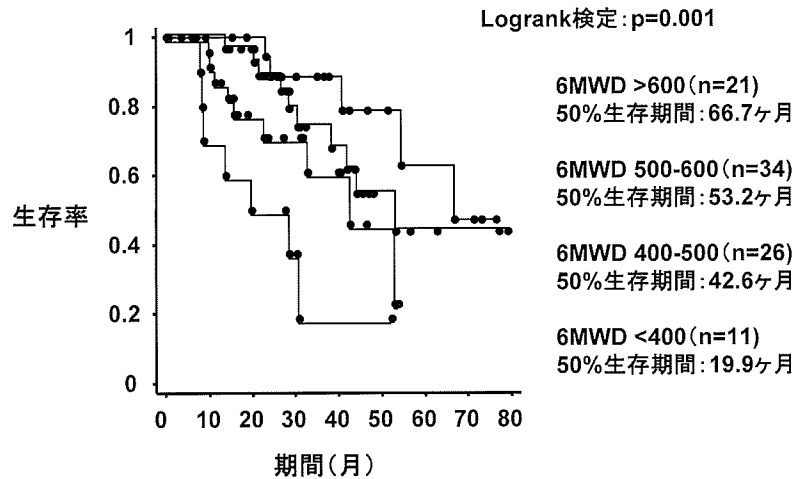


図5 6分間歩行距離と予後

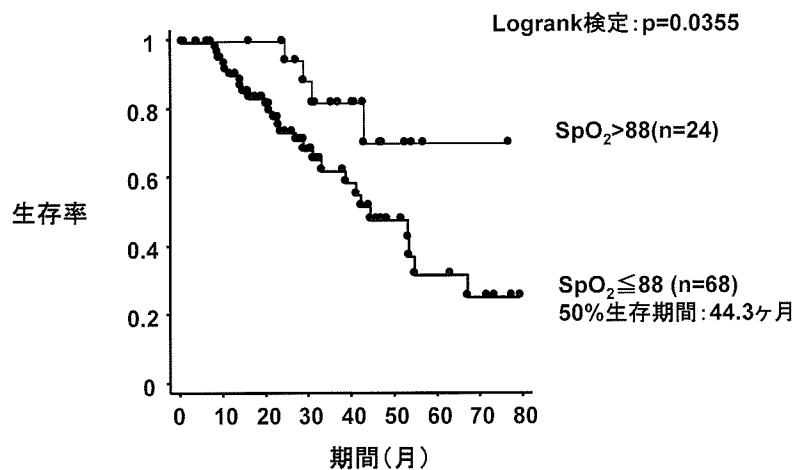


図6 6分間歩行距離検査時の最低 SpO₂ と予後

歩行試験時の最低 SpO₂ が有意な予後因子であった。

考 察

欧米においては、VC など肺機能の指標の他、近年6分間歩行距離や6分間歩行検査時の desaturation が予後に有意に関連するという報告がなされている²⁻⁵⁾。本邦において、IPF の予後規定因子を解析した報告は多くはなく、特に運動耐容能や呼吸困難など肺機能やガス交換の指標以外の多面的な評価項目を含めた予後の解析は報告されていない。本研究において、欧米の報告と同じく6分間歩行距離や6分間歩行検査時の最低 SpO₂ が予後と有意に関連したことは重要であると考えられる。さらに、BMI や日常の呼吸困難感 (F-H-J, BDI)、さらには6分間歩行試験時の呼吸困難感 (Borg) についても有意な予後因子となっており、これらは過去の報告にはみられない結果であ

る。とくに BMI は多項目解析にて有意な予後因子となっており、今後 IPF の臨床において重要な評価項目のひとつとなり得ると考えられる。さらには、栄養療法などによる介入が、予後に変化をもたらすかどうかといった研究も今後の課題となり得る。

健康関連 QOL については、近年 IPF においてもその重要性が評価されつつある^{10,11)}。予後との関係は未だ報告されていないため今回評価を行ったが、SGRQ Total スコアは予後との有意な関連を示さなかった。各ドメインでは Activity スコアのみ、有意な関連を示したことから、日常の活動性や仕事に関わる QOL が重要である可能性が示唆された。今後、さらに多くの症例での解析や、またさらに重症度の高い症例群での評価が望まれる。

今回の研究のまとめとして、IPF の予後因子として、%VC に加え、BMI および6分間歩行試験時の最低 SpO₂ が重要と考えられた。

参考文献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- 2) King TE Jr, Toozee JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81.
- 3) Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch III JP, Martinez FJ. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-90.
- 4) Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 96-103.
- 5) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-64.
- 6) 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.
- 7) Borg GA. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.
- 8) Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea, contents of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
- 9) Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-7.
- 10) Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005; 60: 588-594.
- 11) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med*. 2005; 99: 408-14.

特発性肺線維症 (IPF) と慢性鳥関連過敏性肺炎 (CBRHP) における免疫病態の共通性-Th1/2 タイプケモカインの検討

宮崎 泰成¹ 岸 雅人¹ 大谷 義夫¹ 稲瀬 直彦¹ 吉澤 靖之^{1*}

近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) において、BAL 中のリンパ球の Th1/Th2 タイプケモカインバランスが Th2 にシフトしていることが報告された。Th2 へのシフトは、線維化を促進することが知られており、UIP (usual interstitial pneumonia) パターンの慢性鳥関連過敏性肺炎 (chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis: CBRHP) は IPF と同様の変化がおきていることが推測されるので、CBRHP における組織パターン別の IP-10 (CXCL10) と TARC (CCL17) およびそのレセプターの CXCR3 と CCR4 の発現を検討する。過去 12 年間に当院および連携施設にて診断され、胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行した CBRHP40 例を対象とした。病理組織像を、特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン (2004 年) に準拠して 3 つの病理組織パターン (UIP, fibrotic NSIP (non specific interstitial pneumonia), cellular NSIP+OP (organizing pneumonia)) に分類し、急性 BRHP と健常者を対照として検討した。血清および肺胞洗浄液 (BALF) 中の IP-10, TARC を ELISA で、IP-10 と対応するレセプターの CXCR3 および TARC とそのレセプターの CCR4 の局在を外科的肺生検の免疫染色で検討した。血清 TARC/IP-10 比は UIP パターンで有意に上昇していた。CCR4/CXCR3 陽性細胞比も、UIP パターンの VATS で有意に上昇していた。Th2 優位の免疫状態は UIP パターンへの進行に関与する可能性が示唆された。

Is immunopathogenesis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis (cBRHP) in common with IPF?—Correlation of the balance of IP-10 to TARC and histological patterns

Yasunari Miyazaki¹, Masato Kishi¹, Yoshio Ohtani¹, Naohiko Inase¹, and Yasuyuki Yoshizawa¹

¹*Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University*

Th2 predominance appears to favor the development of pulmonary fibrosis both through the induction of profibrotic process and through the inhibition of Th1 cytokine production associated with antifibrotic activities. Recently Th2 predominance of immune response has been described as a crucial role in progression of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Bird-related hypersensitivity pneumonitis (BRHP) is an immunologically induced lung disease developed in individuals who are susceptible to avian antigens. Chronic BRHP (CBRHP) can present a histological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP like lesion), and it's often misdiagnosed as IPF. Little is known about Th1/Th2 balance in the pathogenesis of cBRHP. The aim of this study is to evaluate the relevance of Th1-type (IFN- γ -induced protein; IP-10) and Th2-type (thymus- and activation-regulated chemokine; TARC) chemokines, and their receptors (CXCR3 and CCR4, respectively) in histological patterns of cBFLs. We analyzed 40 patients with cBRHP who underwent surgical lung biopsies, 12 patients with acute BFL (aBRHP) and 10 healthy volunteers with no avian antigen exposure. We measured levels of IP-10 and TARC in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) by ELISA. Immunohistochemistry for CXCR3 and CCR4 was also performed on surgical lung specimens. The ratio of TARC to IP-10 in serum of patients with UIP-like lesion was significantly higher than that with cNSIP/OP-like lesion, aBRHP and healthy volunteers. The ratio of CCR4 to CXCR3 in UIP-like lesion was significantly higher than that in cNSIP/OP-like lesion and fNSIP-like lesion. The ratio of CCR4-positive cells to CXCR3-positive cells correlated with the ratio of TARC to IP-10 in serum. These results suggest a shift to Th2 in immune response may play an important role in a process of UIP-like lesion, and a shift to Th1 in immune response may play a critical role in a process of cNSIP/OP-like lesion in cBRHP.

はじめに

鳥関連過敏性肺炎 (bird-related hypersensitivity pneumonitis; BRHP) は、鳥関連抗原の反復吸入により免疫学的機序で起こる原因の明らかな間質性肺炎であり、慢性が多く¹⁾、外科的肺生検の検討では、UIP, NSIP, OP パターンの病理像を呈することが知られている²⁾。UIP/IPF の BAL の解析では CXCR3+CD4+細胞が CCR4+CD4+細胞に対して相対的に低下し、BALF 中の IP-10 (CXCL10) が低下していた。Th1/Th2 ケモカインのバランスが Th2 ヘシフトしていると考えられる³⁾。慢性鳥関連過敏性肺炎の病態を解明するために、各病理組織パターンにおいて Th1/Th2 タイプケモカインとそのレセプターの発現を検討する。

方法と対象

2006 年 3 月までの過去 12 年間に当院呼吸器内科および関連施設にて診断され、胸腔鏡下肺生検を施行した CBRHP 40 人を検討した。CBRHP の病理組織像を、特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン (2004 年) に準拠して 3 つの病理組織パターン (UIP(U), fibroticNSIP(F), cellularNSIP+OP(C)) に準じて分類し、急性 BRHP 症例と健常者を対照とした。血清および肺胞洗浄液 (BALF) 中の IP-10, TARC を ELISA で、さらに IP-10 と対応するレセプターの CXCR3 および TARC とそのレセプター CCR4 の局在を外科的

肺生検の免疫染色で検討した。免疫染色: パラフィン包埋された標本から 4 μm の切片を作製し、脱パラ後、クエン酸にて抗原賦活した。1 次抗体として CXCR3 (BD), CCR4 (協和発酵), IP-10 (PEPROTECH), TARC (R & D) 抗体を使用し、ビオチン化抗マウス IgG あるいは抗ラビット IgG の 2 次抗体を使用し、ABC Kit (Vector) でシグナルを増幅し、DAB あるいは AI-P で発色させ、ヘマトキシリンで核染色を行った。統計は、Fisher's PLSD にて分散分析を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果と考察

1. 臨床像

今回対象とした CBRHP の臨床像を、各組織パターン別に比較した (表 1)。臨床病型では、既に大谷ら²⁾が報告しているように、UIP パターン (U) 群で潜在性発症型が多く、cellular NSIP パターン (C) 群で再燃症状軽減型が多かった。肺機能所見では、%TLC は U 群が C 群と比較して有意に低く、動脈血液ガス所見では、PaO₂ の低下と A-aDO₂ の開大が U 群に比して C 群で有意に認められた。一方、BALF 所見を検討する (表 2) と、C 群に比較して、U 群でマクロファージが増加し、C 群で総細胞数とリンパ球が有意に増加しており、これまでの報告と同様であった²⁾。

表 1 対 象

組織パターン	UIP	fibrotic NSIP	cellular NSIP/OP	p値 (UIP vs cNSIP/OP)
症例数 (男/女)	17例 (14/3)	15例 (6/9)	8例 (6例+2例) (3/5)	
年齢 (歳)	63.1±7.4	58.3±9.1	57.1±10.7	NS
喫煙者 (current : ex : never)	64.7% (4 : 7 : 6)	33.3% (2 : 3 : 10)	50% (2 : 2 : 4)	
臨床病型	潜在性発症型 17例	潜在性発症型 9例 再燃症状軽減型 6例	潜在性発症型 1例 再燃症状軽減型 7例	
%VC	80.0±25.6	73.3±18.6	91.1±27.8	NS
%TLC	71.1±20.0	80.6±21.3	98.9±20.0	p<0.05
PaO ₂ (Torr)	81.0±9.9	76.7±10.8	68.4±8.9	p<0.05
A-aDO ₂ (Torr)	17.0±11.6	21.8±11.8	32.7±12.7	p<0.05

cNSIP: cellular NSIP VC: vital capacity TLC: total lung capacity
A-aDO₂: alveolar-arterial oxygen difference

¹ 東京医科歯科大学 呼吸器内科

* びまん性肺疾患調査研究班 分担責任者

表2 BALF 所見

	UIP	fibrotic NSIP	cellular NSIP/OP	p値 (UIP vs. cNSIP/OP)
症例数	14	12	6	
総細胞数 $\times 10^6$	35.1 \pm 17.6	30.3 \pm 13.6	69.5 \pm 41.1	p<0.05
Macrophages, %	74.2 \pm 15.9	52.6 \pm 20.3	29.9 \pm 28.1	p<0.01
Lymphocytes, %	19.5 \pm 13.1	40.2 \pm 21.7	67.2 \pm 30.5	p<0.01
Neutrophils, %	4.8 \pm 7.2	4.7 \pm 6.6	1.5 \pm 2.0	NS
Eosinophils, %	1.5 \pm 3.5	2.0 \pm 2.7	1.0 \pm 2.0	NS
CD4/8	5.86 \pm 5.9	2.74 \pm 3.1	2.77 \pm 4.6	NS

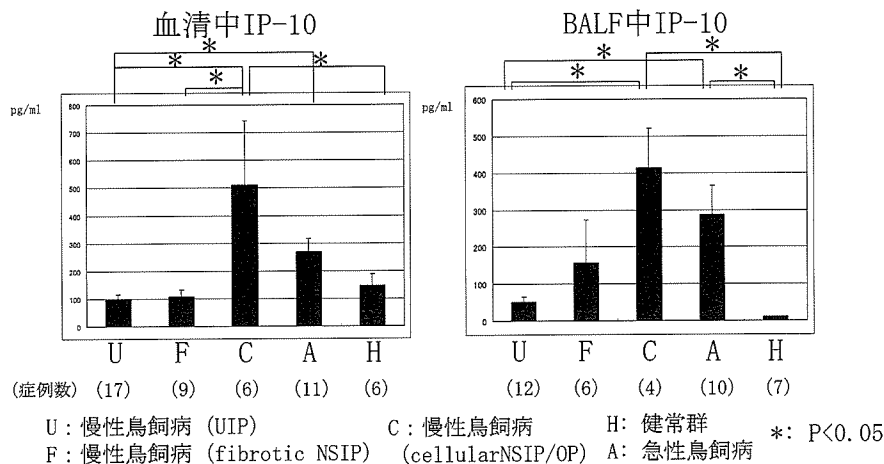


図1 血清・BALF 中 IP-10 値は cellular NSIP/OP パターンと急性で有意に上昇

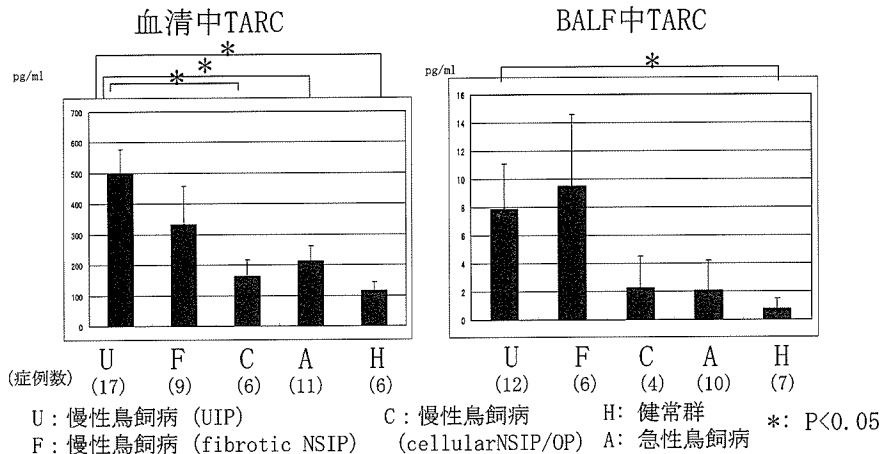


図2 血清中 TARC 値は UIP パターンで有意に上昇

2. 血清及び BAL のケモカインバランスは、U 群では Th2 へ、そして C 群では Th1 へシフトしている (図 1, 2, 3).

ケモカインとそのレセプターは、様々なサブセットの白血球が選択的に病変局所へ集積する際に重要な分子であることが知られている。IP-10/CXCL10 は、Th1 に特異的に発現している CXCR3 の特異的リガンドで、さらに TARC/CCL17 は、Th2 に特異的に発

現している CCR4 の特異的リガンドである^{4,5)}。

IPF の BAL の解析では CXCR3+CD4+細胞が CCR4+CD4+細胞に対して相対的に低下し、BALF 中の IP-10 (CXCL10) も低下しており³⁾、一方 Th2 タイプケモカインは線維化に関わること知られている^{6,7)} ので、BRHP の免疫常態において Th1 および Th2 タイプケモカインのバランスを^{8,9)} 検討した。血清及び BALF 中の IP-10 は、C 群と急性 BRHP で有意