

図3 血清 TARC/IP-10 比は UIP パターンで有意に上昇

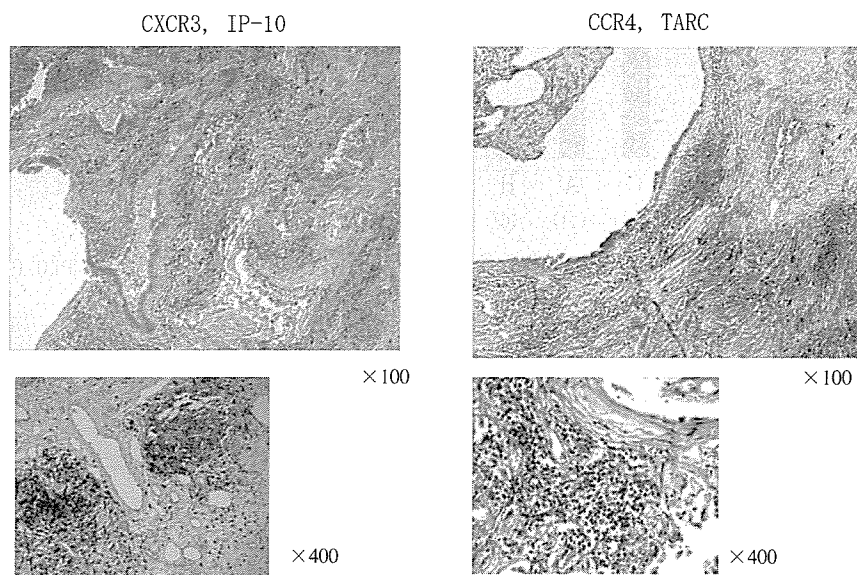


図4 免疫染色 (UIP パターンの 1 例)

に上昇, U 群で低下していた (図 1). 血清 TARC 値は, 逆に U 群で上昇しており (図 2), 血清 TARC/IP-10 比でみると, U 群, F 群, C 群の順に低下していた (図 3). 以上より, 繊維化に関わると考えられる Th2 ケモカインは, U 群で高く, C 群で低く, 各組織パターンで変化していることが分かった.

3. 肺組織中のリンパ球のケモカインレセプターのサブタイプは, やはり U 群では Th2 へ, そして C 群では Th1 へシフトしている (図 4, 5, 6).

次ぎに外科的肺生検の標本において, CCR4 および CXCR3 の発現を検討した. UIP パターンの代表的な免疫 2 重染色を図 4 に示す. 茶色が CXCR3 あるいは CCR4 で, 赤色が IP-10 あるいは TARC で染色されている. 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 陽性細胞をカウントした (図 5). CCR4/CXCR3 陽性リンパ球比は, fibrosing area と lymphoid area とともに, 有意に U 群, F 群, C 群の順に高く, やはり U 群では Th2 へ, そして C 群では Th1 へシフトしていた. ケモカインとそのレセプターの相関を検討したところ (図 6), CCR4/CXCR3 陽性リンパ球比と血清 TARC/IP-10 比には相関が認められた.

結 論 (図 7)

現在想定される CBRHP の病態を図 7 に示す. CBRHP の cellular NSIP/OP パターンは, 急性と同様

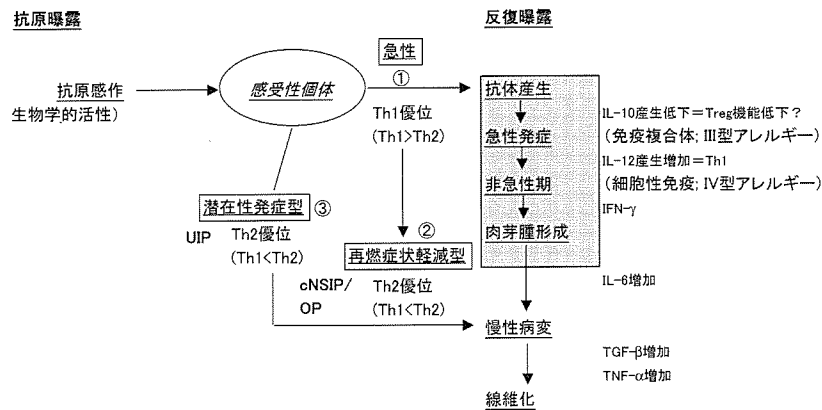
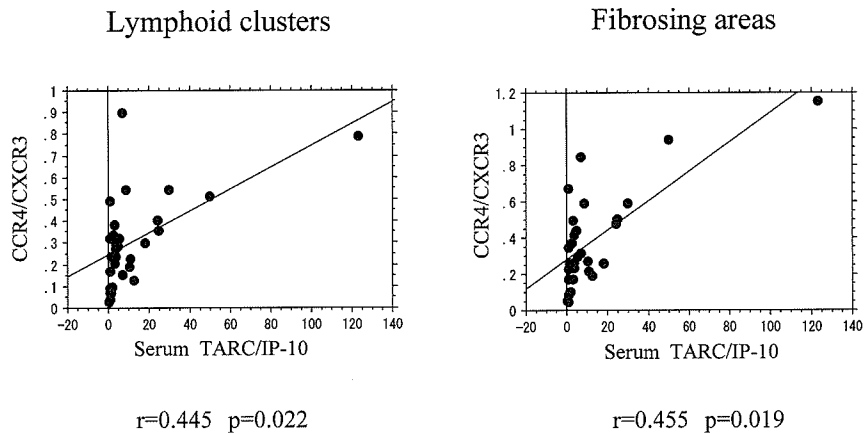
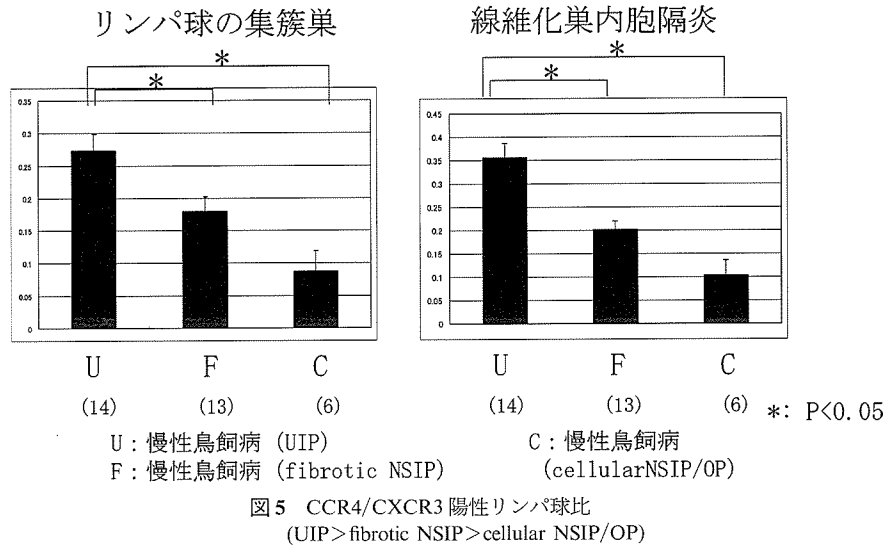


図7 CBRHP の病態

に Th1/Th2 バランスが Th1 にシフトしており、逆に CBRHP の UIP パターンは、IPF と同様に Th1/Th2 バランスが Th2 へシフトしていた。一方、CBRHP の fibrotic NSIP パターンは、Th1/Th2 バランスは UIP

パターンと cellular NSIP/OP パターンの中間の値を呈した。CBRHP において、Th1/Th2 のバランスが各病理パターンと相関している可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Fink JN, Sosman AJ, Barboriak JJ, Chlueter DP, Holmes RA : Pigeon breeders' disease. A clinical study of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 68 : 1205-1219, 1968.
- 2) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, Yoshizawa Y : Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 60 : 665-671, 2005.
- 3) 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.
- 4) Bonocchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F : Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 187 : 129-134, 1998.
- 5) Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, Lanzavecchia A : Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med* 187 : 875-883, 1998.
- 6) Wynn TA : Fibrotic disease and the Th1/Th2 paradigm. *Nature Rev Immunol* 4 : 583-594, 2004.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Jiang D, Liang 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 多施設前向き検討

HRCT による線維増殖性変化の評価の意義

一門 和哉¹ 村中 裕之¹ 具嶋 泰弘¹ 岩本 範博¹ 田中 智樹²
福田浩一郎² 平田奈穂美³ 吉永 健³ 一安 秀範⁴
興梠 博次⁴ 菅 守隆^{1*}

【目的】我々は、HRCT 所見が治療反応性の予測因子となりうることを報告した (AJRCCM 2002, Radiology 2006)。今回、診断時の HRCT による線維増殖性変化の評価の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2004年3月より AECC 基準を満たす ARDS 60 症例 (年齢 75.6±9.1 歳) を多施設前向きに集積し、診断時 HRCT による線維増殖性変化を評価し、先の報告と同様に半定量評価し、検討を行った。

【結果】非生存 20 例の 90% の症例は多臓器不全死であった。診断時線維増殖性変化を半定量化した HRCT スコアは、非生存例 20 例 (245.9±52.4) で、生存例 (204.1±56.9) に比し、有意に高値 ($p=0.002$) であり、人工呼吸器離脱日数 (4.0±7.5 日 vs. 12.7±8.3 日) も有意に短かった。HRCT スコアは、多変量解析にて、生存および 14 日以内の人工呼吸器離脱に独立した予測因子であった。

【結語】原因病態によらず、ARDS 診断時の線維増殖性変化は、人工呼吸器離脱を遷延、多臓器不全への進展、予後不良の予測因子となりうる。

Prognostic Implications of Fibroproliferative Changes on High-Resolution Computed Tomography in Acute Respiratory Distress Syndrome: Multicenter Prospective Study

Kazuya Ichikado, MD, PhD¹, Hiroyuki Muranaka, MD, PhD¹,
Yasuhiro Gushima, MD, PhD¹, et al

¹Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital, 5-3-1 Chikami, Kumamoto 861-4193, Japan

Purpose: We conducted a multicenter prospective evaluation to examine whether the extent of fibroproliferative changes on HRCT scan has prognostic value for prediction of mortality, the number of ventilator-free days, and the 28-day risk of barotrauma in patients with a clinically early stage of ARDS.

Methods: Two independent observers prospectively evaluated the HRCT scans obtained within 2 days after clinical ARDS onset for 40 survivors and 20 nonsurvivors. Of 60 patients there were 38 men and 22 women (75.0±9.6 years). CT findings were graded on a scale of 1 to 5 corresponding to consecutive pathological phases: 1, normal attenuation; 2, ground-glass attenuation; 3, consolidation; 4, ground-glass attenuation associated with traction bronchiolectasis or bronchiectasis; 5, consolidation associated with traction bronchiolectasis or bronchiectasis. An overall CT score was obtained by adding the 5 averaged scores in three zones of each lung. Multivariate regression analysis was used to assess the independent predictive value of the CT score.

Results: Sixteen (80%) of 20 nonsurvivors died from septic multiorgan failure and the others did from respiratory failure. The overall CT score ($P=0.001$) were smaller in survivors than in nonsurvivors. Multivariate regression analysis revealed that the CT score was independently associated with 90 days mortality ($P=0.016$) and also associated with ventilator weaning failure within 28 days after ARDS onset ($P=0.006$). An CT score of <220 predicted survival with a sensitivity of 72% and a specificity of 70% and was associated with both a greater number of ventilator-free days ($P=0.002$) and a lower incidence of barotrauma ($P=0.004$) within 28 days after ARDS onset.

Conclusions: Extensive HRCT abnormalities indicative of fibro-proliferative changes were independently predictive of poor prognosis associated with multiorgan failure in patients with clinically early ARDS.

はじめに

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、急性肺損傷 (acute lung injury) の最重症型であり、急性発症、胸部 X 線写真上の両側性陰影、 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ の高度の酸素化障害で、かつ明らかな左心不全徴候を呈さない、4 項目の診断基準からなる臨床症候群である¹⁻³⁾。

ARDS の病理組織像は、びまん性肺胞傷害であり⁴⁾、その病理学的進行度によって、大きく 3 つの病期に分類される⁵⁾。すなわち、急性浸出期、亜急性増殖期、そして慢性線維化期であり、それぞれの病期はオーバーラップしながら、存在し、増殖期および線維化期は、線維増殖期 (fibroproliferative phase) と呼ばれている。重要な点は、それぞれの病期は、ARDS の原因によるよりむしろ、傷害発生からの期間と相関しており、同様の原因であっても、個々の進行度は様々である。

我々は、高分解能 CT (high-resolution CT: HRCT) 所見が、びまん性肺胞傷害の病理学的病期をよく反映することを報告してきた⁶⁻⁸⁾。HRCT が肺野全体の病理学的病期を表わすことを応用し、特発性の ARDS/DAD である急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 症例や、様々な原因や基礎疾患を有する一般の ARDS 症例を対象とした後ろ向き研究により、HRCT 上の線維増殖性変化の程度が予後因子となりうること、さらに発症 28 日までの人工呼吸器離脱および圧外傷発生の予測に有用であることも報告した^{8,9)}。

今回の検討の目的は、2004 年 3 月より、HRCT 所見における線維増殖性変化の意義について、ARDS 症例を前向きに集積し、60 症例について治療反応性・予後との関連や、人工呼吸器関連肺傷害との関係について検討を行った。

対象と方法

1) 症例

2004 年 3 月から 2006 年 10 月 31 日まで、American-European Consensus Conference (AECC) 基準を満たす 60 症例を集積し、prospective に HRCT 所見における線維増殖性変化の広がりを半定量化したスコアを用いて検討した。

2) HRCT 所見の広がりの評価

HRCT 所見は、ARDS 診断時において、2 名の観察者によって別個に評価された。先の報告^{8,9)}と同様に各所見の有無と広がりについて検討した。DAD の病理学的病期と HRCT 所見との関係^{6,7)}から、浸出期、増殖期そして線維化期に対応する CT 所見を以下のように 5 段階に分類し、それぞれの所見の広がりを視覚的に 10% きざみでスコア化した。肺野を左右上肺野 (肺尖から気管分岐部まで)、中肺野 (気管分岐部から下肺静脈レベルまで) および下肺野 (下肺静脈レベルから横隔膜上まで) と 6 領域に分け、各領域について各所見の広がりを評価した後、6 領域の広がり の平均値 (%) を算出した。6 段階の所見は、(1) 一見正常に見える領域、(2) すりガラス状陰影、(3) 浸潤影、(4) 牽引性細気管支・気管支拡張像を伴うすりガラス状陰影、そして (5) 牽引性細気管支・気管支拡張像を伴う浸潤影である。

3) HRCT による肺野全体のスコアの算出 (CT による病理学的進展度の定量的評価)

上記の病理学的病期に対応した 5 つの HRCT 所見について、段階的に 1-5 点のスコアを設定した^{8,9)}。すなわち、一見正常に見える領域を 1 点、すりガラス状陰影を 2 点とし、最も病期の進んだ牽引性細気管支・気管支拡張像を伴う浸潤影点を 5 点とした。このスコアに各所見の広がり の平均値 (%) を乗じ、その総和をもって算出した。このスコア化の特徴として、領域毎の病期の違いが反映され、線維増殖性変化が広範囲になるほど HRCT スコアは高値となる点がある。

4) 発症 90 日目における予後と HRCT スコアとの関係

発症 90 日目における生存例 ($n=40$) と、非生存例 ($n=20$) について、HRCT スコアの差違と、ROC 解析を用いたカットオフ値の設定により、予後に対する感度、特異度を算出した。また、多変量解析を用いて、これまでの臨床的予後因子との比較して、HRCT スコア

¹ 済生会熊本病院呼吸器科

² 熊本市民病院呼吸器内科

³ 熊本中央病院呼吸器科

⁴ 熊本大学医学薬学研究部呼吸器病態学

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

の予後因子としての独立性を検討した。

5) 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数, 圧外傷の発生の有無と, HRCT スコアとの関係

発症 28 日以内の人工呼吸器離脱の有無について, 離脱群と離脱不能群で, HRCT スコアを比較した。さらに, HRCT スコアのカットオフ値を 220 とした場合に, スコア低値群 (<220) と高値群 (=220) での人工呼吸器離脱日数を比較検討した。

結 果

1. 発症 90 日目における予後と HRCT スコアとの関係

発症 90 日目の時点で, 非生存例の死因は, 4 例が呼

吸不全, 残り 16 例が敗血症性多臓器不全や循環不全と死因の 80% を占めた。生存例と非生存例の ARDS 診断時における臨床的背景因子には, 明らかな有意差を呈する要素は見られなかった (表 1) が, HRCT スコアを比較すると, 生存例 (204.7±56.9) は, 非生存例 (247.5±49.6) より有意に ($p=0.001$) 低値であった。また, カットオフ値を設定するために, ROC 曲線を作成し, HRCT スコア 220 にて, 生存に対する感度 72%, 特異度 70% の予測が可能であった (図 1)。さらに, これまで報告された臨床的予後因子とともに, 多変量解析を行い, HRCT スコアが独立した予後因子であるかどうかと評価したところ, 多臓器不全の程度を示す SOFA スコアとともに, HRCT スコアが有意な p 値を示した (表 2)。スコアが 1 ポイント上昇する毎

表 1 生存例, 非生存例 (発症 90 日目) の診断時臨床的因子の比較

	生存例 (n = 40)	非生存例 (n = 20) 呼吸不全死 4, 敗血症性・MOF 14, 循環不全 2	<i>p</i> Value
年齢 (歳)	74.7 ± 10.0	75.6 ± 9.2	0.75
性別 (男性 / 女性)	27 / 13	12 / 8	<i>N.S.</i>
直接 / 間接肺傷害	26 / 14	16 / 4	0.37
肝硬変	5.0%	5.0%	0.99
発症からの日数 (day)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	> 0.99
Lung Injury Score	3.2 ± 0.6	3.4 ± 0.6	0.10
APACHE II スコア (全身状態の重症度)	21.1 ± 4.7	21.6 ± 5.6	0.86
SOFA スコア (多臓器不全の重症度)	7.7 ± 3.0	6.5 ± 2.1	$P=0.08$

Median ±SD, Mann-Whitney U test, Chi-square test

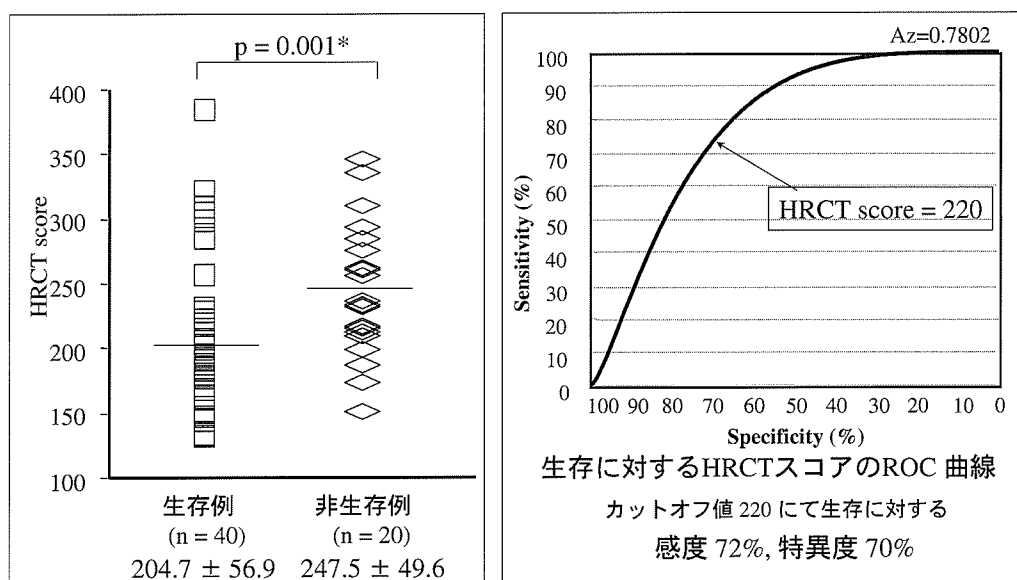


図 1 生存例, 非生存例の HRCT スコアの分布と ROC 曲線

表 2 “HRCT 上の線維増殖性変化の程度は、独立した予後因子となる”

ロジスティック多変量解析による予後因子の検討
生存例40例、非生存例20例について

臨床的因子	p Value	オッズ比	95% Confidence Interval
HRCT スコア	0.016	2.7	0.970 - 0.997
SOFA スコア(多臓器不全)	0.028	4.9	1.052 - 2.421
McCabe スコア (基礎疾患予後)	0.081		
APACHE II スコア	0.115		
肝硬変	0.613		
年齢 > 70	0.772		
直接肺傷害	0.995		

R² = 0.33

人工呼吸器離脱日数

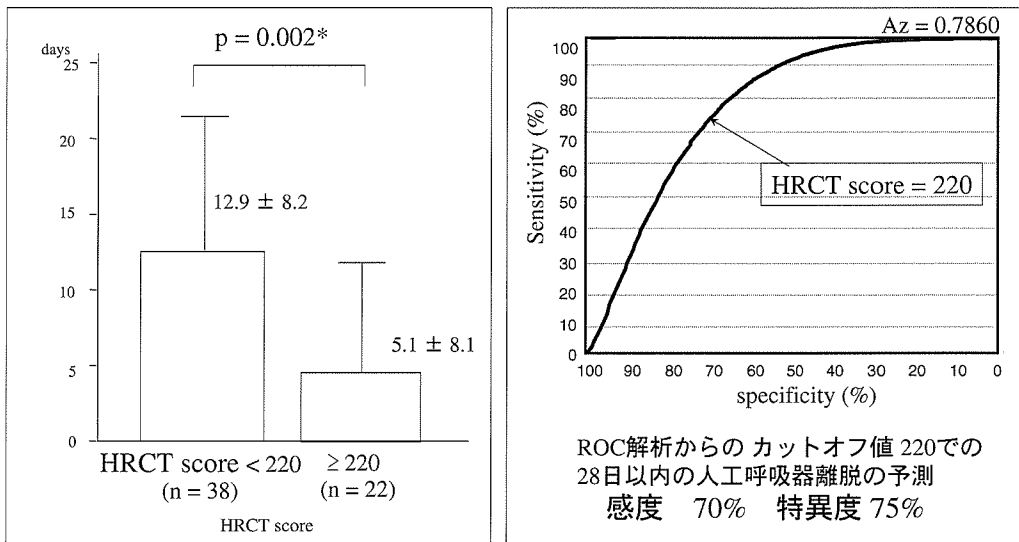


図 2 “HRCT 上の線維増殖性変化の程度は人工呼吸器離脱に関わる”

の危険度を示すオッズ比も、SOFA スコア (4.9 倍) に次いで、2.7 倍の数値であった。

2. 人工呼吸器関連肺傷害と HRCT スコアとの関係

1) 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱の有無

発症 28 日以内の人工呼吸器離脱の可否と予後との関連をみると、離脱可能群 (n=37) と離脱不能群 (n=23) の死亡率は、それぞれ 5.4% と、78.3% と有意に (p < 0.001)、離脱不能群で高かった (図 2)。離脱不能群の死亡 18 例の 16 例 (89%) は多臓器不全であった。診断時の多臓器不全の程度を示す SOFA スコアに有意な差が認められなかったことから、人工呼吸管理中の多臓器不全の出現であった。HRCT スコアをカットオフ値 220 で分けたスコア低値群 (<220: n=38) と、高値群 (=220: n= 22)) において、発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数の比較では、スコア低値群

(12.9±8.2 日) は、有意に (p=0.002) に、高値群 (5.1±8.1 日) より離脱日数が多い結果であった。また、ROC 曲線によるカットオフ値の設定でも、スコア 220 で、感度 70%、特異度 75% で人工呼吸離脱の予測が可能であった (図 2)。多変量解析にても、発症 28 日以内の人工呼吸器離脱について、HRCT スコアのみが有意な p 値を示し、独立した予後因子であることがわかった (表 3)。

2) 圧外傷の発生

発症 28 日以内に、圧外傷 (気胸、縦隔気腫、皮下気腫) の発生が、9 例 (15%) に認められた。スコア 220 をカットオフとした場合、圧外傷の発生率は、スコア低値群 (2.6%) に対して、有意に (p=0.004) に、高値群 (36.4%) で高率であった。圧外傷発生の予測について、ROC 曲線にてカットオフ値を求めると、スコア

表3 “HRCT 上の線維増殖性変化の程度は、独立した人工呼吸器離脱の指標となりうる”
多変量解析による発症 28 日以内の人工呼吸器離脱不能の予測因子

多変量解析による発症28日以内の人工呼吸器離脱不能の予測因子			
R ² = 0.39			
臨床的因子	p Value	オッズ比	95% Confidence Interval
HRCT スコア	0.006	2.7	0.958 - 0.993
Barotrauma	0.120		
人工呼吸器関連肺炎	0.352		
McCabe スコア (基礎疾患予後)	0.409		
SOFA スコア(多臓器不全)	0.772		
Age > 70	0.898		
直接肺傷害	0.986		

発症 28 日以内の barotrauma の発生率

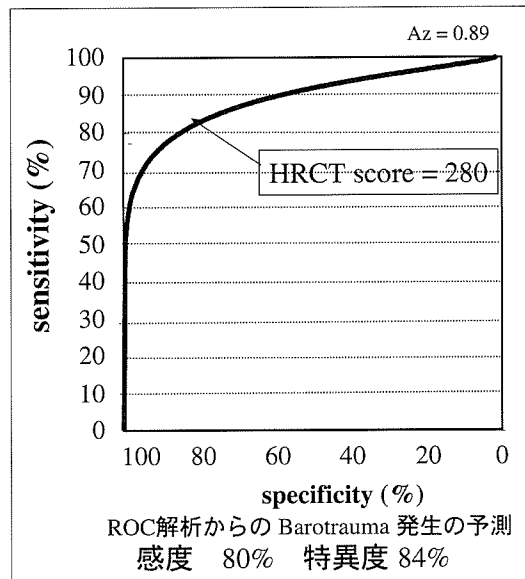
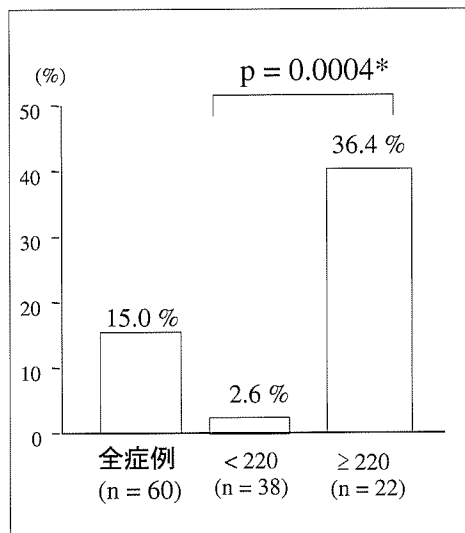


図3 “HRCT 上の線維増殖性変化の程度は、Barotrauma 発生の指標”

280にて感度80%、特異度84%で、予測が可能であった(図3)。

ARDS発症からの日数とHRCTスコアとの関係

ARDS発症からの日数と、HRCTスコアとの相関は、 $r_s=0.34$ ($p=0.008$)と有意な弱い正の相関関係を示したが、発症当日であっても、HRCTスコアは様々であり、診断時における線維増殖性変化の多様性が確認された。

考察と結語

これまで、我々は、HRCT所見が、ARDSの病理学的病期を反映することを報告し、今回は、この知見を用いて、ARDS診断時におけるHRCT上の線維増殖性変化の程度を評価することの意義を明らかにした。

すなわち診断時に、HRCT上、線維増殖性変化が高度と考えられる症例は、人工呼吸管を遷延化させ、これによる多臓器不全への進展を引き起こし易い点で、予後不良となりうる可能性が示唆された。また、ARDS症例毎に、その原因によらず、線維増殖性変化の程度は様々であり、HRCTを用いて評価することの重要性が確認された。今後、HRCTによる線維増殖性変化の広がりの評価は、ARDSの原因や、生理学的重症度、および発症からの日数によらず、治療反応性や人工呼吸器関連肺傷害のバイオマーカーとなりうる可能性がある。また、今後の課題として、診断時における線維増殖性変化が高度な場合に、治療戦略をどうするのか、また個々の線維増殖性変化の程度の差違が何に起因するものかの検討する必要がある。

参考文献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 818-824.
- 2) Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome. A historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**: 798-806.
- 3) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1334-1349.
- 4) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; **29**: 319-323.
- 5) Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 593-619.
- 6) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, *et al.* Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol* 1997; **168**: 333-338.
- 7) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, *et al.* Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: correlation between thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2000; **216**: 531-538.
- 8) Ichikado K, Suga M, Müller NL, *et al.* Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 1551-1556.
- 9) Ichikado K, Suga M, Muranaka H, *et al.* Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; **238**: 321-329.

間質性肺炎と肺気腫併存症例の病態生理学的解析

瀬戸口靖弘^{1*} 阿部 哲也¹ 河野 雄太¹ 中井美智子¹
平間未知大² 佐藤 匡² 植草 利公³

胸部 X 線写真にて上肺野に気腫化，下肺にびまん性の間質影を呈した 22 症例について，臨床的背景，胸部 CT，呼吸生理機能，病理組織について解析をおこなった．臨床的背景としては全例が男性で重喫煙者，労作時の低酸素血症が強いという特徴を示した．画像的には，喫煙者に多い RB-ILD, DIP 等の間質性肺炎とは，特徴が異なり蜂巢状陰影を認める症例も多く，病理組織学的にも DIP パターンに近いものも存在したが RB-ILD とは異なっていた．呼吸生理学的検討では，換気障害はないか軽度であったが，拡散能は対象としての間質性肺炎（特発性肺線維症）や肺気腫と比較しても統計学的に有意に低いという特徴を示した．Colby らの提唱している喫煙関連間質性肺炎は DIP や RB-ILD であるが，本症例は画像，病理組織学的にいずれにも分類されない症例がほとんどであり CIPE (combined interstitial pneumonia and pulmonary emphysema) として今後，臨床的対応治療だけでなく成立機序も含め検討を重ねる必要があると考えられる．

Pathophysiological evaluation in combined interstitial pneumonia and pulmonary emphysema

Yasuhiro Setoguchi¹, Tetsuya Abe¹, Yuta Kohno¹, Michiko Nakai¹, Michio Hiramata²,
Tadashi Satoh², and Kimitoshi Uekusa³

¹*Division of Respiratory Medicine, First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University*

²*Department of Respiratory Medicine, Juntendo University*

³*Department of Diagnostic Pathology, Katou Rosai Hospital*

The syndrome resulting from combined interstitial pneumonia and pulmonary emphysema (CIPE) has received little attention. To investigate the pathophysiology in CIPE, twenty two subjects (mean age 63 years, all men) have been selected by the basis of radiographic imaging. These subjects had history of heavy smoking (BRI 1,284±148.2) and complained of dyspnea on exertion. Pulmonary function tests (mean±SE) in subjects with CIPE resulted in vital capacity (%predicted)(%VC) 97.1±3.7%, forced expiratory volume in one second/FVC 69.7±2.3%, and carbon monoxide diffusion capacity of the lung (%predicted) 32.4±2.5%. Histological analysis of VATS for review in four cases, and confirmed the presence of predominantly centrilobular emphysema in the upper lobes. Interstitial pneumonia was classified as DIP pattern in one case and unclassifiable interstitial pneumonia in three cases. The syndrome of CIPE results in a characteristic functional profile, with preserved lung volumes, strongly impaired gas exchange and hypoxemia at exercise, thus deserving the individualization of this entity apart from both interstitial pneumonia and pulmonary emphysema. Despite subnormal spirometry, which may be responsible for its underrecognition, CIPE is a severe entity.

はじめに

肺気腫と間質性肺炎は、各々、臨床的、放射線学的、呼吸生理学的、病理学的に区別される疾病である。特に換気障害的には相反する病態を呈する。日常臨床の場でこの2つの疾病が併存するような胸部 X 線写真をみることは少なくない。臨床症状として労作時の強い呼吸困難を特徴とする。このような肺気腫と間質性肺炎が併存する呼吸器疾患について「症候群」として考えていくべきなのか、また新たな疾患として考えていくべきなのか臨床的、呼吸生理学的、放射線学的、また病理学的な面から解析することを目的に本研究を実施した。

対象, 方法

胸部 X 線写真上、上肺野の透過性亢進を呈し下肺野に網状影を認めた症例にたいし、スライス幅 2 mm で HRCT を実施、臨床的背景を告知していない放射線診断医 2-3 名の評価にて上肺野あるいは上中肺野の肺気腫、下肺野の間質性肺炎の存在を認めた症例を肺気腫、間質性肺炎併存症例 (combined interstitial pneumonia and pulmonary emphysema: CIPE) と診断した。また、比較対象として呼吸器、循環器疾患の症例 30 例、特発性間質性肺炎症例 55 症例、肺気腫症例 54 例を選定した。

臨床的解析

画像解析としては、HRCT を用い上肺優位の気腫化、下肺胸膜直下のびまん性網状影、蜂巣状影、スリガラス状陰影について解剖学的に大動脈弓レベル、気管気管支分岐レベル、心室レベルの3つの部分に分割し評価した。

生理学的検査としては、呼吸機能検査は、ATS ガイドラインに沿って測定評価した。拡散能は1回呼吸法により測定した。肺気量分画は、N2 希釈法と body pletysmograph の2つの方法によって測定した。

病理学的評価は、肺線維症かどうか判定しづらい症例について呼吸機能的に可能な症例について胸腔鏡下肺生検或いは TBLB を実施した。生物学的マーカーとして間質性肺炎のマーカー KL-6 を測定した。

結果と考察

HRCT にて CIPE は 22 症例であった。基礎疾患として膠原病、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、肺組織球症、リンパ脈管筋腫症、好酸球性肺炎は、除外した。臨床的特徴は、Table 1 に示すように症例は全例男性で喫煙歴を有し、喫煙歴は Brinkman Index (BRI) $1,284 \pm 148.2$ 本と重喫煙者であった。主訴は全例労作時の息切れ、労作時の呼吸困難も訴えていた。6 分間歩行は、 346 ± 112 m で酸素飽和度は基礎値が平均 96% であったが歩行時最低値は基礎値から平均 14% 低下し強い低酸素血症を示した。間質性肺炎の生物学的マーカーとしての KL-6 は、 962 ± 114 U/ml と高値を示した。胸部 X 線写真、胸部 CT における CIPE の代表例として Figure 1 を示した。上肺の centrilobular emphysema, paraseptal emphysema, 下肺の網状影、蜂巣状影を示している。臨床的所見より喫煙関連であることは疑いようのないことで Colby らが提唱する喫煙関連間質性肺炎 (SRILD)(1) の剝離性間質性肺炎 (Desquamative interstitial pneumonia: DIP) や細気管支随伴間質性肺炎 (Respiratory bronchiolitis-associated interstitial pneumonia: RB-ILD) と対比しながら HRCT による画像解析と病理学的解析をおこなった。HRCT による画像的特徴は、表 2 に示すように全例で多発性の気腫性嚢胞を示し、上肺優位であった、また、網状影も全例で認め下肺優位であった。蜂巣状影は 22 例中 15 例 (68%) に認め下肺優位であった。ただし、RB-ILD に認められるような小葉中心性の粒状影は認めなかった。以上をまとめてみると胸部 X 線画像所

Table 1 Clinical Profile of CIPE

• Number	22
• Sex M/F	22/0
• BMI (kg/m ²)	22.4 ± 2.5
• Current/ex-/never smoker	1/21/0
• BRI	1284 ± 133.1
• Chief Complaints	SOB, DOE
• Clubbed finger	3/22
• 6MWD (m)	346 ± 112
• KL-6 (U/ml)	962 ± 113.7

¹ 東京医科大学病院呼吸器内科

² 順天堂大学呼吸器内科

³ 関東労災病院病理診断科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

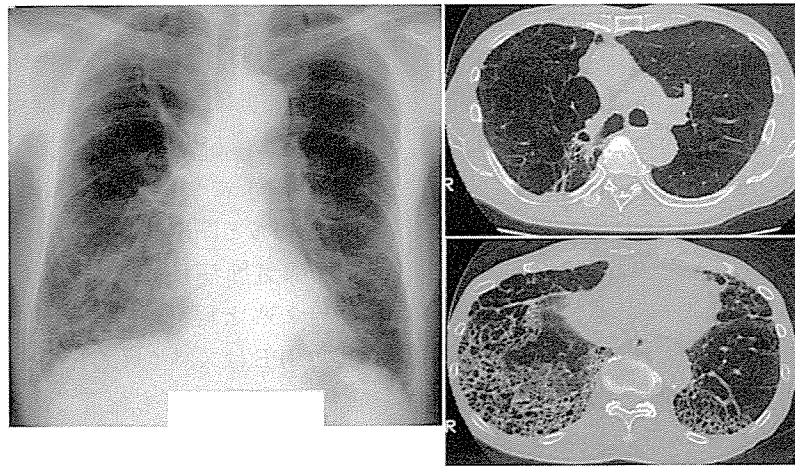


Figure 1 Radiographic imaging of a representative CIPE case

Table 2 Computed tomographic (CT) findings from CIPE

	Cystic (22/22)	Reticular (22/22)	GGO (16/22)	Honeycomb (15/22)
Upper	22/22 (100)	1/22(5)	4/16 (25)	1/15 (7)
Middle	14/22 (64)	6/22(27)	6/16 (38)	5/15 (33)
Lower	10/22 (45)	22/22 (100)	16/16 (100)	14/15 (93)

Table 3 Profile of each group in this study

	症例数	性別 (M:F)	年齢 (平均±S.E)	BMI (平均±S.E)
NOR	30	19:11	58.9±2.3	23.2±2.3
IP	55	28:27	60.1±1.6	23.5±3.8
CIPE	22	22:0	63.0±1.2	22.4±2.5
PE	54	50:4	64.0±1.6	20.6±2.7 *

* P<0,05 vs NOR, IP, CIPE

見では、1). 上肺野の透過性亢進と下肺野の間質影、2). 気腫性嚢胞を伴う過膨張肺と胸膜直下の間質影という2つのパターンをとる。HRCTによる解析では、嚢胞性病変は、上中肺野に広範囲に認めるが、下肺野にも狭い領域で認める。下肺野の細かい嚢胞性病変は、蜂巣状病変を鑑別困難であった。間質影については中下肺野を中心としたスリガラス状陰影と網状陰影と蜂巣状陰影が多い。蜂巣状陰影の広がり狭く網状影と重なっていることもある。また、HRCTの画像上、小葉中心性肺気腫を通常認める間質性肺炎としては、DIPとRB-ILDがある。DIPのHRCT所見の特徴は、両側下肺野優位に胸膜直下や肺底部にスリガラ

ス状陰影を示し、また網状影はスリガラス状陰影を伴うが、蜂巣状陰影を伴うことは極めて稀であるとされる。RB-ILDのHRCT所見の特徴は、上肺野優位に小葉中心性結節影、多中心性のスリガラス状陰影、気管支壁肥厚である。小葉中心性の結節影は、淡く周辺境界不鮮明な陰影を呈する。蜂巣肺は、多くの間質性肺炎の終末像として認められる所見であるが、これまでのところ病理組織学的にも蜂巣肺形成は認められないとされている。本研究のCIPE症例の中には、蜂巣陰影も68%の症例に認め、いわゆるDIP、RB-ILDとは異なった画像所見を呈している。4症例についてはVATSが実施され病理学的検討を行った。共通してい

る所見は、肺胞腔内を埋めるように brownish pigmented macrophage が存在していたが小葉中心性というよりびまん性に分布しており、DIP 類似ではあるが、囊胞部分も線維化が強いなど典型的な DIP や RB-ILD パターンにも分類が困難であった (Figure 2).

呼吸生理学的検討 (Figure 3, 4, 5) において肺活量

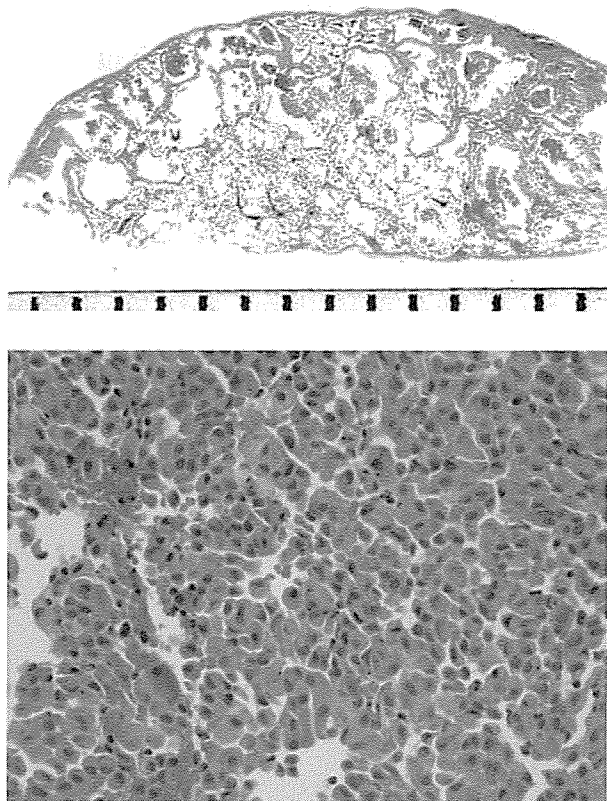


Figure 2 Low and high power view of lung tissue obtained by VATS

(%VC) については間質性肺炎で $74.8 \pm 2.1\%$ とこれまでの報告通り拘束性換気障害を呈したが、CIPE では、間質性肺炎は存在するにもかかわらず $97.1 \pm 3.7\%$ と拘束性換気障害は呈さなかった。また一秒率 (FEV1.0%) については COPD (肺気腫タイプ) で $42.5 \pm 1.8\%$ と閉塞性換気障害が強いが、CIPE においては肺気腫病変をともなっているにも関わらず $69.7 \pm 2.3\%$ と軽度の閉塞性換気障害にとどまっている。CIPE はスパイロメトリーによる評価では換気障害はないかあっても軽度である特徴を持つことがあきらかになった。一方、拡散能についてみると CIPE は間質性肺炎 (32.4 ± 2.5 vs 43.8 ± 2.0 , $p < 0.001$), COPD (肺気腫タイプ) (32.4 ± 2.5 vs 41.3 ± 1.8 , $p < 0.001$) と比較しても統計学的に有意に低下している。これは、肺コンプライアンスの高い上肺と低い下肺が同時に存在していること、また、肺気腫、間質性肺炎とも肺血管床の減少するため起こっている現象であると推測されるが今後詳細な検討を加える必要がある。CIPE の臨床的特徴を整理してみると 1) 労作時の呼吸困難が著しい、2) 重喫煙者である、3) 胸部 X 写真上気腫化と間質影が併存している、4) 呼吸生理学的検査では、換気障害はないか、あっても軽度であるにもかかわらず拡散能障害が強く労作時の低酸素血症が著明である、5) バイオマーカーとして KL-6 が高値を示すが挙げられる。なかでも 4) の特徴のために臨床の場合において安静時低酸素血症が乏しく、呼吸生理学的検査において換気障害も乏しいため呼吸困難を訴えても病状を過少評価され、場合によっては肺高

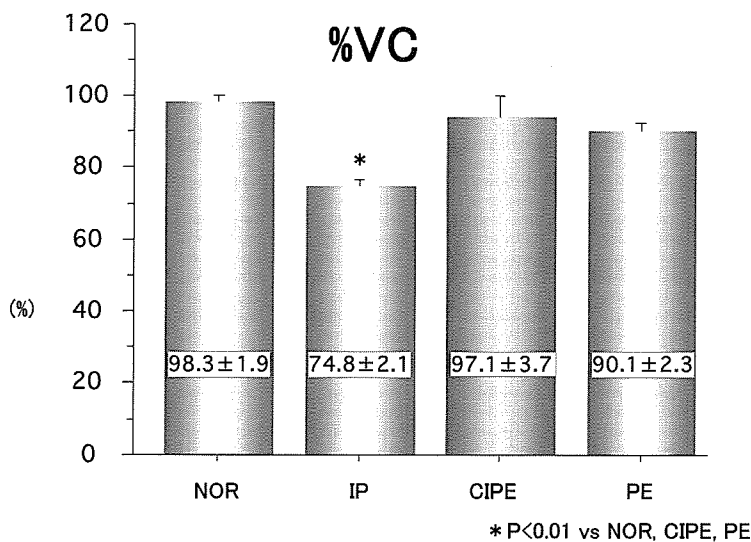


Figure 3 %VC

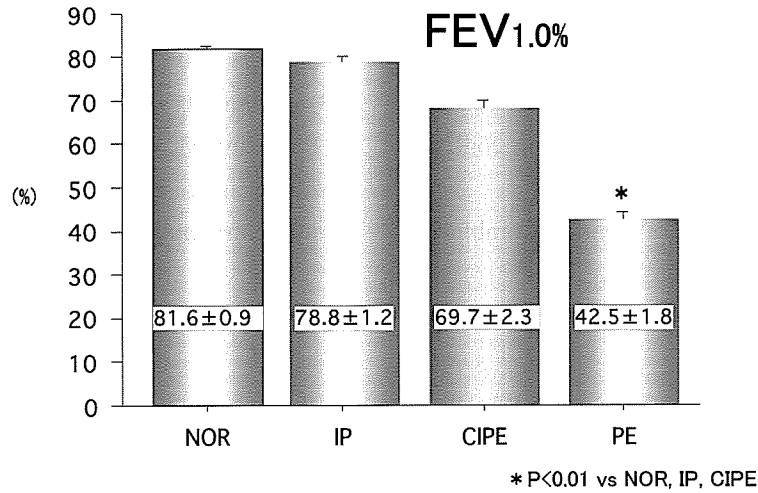


Figure 4 FEV1.0%

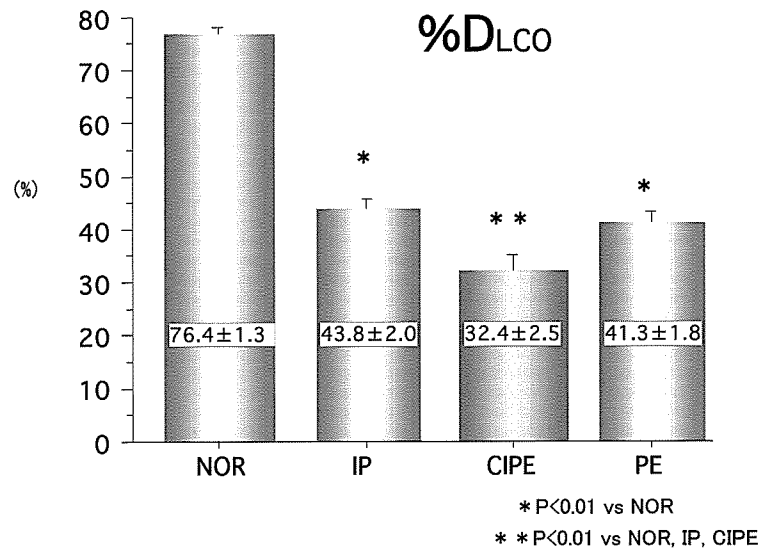


Figure 5 %Dlco

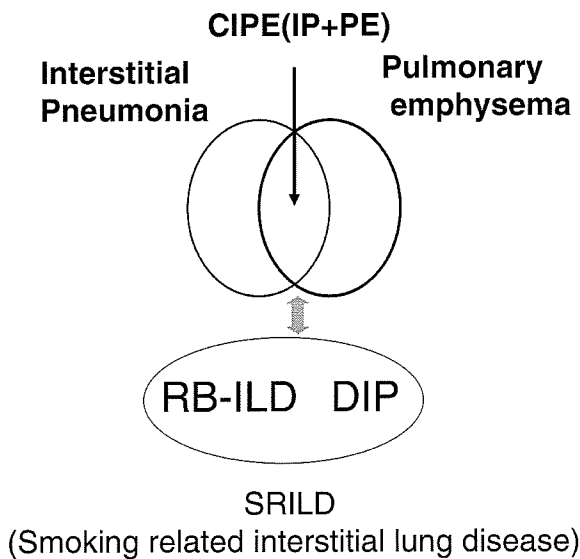


Figure 6 SRILD and CIPE

血圧も合併し病状を悪化させてしまうこともありえると考えられる。また、本邦には肺気腫を含む COPD 患者が潜在的な患者まで含めると 500 万人以上いると言われ、この中には、CIPE 患者も含まれている可能性もあり調査が必要と考えられる。こうすることで症候群として対処すべきか新たな疾患概念として考えていくか議論していく上で CIPE 患者の実態、病態を明らかにすることは重要である (Figure 6)。病因論的には喫煙が関連していることは疑いのないことであるが、肺気腫と間質性肺炎という呼吸機能的には相反する病態が併存するという点で CIPE を構成する 2 つの疾患の発症機序を明らかにするという意味でも分子病理学的手法も含めた研究が予防と新たな治療法の開発につながっていくものと期待される。

参考文献

- 1) Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R
Smoking-related interstitial lung diseases : a concise
review. Eur Respir J 17 : 122-132, 2001
- 2) Cottin V, Hunes H, Brillet P-Y, et al. Combined
pulmonary fibrosis and emphysema Eur Respir J 26 :
586-593, 2005
- 3) Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, Fasano L,
Schiavina M, Fabbri M The presence of emphysema
further impaires physiologic function in patients with
idiopathic pulmonary fibrosis.

我が国における肺移植の現状

—日本肺および心肺移植研究会登録報告より—

岡田 克典 松村 輔二 近藤 丘*

肺移植は、1983年にトロント大学で世界初の長期生存例となった症例の手術が行われて以来、今日では終末期肺疾患に対する有効な治療法として確立しており、これまで約2万例の手術が行われている。我が国においても、初の生体肺葉移植および脳死肺移植が、それぞれ1998年10月、2000年3月に行われた。2005年12月末までの脳死肺移植実施数は24例、生体肺葉移植実施数は49例であり、それぞれ18例、41例が生存中である。我が国における肺移植の特徴の一つは、脳死下臓器提供数が欧米に比べ著しく少ないことを反映して、脳死肺移植よりも生体肺葉移植が症例数の上で先行している点である。また、脳死肺移植、生体肺葉移植を問わず、適応疾患の分布は国際登録のものとは大きく異なり、原発性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、肺リンパ脈管筋腫症が主要な適応疾患となっている。術後成績は、生体肺葉移植の5年生存率が82.9%、脳死両側肺移植の4年生存率が76.9%、脳死片肺移植の5年生存率が66.3%と、いずれも国際的な生存率を上回っているが、症例数が少ないこと、観察期間がまだ短いことを勘案する必要がある。脳死肺移植は、2006年4月から他の脳死臓器移植とともに健康保険が適用となった。今後の症例数の増加が期待される。

The Status of Japanese Lung Transplantation

Yoshinori Okada, Yuji Matsumura, and Takashi Kondo

Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

To clarify the status of clinical lung transplantation in Japan, the present report summarized the practice of Japanese lung transplantation on the basis of the Registry Report of The Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. The data of cadaveric lung transplantation and living-donor lobar transplantation performed by the end of 2005 were analyzed with respect to the number of transplants, recipient survival rates, recipient functional status, and cause of death after transplantation. Twenty four (11 single and 13 bilateral) cadaveric lung transplantation and 49 living-donor lobar transplantation were performed by the end of 2005. Five-year survival rates of cadaveric single lung transplantation and living-donor lobar transplantation were 66.3% and 82.9%, respectively. Four-year survival rate of cadaveric bilateral lung transplantation was 76.9%. The functional status of more than 80% of recipients was restored to Hugh-Jones I or II after transplantation. Pneumonia and sepsis accounted for 40% of cause of death after lung transplantation. The results of Japanese clinical lung transplantation were so far satisfactory although the small number of cases and a short observation time should be considered.

はじめに

我が国における臓器移植は、脳死をめぐる問題から欧米先進国に大きな遅れをとったが、1997年10月に臓器移植法が施行され、脳死臓器移植が法的に可能となった。1998年4月に、脳死肺移植実施施設として、東北大学加齢医学研究所附属病院（現東北大学病院）、京都大学胸部疾患研究所附属病院（現京都大学医学部附属病院）、大阪大学医学部附属病院、岡山大学医学部・歯学部附属病院の4施設が選定され、同年8月より肺移植登録が開始された。2005年7月からは、新たに獨協医科大学病院、千葉大学医学部附属病院、福岡大学病院、長崎大学医学部附属病院が脳死肺移植施設として選定され、我が国における肺移植施設は合計8施設となった。我が国における初の生体肺葉移植および脳死肺移植は、それぞれ1998年10月、2000年3月に行われた。2005年12月末までの脳死肺移植実施数は24例、生体肺葉移植実施数は49例である。本稿では、我が国の肺移植の現状を、肺・心肺移植研究会による肺移植登録報告¹⁾をもとに述べる。

我が国における肺移植の現状

日本臓器移植ネットワークへの肺移植希望者の新規登録数の年次推移を図1に示した。1998年の登録開始以降、登録数は増加傾向にあり、ここ数年は40例前後の肺移植希望者が新たに登録されている。肺移植症例数は、生体移植、脳死移植を合わせて、ここ数年十数例/年で推移している（図2）。表1に、各施設の肺移

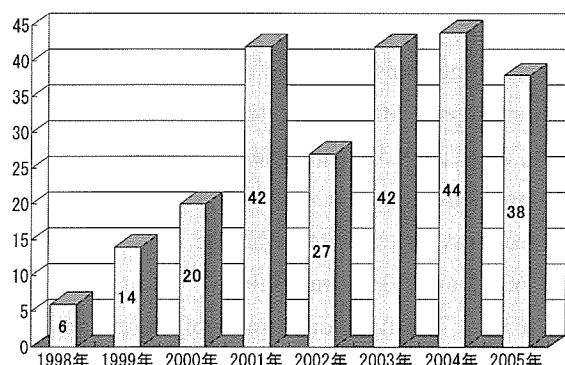


図1 肺移植新規登録患者数の年次推移

東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

表1 我が国における施設別肺移植施行例数我が国における施設別肺移植施行例数

(2005年12月現在)

施設	脳死肺移植	生体肺移植	計
東北大学	8	3	11
京都大学	4	3	7
大阪大学	6	6	12
岡山大学	6	37	43
計	24	49	73

植実施例数を示した。

肺移植の適応となった原疾患の移植術式別の分布を、図3に示した。原発性肺高血圧症では、片肺移植後の移植肺への急激な血流再開に伴う肺水腫の危険性を考慮して、また気管支拡張症/びまん性汎細気管支炎ではレシピエント肺の感染病巣遺残を避ける目的で、両側肺移植が選択されている。国際登録では、肺気腫、特発性肺線維症、嚢胞性肺線維症が3大適応疾患であるが、我が国においては、原発性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、肺リンパ管筋腫症が適応疾患の多くを占めている。

我が国におけるレシピエントの術式別生存率を図4に示した。生体肺葉移植症例の5年生存率は82.9%、脳死両側肺移植症例の4年生存率は76.9%と良好である。脳死片肺移植の5年生存率は66.3%とやや劣るが、国際登録の生存率を上回っている。術後のレシピエントの活動性の状況を、慢性呼吸器疾患患者の呼吸困難の程度を表す指標であるHugh-Jones (H-J) 分類に基づいて評価すると、脳死肺移植、生体肺葉移植ともにH-J IまたはIIまで回復している症例が全体の80%以上を占めている（図5）。

脳死肺移植または生体肺葉移植を受けた73例中14例が死亡している。死因は図6に示した如く様々であるが、肺炎と敗血症を含めた感染症による死亡が脳死、生体移植ともそれぞれの40%を占めており、最も頻度の高い死因となっている。

むすび

これまでの我が国における肺移植の成績は、症例数は少ないものの、生存率、活動性の状況ともに国際

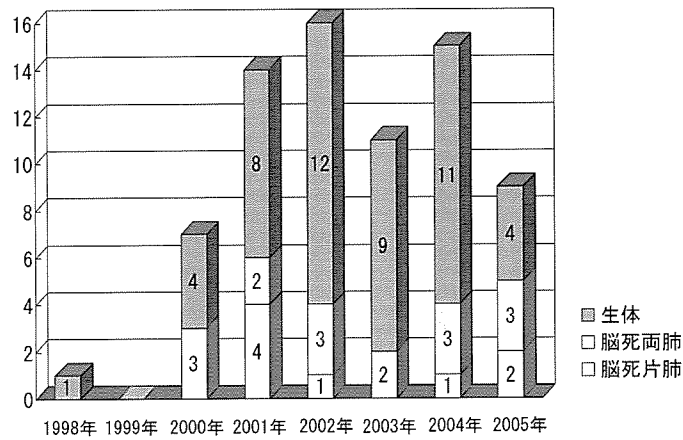


図2 肺移植症例数の年次推移

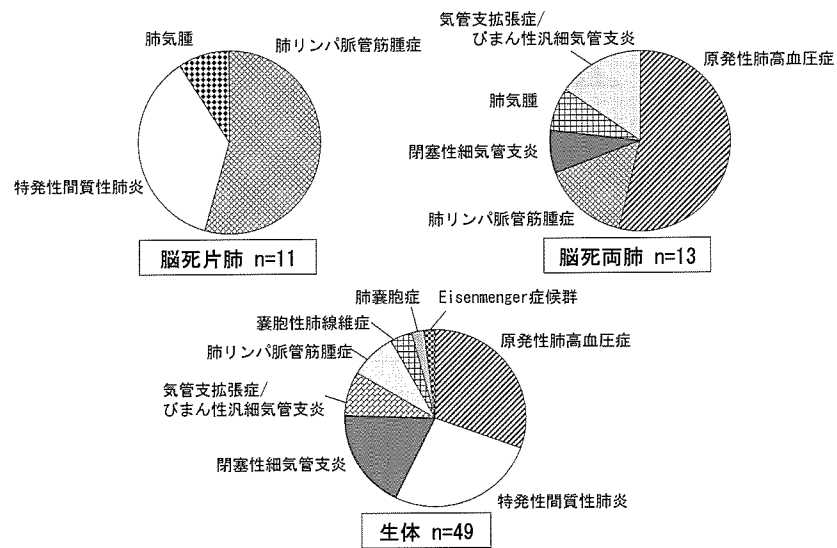


図3 術式別肺移植適応疾患

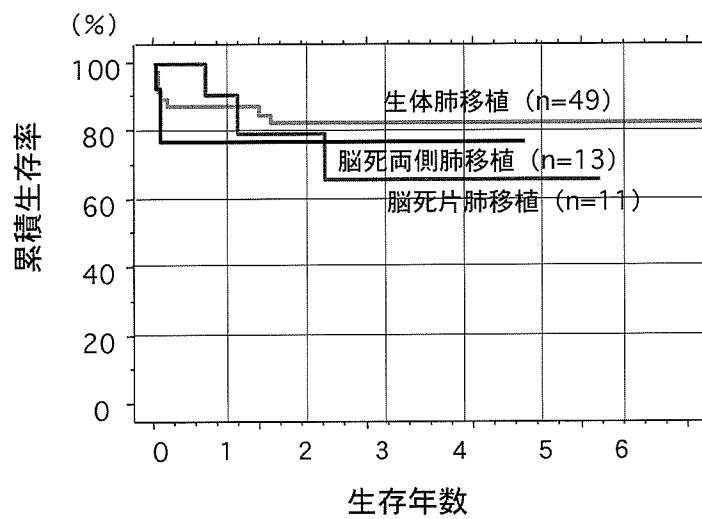


図4 術式別レシピエント生存率

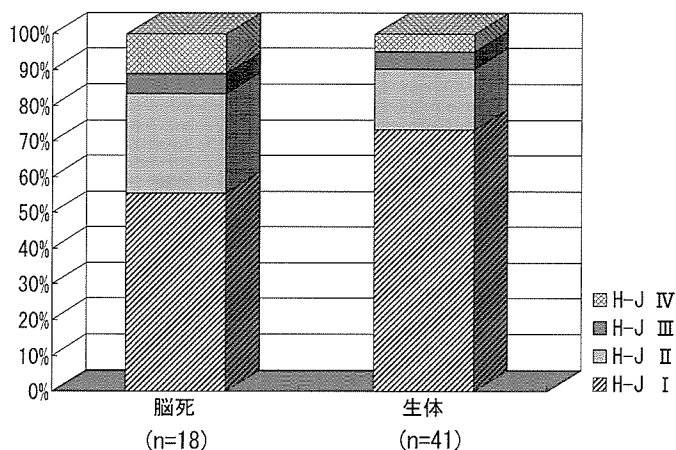


図5 レシピエントの活動性の状況. H-J: Hugh-Jones

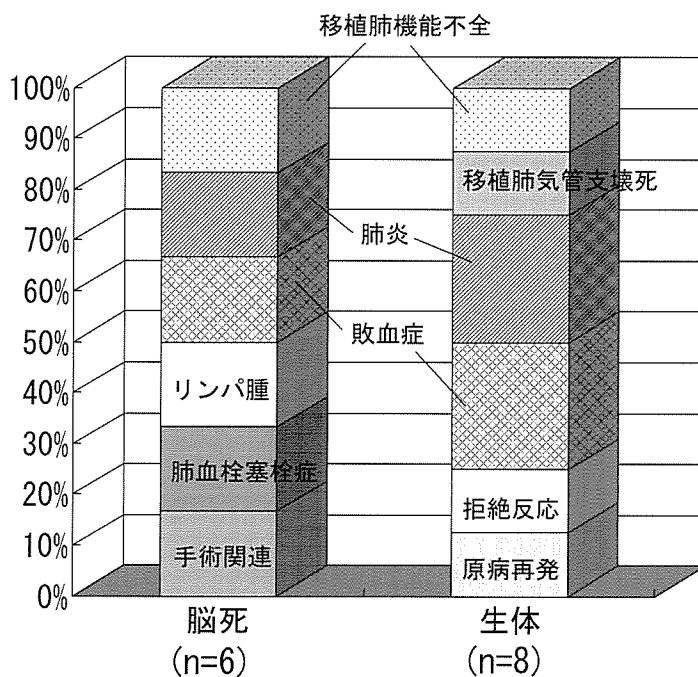


図6 レシピエントの死因

データと比較し遜色のないものであるといえる。2005年7月から脳死肺移植実施施設が4施設から8施設へ拡大された。また、2006年4月からは、脳死肺移植が他の脳死移植とともに健康保険適用となった。今後の症例数の増加を期待したい。

文 献

- 1) 肺および心肺移植研究会. 本邦肺移植登録報告 (2006). 移植 41: 456-458, 2006

特発性肺線維症におけるセレノプロテイン P (SEPP) の意義

大島 謙吾¹ 本間 好² 棟方 充^{1*}

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF) の病因は不明だが、筋線維芽細胞ならびに生体内酸化還元系障害に注目が集まっている。セレノプロテインはセレノシステイン残基を有する蛋白であり、生体内酸化還元反応に重要な役割を果たしている。中でも、セレノプロテイン P (SEPP) は特有の構造と強い抗酸化能を持つ蛋白である。本研究では IPF 患者肺由来の初代培養細胞および IPF 患者生検肺組織標本を用いて SEPP の発現解析を行った。IPF 患者由来線維芽細胞では正常肺線維芽細胞に比し SEPP ならびに α SMA の mRNA 及び蛋白の有意な発現増強が認められた。更に、正常肺線維芽細胞ならびに A549 細胞を TGF- β で刺激すると SEPP と α SMA が時間依存性に誘導された。IPF 患者肺の免疫組織化学染色でも、線維芽細胞と II 型肺胞上皮細胞で SEPP ならびに α SMA の強発現が観察された。これらの結果から、SEPP は線維芽細胞ならびに II 型上皮細胞の筋線維芽細胞への形質転換と共に発現し、IPF の病態に重要な関与をしていると推測された。

The Role of Selenoprotein-P in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

Kengo Oshima¹, Yoshimi Homma², and Mitsuru Munakata¹

¹Department of Pulmonary Medicine and ²Biomolecular Science, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan

Although the etiology of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is still unknown, significant contribution of myofibroblasts and redox system have been speculated. Selenoprotein-P (SEPP) is a family member of selenoproteins with strong antioxidant capacity. In this study, we examined the expression of SEPP in both lung tissue and fibroblast cell line established from the lungs of IPF patients. The lung fibroblasts from IPF lung strongly expressed SEPP and α SMA both in m-RNA and protein levels. Normal lung fibroblast (TIG-7) and A547 cells were demonstrated to have capacity to express these two molecules when stimulated with TGF- β . In addition, immunohistochemical staining revealed strong expression of these two molecules in fibroblasts and alveolar type II cells in the lung tissue obtained from IPF patients. These results suggest that SEPP is expressed in the fibroblasts and alveolar type II cells during phenotypic transition to myofibroblasts and may have significant roles in the pathophysiology of IPF.