

時期	登録時		登録後1年目		登録後2年目	
	293例		59例		13例	
低酸素血症	例数	%	例数	%	例数	%
あり	131	44.7%	28	47.5%	5	38.5%
なし	117	39.9%	23	39.0%	3	23.1%
(未入力)	45	15.4%	8	13.6%	5	38.5%

図 12 労作時低酸素血症 (6 分間歩行時の SpO<sub>2</sub>: 90% 未満) の経時変化

調査項目	時期	登録時			登録後1年目		登録後2年目	
		293例			59例		13例	
		例数	%		例数	%	例数	%
肺膜直下肺底部の陰影分布	あり	249	85.0%	改善	10	16.9%	1	7.7%
	なし	18	6.1%	悪化	16	27.1%	0	0.0%
	(未入力)	26	8.9%	不変	30	50.8%	10	76.9%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%
蜂巣肺	あり	146	49.8%	改善	1	1.7%	0	0.0%
	なし	121	41.3%	悪化	10	16.9%	0	0.0%
	(未入力)	26	8.9%	不変	44	74.6%	10	76.9%
				(未入力)	4	6.8%	3	23.1%
牽引性気管支・細気管支拡張	あり	196	66.9%	改善	3	5.1%	1	7.7%
	なし	70	23.9%	悪化	11	18.6%	0	0.0%
	(未入力)	27	9.2%	不変	42	71.2%	10	76.9%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%
すりガラス陰影	あり	226	77.1%	改善	13	22.0%	0	0.0%
	なし	41	14.0%	悪化	11	18.6%	0	0.0%
	(未入力)	26	8.9%	不変	32	54.2%	11	84.6%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%
浸潤影(コンソリデーション)	あり	80	27.3%	改善	13	22.0%	1	7.7%
	なし	185	63.1%	悪化	8	13.6%	0	0.0%
	(未入力)	28	9.6%	不変	35	59.3%	10	76.9%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%

図 13 HRCT 画像所見経時変化

時期	登録時		登録後1年目		登録後2年目	
	293例		59例		13例	
重症度	例数	%	例数	%	例数	%
I 度	110	37.5%	19	32.2%	6	10.2%
II 度	43	14.7%	11	18.6%	0	0.0%
III 度	66	22.5%	8	13.6%	3	5.1%
IV 度	35	11.9%	18	30.5%	2	3.4%
(未入力)	39	13.3%	3	5.1%	2	3.4%

図 14 重症度の経時変化

# 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の外科手術に関する実態調査

宮本 篤 宇留賀公紀 高谷 久史 榎本 崇宏  
諸川 納早 岸 一馬 吉村 邦彦\*

特発性間質性肺炎 (IIP: idiopathic interstitial pneumonia) に合併する肺癌の術後には IIP の急性増悪をきたす危険性が高く、一度発症するとほぼ致命的とされる。その予防対策の実態を検証した。日本呼吸器外科学会と日本呼吸器学会の認定施設、総計 701 施設に、IIP 合併肺癌の手術例数、急性増悪をきたした症例数、死亡数、周術期に実施している急性増悪予防的投薬、術中管理についてアンケート調査した。220 施設 (31.3%) から有効回答を得た。IIP 合併肺癌の手術は年間 744 例実施され、うち 62 例 (8.3%) で術後に急性増悪し、26 例 (41.9%) が死亡した。予防投薬は 128 施設 (58.1%) で実施され、内訳はステロイド 97 施設 (75.7%)、マクロライド 38 施設 (29.7%)、sivelestat sodium 29 施設 (22.7%)、その他 22 施設 (17.2%) であった。IIP に対応した術中管理が 204 施設 (92.7%) で実施され、内訳は手術時間短縮 178 施設 (87.3%)、術中 PaO<sub>2</sub> 調節 148 施設 (72.5%)、術中一回換気量調節 74 施設 (36.3%) であった。予防投薬の有無による施設間比較では、IIP の術後急性増悪の発症率、死亡率がそれぞれ 7.8%, 48.4%; 9.6 %, 32.2% であった。今後予防策の是非およびその基準の検討が急務である。

## Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung resection: the prophylactic therapy in Japan

Miyamoto A, Uruga H, Takaya H, Enomoto T, Morokawa N, Kishi K, and Yoshimura K

*Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital*

Acute exacerbation (AE) of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is a nearly fatal condition which manifests progressive dyspnea and causes deteriorated lung function within a few weeks. The risk of AE is especially high following lung resection. We investigated the prophylactic therapy against AE following lung surgery in Japan. We sent the mail of questionnaire to the total of 701 institutions concerning the prophylactic therapy immediately before and after the lung surgery, and the specific remarks about anesthesia. Some prophylactic medication was applied in 128 departments (prophylactic group: P group). In contrast, no prophylactic therapy was utilized in the remaining 92 departments (non-prophylactic group: N group). Within the P group, corticosteroid (75.5%), macrolide (75.7%), or sivelestat sodium (22.7%) were administered mainly as the prophylactic therapy. Seven hundred and forty-four operations were performed against the lung cancer associated with IIP in a year. In the P group, the prevalence of AE following surgery was 7.8%, and the mortality rate was 48.4%, respectively. In the N group, the prevalence was 9.6%, and the mortality rate was 32.2%, respectively. In 204 departments (92.7%), certain specific setting for ventilator or surgery was applied. For example, the operation and/or anesthetic time was kept as short as possible. In addition, the tidal volume and/or FiO<sub>2</sub> were set at the lowest level which could maintain PaO<sub>2</sub> around 100 torr during anesthesia. Thus, it is necessary to discuss about the feasibility of such prophylactic therapy, and its standard guideline should be established.

## はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) には高率に原発性肺癌が合併するが、その外科手術後に IIP の急性増悪が発症することは周知の事実である<sup>1,2)</sup>。その発症率は 15-29% と高率で、発症すると致死率 90% 以上と報告されており、極めて予後不良である<sup>1,2)</sup>。

術後急性増悪の発症には手術時間、片肺換気での肺伸展ストレス、周手術期の高濃度酸素暴露などが危険因子となるといわれている。また、発症を予防する為にステロイド、マクロライド、N-アセチルシステイン、シベレスタットナトリウム<sup>3)</sup>などの薬物療法が試みられているが、その有用性について統一した見解はなく、施設毎に治療されているのが現状と考えられる。

IIP 合併肺癌症例に対する外科手術における予防投薬や周手術管理の詳細についてその実態を明らかにする。

## 方 法

日本呼吸器外科学会および日本呼吸器学会認定合計 701 施設を対象に郵送によりアンケート調査を実施した。そのアンケート調査の詳細は；

- 1) IIP 合併原発性肺癌の年間手術症例
- 2) 数過去 5 年間の術後急性増悪症例数
- 3) 術後急性増悪例のうちの死亡数
- 4) 周手術期における予防投薬の有無、および薬名、投与量、投与経路、投与期間
- 5) 術中麻酔管理の注意点

であった。

## 結 果

701 施設中 220 施設 (内科 36 施設、外科 184 施設、回答率 31.3%) より回答を得た。年間 744 例の IIP 合併原発性肺癌に対する手術が行われ、うち 62 例に急性増悪が発症し、そのうち 26 例が死亡した。年間の急性増悪率は 8.3%、急性増悪発症例のうちの死亡率は

Table 周手術期予防投薬の有無による術後急性増悪の発症率と死亡率

	実施している	実施していない
施設数	128 (58.1%)	92 (41.9%)
年間手術症例数	496	245
年間術後急性増悪発症数	39 (7.8%)	24 (9.6%)
術後急性増悪死亡数	19 (48.4%)	8 (32.2%)

(数値は概算値)

41.9% であった。

201 施設中 128 施設 (58.1%) で何らかの予防投薬が行われ、92 施設 (41.9%) では実施されていなかった。予防投薬実施施設では年間手術症例数 496 例で急性増悪発症数は 39 例、死亡例は 19 例であった。すなわち急性増悪発症率は 7.8%、死亡率は 48.4% であった。一方、予防投薬非実施施設では年間手術症例数 245 例、急性増悪発症数は 24 例、死亡例は 8 例であり、急性増悪発症率は 9.6%、死亡率は 32.2% であった (Table)。

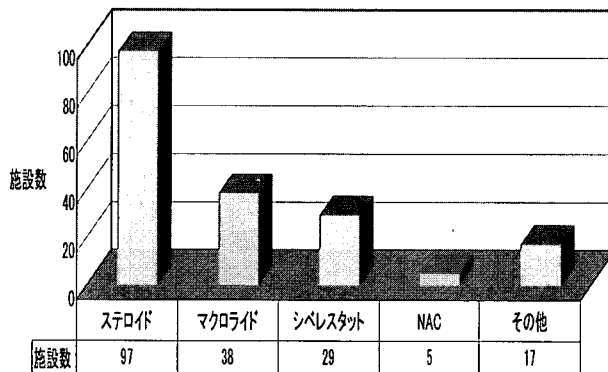
予防投薬の内訳は、ステロイド 97 施設、マクロライド 38 施設、シベレスタットナトリウム 29 施設、N-アセチルシステイン 5 施設、その他 17 施設 (ただし複数回答) であった (Figure 1)。併用に関しては、ステロイド+シベレスタットナトリウム 9 施設、ステロイド+マクロライド 5 施設、ステロイド+マクロライド 8 施設、シベレスタットナトリウム+ステロイド+マクロライド 3 施設であった。

ステロイドの内訳はソル・メドロール 82 施設、ハイドロコチソン 4 施設、サクシゾン 4 施設、プレドニゾン 3 施設、ソル・コーテフ 3 施設、デカドロン 1 施設であった (Figure 2)。最も使用頻度の高かったソル・メドロールの平均的な使用方法は、投与期間が術当日から手術 2-3 日後まで、投与量、投与経路は 1 日 125~1,000 mg を点滴静注で使用されていた。

マクロライドの内訳は、クラリスロマイシン 28 施設、エリスロマイシン 10 施設であった。それぞれの平均的な使用方法は、クラリスロマイシンでは術前 2-7 日から術後 1-56 日まで、投与量は 200-400 mg/日であった。エリスロマイシンでは術前 7 日前から術後 7-28 日まで、投与量、投与方法は経口 300-800 mg/日で

虎の門病院呼吸器センター内科

\*びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



(複数回答)

Figure 1 術後予防投薬を実施している施設の薬剤の内訳。ステロイドが最も多く、マクロライドが次に続く。

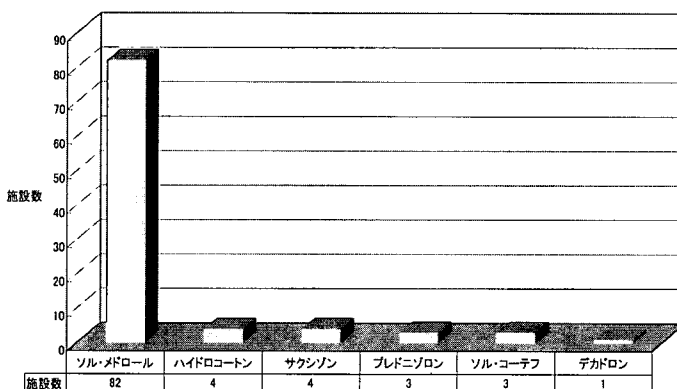


Figure 2 術後急性増悪予防投与としてステロイドを試用する施設の内訳。ソル・メドロールが最も多い。

あった。

シベスタットナトリウムの平均的な使用方法は、術当日から術後5日まで、100-300 mg/日であった。N-アセチルシステインでは、術前7日前から術後7日まで、吸入により704.8 mg (2V相当)/日であった。

その他の薬剤の内訳はウリナスタチン11施設、酢酸トコフェノール2施設、メシル酸ナファモスタット、塩酸プロムヘキシシ、カルボシステイン、バルサルタンがそれぞれ1施設ずつであった。

術中管理の注意点の詳細と、各項目を実施していると回答した施設数は、それぞれ

- a) 手術時間をできる限り短時間で行う：158施設 (71.8%)
- b) 術中酸素濃度を PaO<sub>2</sub> 100 torr 前後を目指して調節する：139施設 (63.2%)
- c) tidal volumeをできる限り抑える：63施設 (28.6%)
- d) 術中の投薬内容を工夫する：8施設 (3.6%) であった。d)の詳細は静脈麻酔のみで手術を行うとす

るものであった。

また、特に何も行っていないとする施設は15施設 (6.8%)のみであった。その他の留意点として、具体的に分離換気時間を短くする、あるいは分離換気を行わない、切除部位以外をなるべく触らない、リンパ節郭清の省略など縮小手術に努める、気道内圧を上げすぎないなどが挙げられた。

## 考 察

IIPの術後急性増悪は一度発症すると急速に呼吸不全および呼吸困難が増強し、治療に抵抗性で予後不良である。その主な誘因は呼吸器感染症、ステロイド減量などと報告されているが、吉村<sup>ら</sup>は初めて外科手術が誘因となることを指摘した。その原因として手術侵襲、麻酔中の高濃度酸素暴露などが想定されている。

臨床的にIIP合併原発性肺癌の術後急性増悪の予防投薬に関してまとまった報告は少ない。矢野<sup>ら</sup>は

IIP 合併肺癌の外科治療成績についてその概要，急性増悪の定義，詳細な症例の経過が記載された 5 篇<sup>5-9)</sup>を対象として，急性増悪の危険因子，治療結果について解析した。この報告によると，増悪群 12 例，非増悪群 38 例の比較において，喫煙指数，肺機能，術前 PaO<sub>2</sub>，LDH，病期，手術での切除範囲，術中 PaO<sub>2</sub>，予防的ステロイドの有無が検討された。統計学的に有意であったのは術中 PaO<sub>2</sub> であり，非増悪群で有意に低値であった。また，予防的ステロイドが投与された 7 例では全例増悪しなかったが，増悪例には予防的ステロイドが投与された例はなかったと指摘された。限られた症例での報告であるが，術中 PaO<sub>2</sub> を 120 torr 前後の低値に保つことが，術後急性増悪の予防になる可能性と，予防的ステロイド投与が有効である可能性を指摘している。

ステロイドの予防的投与の適否に関して，青山ら<sup>10)</sup>は IIP 合併肺癌例を対象に，術前ステロイド投与の有無により無作為割り付け，前向き研究を行った。中間解析でステロイド投与群が高率かつ有意に急性増悪を惹起するとの結論を得て，研究が中途中止となった。また，矢野ら<sup>11)</sup>は術直前ステロイド（メチルプレドニゾロン 125 mg，点滴静注）を投与し，術後早期に抗炎症効果を期待できるが負の作用は明らかではないと報告した。このようにステロイド投与の適否は議論のあるところであり，明らかな結論には至っていない。

また，当院の成績<sup>12)</sup>では全例で急性増悪の予防投与を行っていないが，術中 PaO<sub>2</sub> 100 torr 前後になるように FiO<sub>2</sub> および tidal volume を調節している。当院における外科手術と術後急性増悪に関する臨床的検討では，間質性肺炎が合併する外科手術 67 例中急性増悪は 2 例に発症（5.3%）した。いずれも特発性肺線維症（IPF）症例で，その他の IIP では認められなかった。肺癌手術のため葉切除された 1 例と，間質性肺炎診断目的の外科的肺生検例 1 例であった。肺癌手術例では FiO<sub>2</sub> 1.0 あるいは FiO<sub>2</sub>>0.6 での換気時間（それぞれ 240 min，45 min）がその他の例（それぞれ 105 min，26 min）と比較して長い傾向にあった。また，外科的肺生検例では手術時間，麻酔時間（それぞれ 170 min，210 min）がその他の症例（それぞれ 94 min，132 min）より長かった。これらの因子は術後急性増悪発症のリスクになる可能性が示唆された。

最後に，今回のアンケート調査ではいくつかの事実

が明らかになった。

### 1) 術後急性増悪の予防投与について

全国の施設で最も多く試みられているのがステロイドであった。しかし，その有効性については不明な点が多い。実際に 41.9% の施設ではステロイドを含めた予防投薬が全く実施されていない。予防投薬の有無により施設間に急性増悪の発症率，発症した場合に死亡率には大きな差はないようにみえるが，アンケート調査という性格上概算値であるので正確に比較推定することはできない。シベレスタットナトリウムなど，論理上急性増悪を予防しうる薬剤があるが，科学的な証明はいまだ得られていない。

### 2) 手術中の管理について

手術中の人工呼吸器，酸素投与に関して，何も行っていないとする施設は 15 施設 6.8% にとどまった。全身麻酔が急性増悪を惹起しうる侵襲であると広く認識されているものと考えられた。

## まとめ

術後急性増悪は間質性肺炎合併外科手術におけるきわめて重要な問題点であると，全国的に認識されていることが明らかになった。しかし，いずれの治療においてもエビデンスはなく，経験的治療の範囲を出ない。エビデンスの確立に向けて全国レベルでの前向き研究が必要と考えられる。

## 参考文献

- 1) 吉村邦彦，谷龍王，中森祥隆ら：特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討および考察。日胸疾会誌 1984；22：1012-1020
- 2) 埴淵昌毅，山口俊彦，岡田達也ら：特発性間質性肺炎（IIP）合併肺癌に対する肺癌治療後 IIP 急性増悪症例の臨床的検討。肺癌 2001；41：281-286
- 3) 妹川四朗，佐野武尚，戸館亮人ら：シベレスタット及びステロイド剤の併用で改善した間質性肺炎による急性呼吸不全の 2 例。日呼吸会誌 2006；44：27-33
- 4) 矢野篤次郎，古賀聡，二宮繁生ら：間質性肺炎を合併した肺癌手術療法に関する自験例を含めた文献的検討。胸部外科 2002；55：131-133
- 5) 谷村繁雄，友安浩，伴場次郎ら：特発性間質性

- 肺炎に合併した肺癌に対する手術の検討。日胸  
1992; 51: 208-213
- 6) 中川勝裕, 安光勉, 古武彌宏ら: 特発性間質性肺炎を伴った肺癌手術症例の検討。日胸外会誌  
1994; 42: 1993-1939
- 7) 小西晃生, 菊池恵子, 浅原広澄: 間質性肺炎を合併した肺癌手術症例の検討。日臨麻会誌 1994;  
14: 617-623
- 8) 山岡憲夫, 内山貴堯, 田川努ら: 特発性間質性肺炎を合併した肺癌切除例の検討。日呼外会誌  
1999; 13: 15-21
- 9) 土田正則, 大和靖, 相馬孝博ら: 間質性肺炎を合併した肺癌手術例の周手術期に関する検討。  
1999; 39: 987-994
- 10) 青山克彦, 金沢実, 金子公一ら: 肺線維化病変合併肺癌症例の術後急性増悪に対するステロイド予防投薬。臨床呼吸生理 2003; 35: 123-126
- 11) 矢野篤次郎, 古賀聡: 肺切除における術直前ステロイド投与の功罪—術後間質性肺炎の予防に向けて—。日呼外会誌 2003; 17: 16-19
- 12) 坂本晋, 宮本篤, 高谷久史ら: 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。平成18年度びまん性肺疾患調査研究班報告書 2007;  
98-104

# 特発性肺線維症の急性増悪に関する 2 次アンケート 調査の解析結果報告

谷口 博之<sup>1\*\*\*</sup> 海老名雅仁<sup>2\*\*\*</sup> 田口 善夫<sup>3\*\*\*</sup>  
菅 守隆<sup>4\*\*</sup> 井上 義一<sup>5\*\*</sup> 貫和 敏博<sup>2\*</sup>

特発性肺線維症診療の専門家を有する施設で診断された急性増悪症例のアンケート調査により、診断基準試案の妥当性、治療法、予後の検討を行った。80 例中、64 例 (80%) の症例が IPF の診断平均 3.7 年後に急性増悪を発症した。残りの 16 例 (20%) の症例は、急性増悪発症時に IPF の診断がなされた。急性増悪診断試案は、IPF の経過中に、(a) 1 カ月以内の呼吸困難の悪化、(b) HRCT 上、蜂巣肺所見と新たに加わるすりガラス陰影、(c) 同一条件下での PaO<sub>2</sub> 10 mmHg 以上の悪化、(d) 肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺血栓塞栓症、心不全といった他の原因の除外、であるが、(a)、(b)、(c)、(d) の陽性率はそれぞれ 95.0%、83.3%、57.7%、72.3% であった。77 例 (97.4%) がステロイドパルス療法を施行され 55 例 (57.7%) がシクロスポリンを投与された。抗凝固療法、PMX 療法、エラスターゼ阻害薬療法は、それぞれ、14 例 (21.9%)、6 例 (7.7%)、34 例 (42.5%) に施行された。急性増悪後の中間生存期間は 1.31 (0.39-2.24) ヶ月であった。急性増悪時 P/F が 200 以上の症例は 200 未満の症例よりも有意に予後良好であった。極めて予後不良な本病態について更なる検討が必要である。

## A Questionnaire Survey of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>, Masahito Ebina<sup>2</sup>, Yoshio Taguchi<sup>3</sup>, Moritaka Suga<sup>4</sup>,  
Yoshikazu Inoue<sup>5</sup>, and Toshihiro Nukiwa<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Respiratory Medicine and Translational Research Clinic, Tohoku University Hospital

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

<sup>4</sup>Department Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

<sup>5</sup>National Hospital Organization : Kinki-Chyuo Chest Medical Center

To investigate the validity of newly proposed diagnostic criteria, therapies, and prognosis for acute exacerbation of IPF, 80 patients with acute exacerbation in centers having expertise in IPF clinics were studied by using a questionnaire survey. Sixty four patients (80%) experienced acute exacerbation after 3.7±4.2 years from a initial diagnosis of IPF, whereas sixteen patients (20%) presented with acute exacerbation as a first manifestation. The proposed criteria of IPF-AE is as follows; during chronic course of IPF, (a) acute worsening of dyspnea within a month, (b) bibasilar honeycombing with newly developing ground glass attenuation and/or consolidation on HRCT scans, (c) deterioration of PaO<sub>2</sub> more than 10 mmHg under same condition, (d) exclusion of other known causes of exacerbation, such as pulmonary infection, pneumothorax, malignancy, pulmonary thromboembolism, and heart failure. The rates of fulfilling the criteria of (a), (b), (c), and (d) were 95.0%, 83.3%, 57.7%, and 72.3%, respectively. Seventy six cases (97.4%) were treated with steroid pulse therapy, and forty five cases (57.7%) were treated with cyclosporin. Anticoagulant therapy, PMX treatment and sivelestat therapy were performed on 14 cases (21.9%), 6 cases (7.7%), and 34 cases (42.5%), respectively. Prognosis of acute exacerbation was extremely poor with median survival time of 1.31 (0.39-2.24) months. Patients with P/F of more than 200 had better survival than those with P/F less than 200. There is a need for a better understanding of this grave condition.

## はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪<sup>1-3)</sup> は、ひとたび発症すると極めて予後不良である。近年、この病態の概念は国際的にも広まり、IPF 患者の死因として大きな位置を占めることが認識されるようになってきている<sup>4,5)</sup>。この病態の診断基準に関しては、既に平成 15 年度研究報告書に新しい診断基準として改訂試案<sup>6)</sup> が提出され、2004 年に出版された「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」<sup>7)</sup> にも示されているが、未だ試案のままにとどまっている。本邦の診断基準改訂案の妥当性を検証することが重要と考えられる。

今回、特発性肺線維症急性増悪の症例経験が多い 8 施設にアンケート調査を行い、診断基準の妥当性、治療法、予後などについての検討を行った。

## 対象と方法

以前、田口らの報告した「WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告」<sup>8)</sup> では 37 施設中 23 施設から 296 例が集積された。今回は症例数の多い 8 施設の 2000 年 1 月から 2007 年の 12 月までの全症例についてアンケート形式にて、以下のようなさらに踏み込んだ 2 次調査を施行した。

① IPF 急性増悪例の患者背景、② 本邦の急性増悪の診断基準改定案の遵守率 (感染症の除外診断や trigger、また、診断時の BAL や肺機能検査、本邦で重要視されている間質性肺炎マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) の施行頻度についても調査)、③ 急性増悪に対する新規治療 (エラスターゼ阻害薬、抗凝固療法、PMX 療法など) や、非侵襲的陽圧換気法 (NPPV) を含む呼吸管理方法、④ 予後と予後因子、を調査した。

## 結 果

## A 患者背景

症例登録施設は 8 施設 (表 1) であり、登録症例は 80 例 (男性 63 例、女性 17 例) であった。急性増悪の発症年齢は  $69.7 \pm 8.9$  歳 (49 歳-89 歳) であった。急性増悪前に IPF の確定診断がついていた症例は 64 例 (80.0%) であり、そのうち分けは外科的肺生検による IPF/UIP 診断例が 17/80 例 (21.3%)、外科的肺生検を行っていない臨床診断による IPF 診断例が 47/80 例 (58.8%) であった。外科的肺生検もしくは臨床診断による IPF 診断から急性増悪発症までの期間は平均  $3.7 \pm 4.2$  年であった。その一方で、80 例中の 16 例 (20.0%) に関しては IPF としての慢性経過のはっきりしない、いわば初診時 IPF 急性増悪症例であった。喫煙歴に関しては Current smoker 10 例、Ex-smoker 47 例、Never smoker 22 例、不明 1 例であった。喫煙歴を有した 57 例の喫煙指数は  $642 \pm 481$  本/日×年であった。呼吸困難出現から急性増悪の診断までの平均期間は  $8.2 \pm 8.5$  日であった。急性増悪時の  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  (P/F 比) は平均  $178.2 \pm 76.9$  であり、200 以上 300 未満は 30/80 例 (37.5%)、200 未満の重症呼吸不全は 36/80 例 (45.0%) であった。急性増悪の原因として考えられる要因としては肺切除術が 0 例、全身麻酔が 1 例、TBLB が 1 例、BAL が 2 例、ステロイドなどの治療減量が 4 例であった。急性増悪の直前までの IPF に対する維持治療としてはステロイド内服が 23/80 例 (28.8%)、サイクロスポリン A が 10/79 例 (12.7%)、シクロホスファミドが 3/79 例 (3.8%)、アザチオプリンが 4/79 例 (5.1%) であった。また在宅酸素療法は 28/75 例 (37.3%) に導入されていた。

## B IPF 急性増悪の診断基準改定案の陽性率

IPF 急性増悪症例として収集された症例ではあるが、これらの症例が本邦の IPF 急性増悪の診断基準改定案の各項目を満たしているかを集計した。質問表にて「はい/いいえ/不明」のうち「はい」と回答された割合を図 1 に示す。それによると、「一ヶ月以内に呼吸困難の増強がある」76/80 例 (95.0%)、「HRCT 所見で蜂巢肺所見がある」67/76 例 (88.2%)、「HRCT 所見で新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影がある」65/78 例 (83.3%)、「同一条件下で  $\text{PaO}_2$  10 torr 以上の低下がある」45/78 例 (57.7%)、「明らかな肺感染症を除外できる」74.4% (58 例/78 例)、「明らかな気胸を除外でき

<sup>1</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>2</sup> 東北大学病院遺伝子呼吸器内科

<sup>3</sup> 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

<sup>4</sup> 済生会熊本病院呼吸器内科

<sup>5</sup> NHO 近畿中央胸部疾患センター

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 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



表1 症例登録施設

公立陶生病院	呼吸器・アレルギー内科
札幌医科大学医学部附属病院	第三内科
天理よろづ相談所病院	呼吸器内科
国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター
虎ノ門病院	呼吸器科
獨協医科大学	呼吸器・アレルギー内科
浜松医科大学附属病院	第二内科
東北大学病院	遺伝子・呼吸器内科

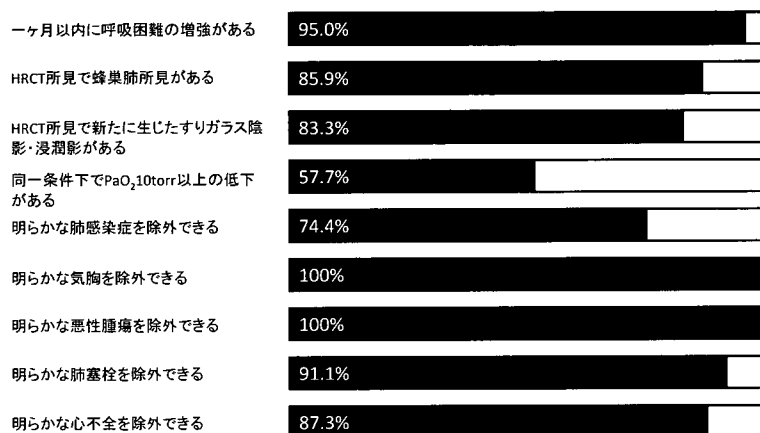


図1 本邦のIPF急性増悪の診断基準改定案 各項目「はい」と回答された割合

表2 急性増悪前と急性増悪時の血清学的検査値データ

	n	急性増悪前	急性増悪時	p value*
KL-6(U/ml)	54	1523±1102	2023±1169	0.0001
SP-A(ng/ml)	17	109.5±54.4	148.0±57.0	0.0113
SP-D(ng/ml)	44	311.9±175.1	500±361	0.0005
CRP(mg/dl)	50	0.94±1.08	13.6±39.1	<0.0001
LDH/上限値(%)	48	120.1±39.8	178.4±63.4	<0.0001

\*Wilcoxon 検定

る」80/80例(100%),「明らかな悪性腫瘍を除外できる」80/80例(100%),「明らかな肺塞栓を除外できる」72/79例(91.1%),「明らかな心不全を除外できる」69/79例(87.3%)という結果であった。

急性増悪の診断時に評価された検査としては胸部レントゲンが75/76例(98.7%),血液ガス検査が73/75例(97.3%)と高頻度に施行されており,次いでHRCTが61/71例(85.9%),胸部単純CTが58/70例(82.9%)であった。その一方でBALは19/80例(23.8%),肺機能検査は10/80例(12.5%)にとどまっていた。施行頻度は症例の重症度によるところよりもむしろ,施設間

でのばらつきに規定されることが大きかった。

近年,本邦で重要視されている間質性肺炎マーカーであるKL-6,SP-D,SP-Aについて,急性増悪時に評価されていた症例はそれぞれ78/80例(97.5%),62/80例(77.5%),23/80例(28.8%)であった。これらのうち急性増悪以前にも評価されていて,急性増悪時と以前のデータの比較が可能であった症例はそれぞれ54/80例(67.5%),44/80例(55.0%),17/80例(21.3%)であった。表2に示すようにいずれのマーカーとも急性増悪時には急性増悪以前に比べて有意な上昇が確認された。また,データ収集可能であったCRPとLDH

(LDH 測定値/LDH 施設内上限値) についても 50/80 例 (62.5%) と 48/80 例 (60.0%) が解析可能であり, 急性増悪前に比較して急性増悪時では有意な上昇が認められた。心不全の指標として用いられる BNP は急性増悪時に 35/80 例 (43.8%) が評価されており, 平均は  $178 \pm 276$  pg/ml であった。BNP が 100 pg/ml 以上の高値を呈する例は 12/80 例 (15.0%) 認められた。D ダイマーは施行されていた 29/80 例 (36.3%) の評価では平均  $6.6 \pm 7.7$   $\mu$ g/ml とやはり高値を示していた。

### C 急性増悪に対する治療

ステロイドパルス治療が 76/78 例 (97.4%), パルス以外のステロイド治療が 66/79 例 (83.5%), サイクロスポリン A が 45/78 例 (57.7%), シクロホスファミドパルスが 11/79 例 (13.9%), シクロホスファミド内服が 2/79 例 (2.5%), 大量ガンマグロブリン療法が 5/77 例 (6.5%), シベレスタットナトリウムが 34/80 例 (42.5%), 抗血小板/抗凝固療法が 14/64 例 (21.9%), ポリミキシン B カラムによるエンドトキシン吸着療法が 6/78 例 (7.7%) に行われていた。

急性増悪に対する人工呼吸管理は非侵襲的陽圧換気 (NPPV) が全体の 28/80 例 (35%), 挿管人工呼吸管理が 13/78 例 (16.7%) に施行されており, これらのいずれかの人工呼吸管理を施行された症例は全体の 33/80 例 (41.3%) であった。NPPV 使用は平均  $13.4 \pm 12.9$  日間, 挿管人工呼吸管理は平均  $9.8 \pm 7.8$  日間であり, いずれかの呼吸管理を要した症例については total の人工呼吸管理は平均  $15.2 \pm 13.4$  日間であった。

### D 予後と予後因子

全例の解析にて, 急性増悪診断より 3ヶ月までの転帰は生存 33/80 例 (41.3%), 死亡 47/80 例 (58.8%) であった。最終の転帰では, IPF の急性増悪にて死亡 42/80 例 (52.5%), IPF の急性増悪をのりきったが, 後の更なる急性増悪にて死亡 8/80 例 (10.0%), IPF の急性増悪をのりきったが, 呼吸不全にて死亡 7/80 例 (8.8%), 肺癌の合併による死亡 1/80 例 (1.3%), その他の疾患による死亡 5/80 例 (6.3%) であった。Kaplan-Meier 法による急性増悪発症時からの生存曲線 (図 2) では全体の MST (median survival time) は 1.31 (0.39-2.24) ヶ月であった。予め IPF 確定診断がなされていて急性増悪をきたした症例と, いわゆる初診時 IPF の急性増悪症例について Logrank 検定にて解析したところ, 生存曲線に差を認めなかった (図 3)。また, 今回の検討ではステロイドや免疫抑制剤治療の有無に

よる予後への影響は認められなかった。急性増悪診断時の P/F 比が 200 以上/未満での 2 群間比較では Logrank 検定による解析にて 200 未満の重症呼吸不全群は有意に予後不良であった (図 4)。

人工呼吸管理を使用した症例の転帰について解析

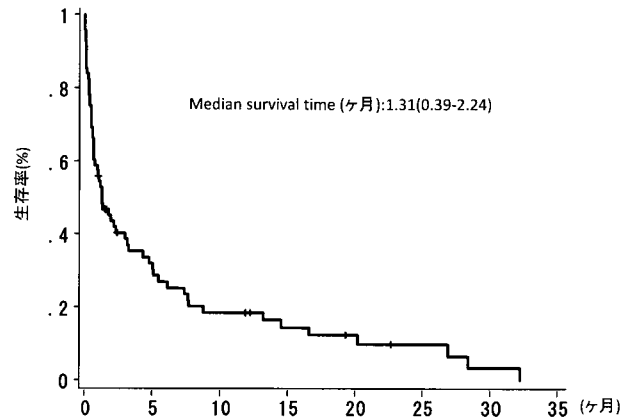


図 2 全症例の急性増悪後からの生存曲線 (n=72)

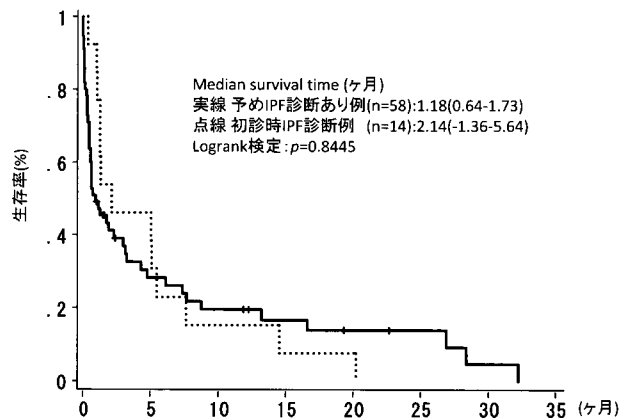


図 3 急性増悪後からの生存曲線 予め IPF 診断例と初診時 IPF 診断例

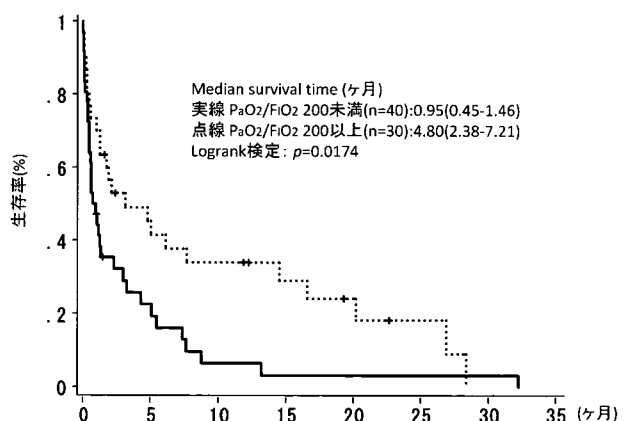


図 4 急性増悪後からの生存曲線 急性増悪時の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200 未満/以上

すると、NPPV使用28例中21例(75.0%)は死亡、7例(25.0%)は急性増悪をのりきり救命し得た。一方、挿管人工呼吸管理を要した症例13例中12例(92.3%)は急性増悪にて死亡し、残りの1例(7.7%)は救命されていた。

## 考 察

本邦を代表する施設にて急性増悪と診断される症例の実態調査から、診断基準改定案の妥当性を評価した。診断基準改定案の各項目別に集計したところ、全9項目の平均では83.1%の陽性率であり、総合的には本邦の診断基準改定案は概ね妥当であろうと考えられた。各項目別の詳細な検討では、ガス交換障害の基準「同一条件下でPaO<sub>2</sub> 10 torr以上の低下がある」が57.7%と最低であった一方、除外診断の項目「気胸を除外できる」「悪性腫瘍を除外できる」は100%満たされており各項目間に差が認められた。PaO<sub>2</sub>の低下については、直前の前値が不明なことが多いため陽性率が低いと思われる。今後、ガス交換基準妥当性についての検討が必要であろう。「HRCT所見で蜂巢肺所見がある」「HRCT所見で新たに生じたすりガラス影・浸潤影がある」を満たす症例はそれぞれ85.9%、83.3%と比較的高値であり、本病態の診断においてHRCTが普及している事実が確認された。気胸と悪性腫瘍以外の除外診断の項目「明らかな肺感染症を除外できる」「明らかな肺塞栓を除外できる」「明らかな心不全を除外できる」の満足度は74.4%、91.1%、87.3%であった。それぞれの除外診断に対してどこまでの精密検査を迫るか、すなわちBALやウイルス感染の評価、肺動脈造影、右心カテーテル検査などの侵襲度の高い検査まで行うのか、IPF急性増悪症例における日常臨床での厳密な除外診断の困難さが影響した結果と思われた。またデータは示していないが、これら感染症、肺塞栓、心不全の除外診断の項目の満足度については各施設間でのばらつきが目立った。

急性増悪前にIPFの診断がなされておらず、それまでの臨床経過がはっきりしない初診時にIPF急性増悪と診断し得る症例をしばしば経験することがある。今回の調査では、このような初診時IPF急性増悪症例は全体の20%を占めていたことが分かった。初診時IPF急性増悪症例の重症度については予めIPFの診断がはっきりしていて、急性増悪を起こした症例に比

して大差の無いものであった。

保険適応となり一般臨床でも間質性肺炎マーカーとして評価されるようになったKL-6、SP-D、SP-Aであるが<sup>9)10)</sup>、IPFの急性増悪におけるそれらの意義についてはまだ十分検討されていない。今回の検討では、KL-6は急性増悪時にほぼ全例(97.5%)に評価されており、間質性肺炎の日常診療において広く普及していることがうかがえた。また、急性増悪前に比し急性増悪時には、これらいずれのマーカーも有意な上昇をしていたが、その機序や臨床的意義についての検討は今後の課題と考えられる。

急性増悪の治療におけるシベレスタットナトリウム、抗血小板/抗凝固療法、エンドトキシン吸着療法などの新規治療戦略については、有効性を示す報告が散見されるが<sup>11-13)</sup>、今回は症例数が不十分なため評価不能であった。元来、この病態に関しての症例集積は安易ではなく、また臨床背景や重症度のばらつきが大きくなるため、新規治療戦略については可能であれば多施設での比較試験により客観的な有用性評価が望まれる。

近年、I型呼吸不全に应用されているNPPV<sup>14)</sup>は今回の検討では約3分の1の症例に使用されていた。NPPV使用症例の救命率は25%であった。一方、本病態に対する挿管人工呼吸管理の成績は厳しいもので、その救命成功率は7.7%であった。今後、このようなデータをもとに挿管人工呼吸管理の適応は慎重に検討すべきであろう。

種々の治療の試みにも関わらず、急性増悪の予後はMST 1.3カ月と極めて予後不良であった。いわゆる初診時IPFの急性増悪症例が、予めIPF確定診断がなされていて急性増悪をきたした症例と予後に差を認めなかったが、急性増悪診断時のP/F比が200以上/未満の比較検討で、200未満の重症呼吸不全群は有意に予後不良であったことから、急性増悪時の急性呼吸不全の重症度が予後に影響を与えることを示している。今後、急性増悪による急性呼吸不全が軽度の時期に早期に診断し治療介入する意義について検討する必要がある。

本邦では診断基準が改定試案にとどまっているIPFの急性増悪であるが、今回の調査をもとに、さらには国際的にも認知されるような診断基準の完成が期待される。また、急性増悪時のガス交換障害の程度や間質性肺炎マーカーなど、有用な予後指標の検討や

的確な呼吸管理法や新規治療戦略の開発が重要と考える。

#### 参考文献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
- 2) Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during the phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 3) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-826.
- 4) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 5) Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-150.
- 6) 谷口博之, 近藤康博. 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 平成 15 年度研究報告書. 2004: 114-119.
- 7) 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編. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京: 南江堂, 2004.
- 8) 田口善夫, 海老名雅仁, 菅 守隆ほか. WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 平成 18 年度研究報告書. 2007: 39-45.
- 9) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-1684.
- 10) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-1114.
- 11) 中村万里, 小倉高志, 宮沢直幹ほか. 高度呼吸不全を呈した特発性肺線維症急性増悪におけるシベレスタットナトリウム使用成績と予後因子の検討. *日本呼吸器学会誌* 2007; 45: 455-459.
- 12) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-1482.
- 13) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45: 1033-1038.
- 14) Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 18-25.

# 特発性間質性肺炎

# 間質性肺炎における抗 SP-D 自己抗体

高橋 弘毅\* 千葉 弘文 林 伸好 大塚 満雄  
工藤 和実 村上 聖司 白鳥 正典

肺サーファクタントは肺胞II型細胞で合成され、主成分である脂質と4つの特異的蛋白質より構成される。肺サーファクタントは、間質性肺炎の病態に深く関与することが、近年の研究で明らかになっている。肺サーファクタント蛋白質 (SP)-D は、SP-A と同様にコレクチンに属する蛋白質であり、肺局所での生体防御に重要な役割を担っている。また SP-D 自体も間質性肺炎の病態に関与しているとの報告がある。

一方、SP-A、SP-D は、KL-6 とともに間質性肺炎の血清マーカーとして一般臨床の場で応用されている。臨床上、これら3つのマーカーの動向が一致しない乖離現象を経験することがある。3つのマーカー蛋白質は、産生細胞、機能、分子量、クリアランスが異なっており、この乖離現象が示す意味を考察することは、間質性肺炎の病態解明にも重要である。皮膚筋炎の亜型である Amyopathic dermatomyositis (ADM) に間質性肺炎が合併した症例において、SP-A、KL-6 は上昇しているが、SP-D は低値という乖離現象が起きることがわかった。我々は、血清 SP-D が上昇しない原因として、抗 SP-D 自己抗体の存在が測定系に干渉しているためという仮説をたてて検討し、患者血清中に自己抗体を確認した。

ADM とそれ以外の膠原病合併間質性肺炎、特発性肺線維症においても自己抗体の陽性率を検討した。ADM 合併例では12例中6例 (50%) で陽性、強皮症合併例でも10例中5例 (50%) で陽性、一方、肺線維症では46例中4例 (9%) が陽性という結果であった。

さらに自己抗体のエピトープの検討では、自己抗体は SP-D の肺コレクチンとしての機能を発現するのに重要な領域である糖鎖認識領域に結合することがわかった。自己抗体が SP-D と結合し、その機能を阻害する可能性があり、間質性肺炎の病態への関与が示唆された。

## Autoantibodies to surfactant protein D in interstitial pneumonia

Hiroki Takahashi, Hirofumi Chiba, Mitsuo Otsuka, Nobuyoshi Hayashi,  
Kazumi Kudoh, Seiji Murakami, and Masanori Shiratori

*Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

Pulmonary surfactant is synthesized by alveolar type II cells and composed of mainly lipids and four specific proteins. It is becoming clear that pulmonary surfactant is related to the pathogenesis of interstitial pneumonia. Surfactant protein (SP)-D is a member of a family of collagenous carbohydrate binding proteins (C-type lectins), termed the collectins. SP-D plays an important role innate immunity against various pulmonary pathogens, and also related to the pathogenesis of interstitial pneumonia by itself.

Serum levels of SP-A, SP-D and KL-6 are utilized as biomarker of interstitial lung disease at clinical field. The dissociation of these biomarkers is often experienced.

We found that serum levels of surfactant protein (SP)-A and KL-6 were high but SP-D was markedly low in patients with amyopathic dermatomyositis (ADM). 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. The presence of anti SP-D antibodies in serum samples from patients with collagen diseases, idiopathic pulmonary fibrosis and normal controls were assessed by ELISA. In total, patients with ADM and SSC, anti SP-D autoantibody levels were significantly higher than those in normal controls.

Furthermore, in the examination about the epitope of the autoantibody, it was demonstrated that the autoantibodies bound to carbohydrate recognition domain (CRD) that is important to possess collectin property. It is possible that autoantibodies to SP-D are related to progression of interstitial pneumonia through the obstruction of the function of SP-D.

## はじめに

皮膚筋炎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 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>。

SP-D は、肺胞 II 型上皮細胞で主に産生され、肺局所での生体防御、炎症反応の調節に重要な役割を持つ C 型レクチン (コレクチン) に属する蛋白質である。欠損マウスを用いた検討では、bleomycin 投与による肺傷害から個体を保護する方向に機能することが報告されており、間質性肺炎の病態においても重要な役割を担っていると考えられる。一方、SP-D は、間質性肺疾患の血清マーカーとしても他の SP-A, KL-6 同様に広く臨床の場で利用されている<sup>4,5)</sup>。

KL-6, SP-A および SP-D の血清値は疾患活動性やその予後を反映する。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。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ある。この乖離は ADM 患者に抗 SP-D 自己抗体が産生され、同自己抗体が血清 SP-D 測定に用いられる測定系 (ELISA) に干渉するためであることがわかった。今回の検討では、ADM 以外の膠原病合併間質性肺炎および肺線維症についても抗 SP-D 自己抗体の陽性率を検討した。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。

## 研究方法

患者と血清；血清検体は、ADM 合併間質性肺炎の中の 9 例以外は、自験症例の保存血清を用いた。皮膚筋炎合併例 25 例 (12 例の ADM 症例を含む)、関節リ

ウマチ合併例 8 例、強皮症合併例 10 例、シェーグレン症候群合併例 5 例、特発性肺線維症 46 例、健常者 100 例の血清を用いた。ADM は、Euwer's criteria に基づいて診断した。

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, 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。5,000 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。5,000 倍希釈 HRP-抗ヒト IgG 抗体もしくは 1,500 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。

統計解析；各疾患群間の抗体価についての多群間解析には Dunnet's test を用いた。

## 研究成果

Ligand blot 法 (Figure 1) による検出では、ADM 合併症例において 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 ADM 合併症例において同様に血清の濃度に依存した抗 SP-D 自己抗体 (IgG, IgM) (Figure 2) の結合が認められた。

膠原病合併間質性肺炎および特発性肺線維症における抗 SP-D 自己抗体の陽性率については、カットオフ値を健常者血清 100 例における抗体価の平均値 + 2SD と定めて検討した。皮膚筋炎合併 25 例は、12 例の ADM 症例と 13 例の Classic DM に分けて検討し、各々の陽性率は 50%, 15% で ADM 症例で高い結果であった。強皮症合併 10 例では、陽性率 50% と ADM 症

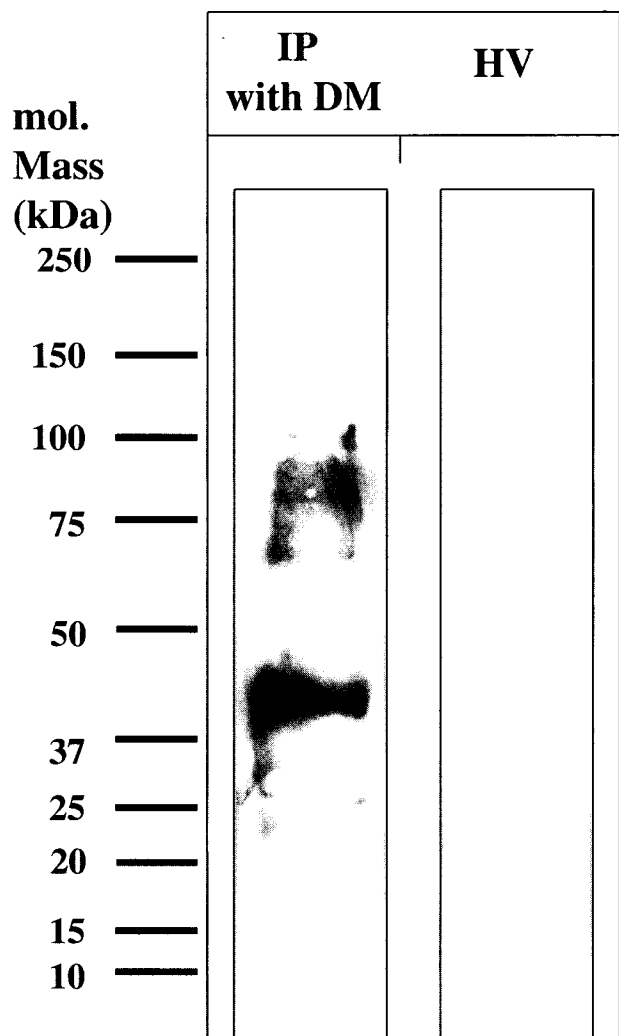


Figure 1 抗 SP-D 自己抗体の検出 (ligand blot 法)

例と同様に高率であった。関節リウマチ合併 8 例およびシェーグレン症候群合併例 5 例では陽性例は存在せず (0%)、特発性肺線維症 46 例では、4 例が陽性 (9%) であった (Figure 3,4)。健常者 100 例と抗体価について多群間比較検定を行ったところ ADM 合併例

と強皮症合併例で有意に高値であった。

抗 SP-D 自己抗体の陽性率が高かった ADM および強皮症症例について陽性例の発症時血清マーカー値 (SP-D, KL-6) を調べた。ADM 症例では陽性者 6 例中 5 例が KL-6 高値, SP-D 低値と乖離していたが、それに反して強皮症陽性例では 5 例中 1 例のみが乖離していた (Figure 5)。

SP-D はコレクチンに特徴的な 4 つのドメインから構成された蛋白である。C 末端には、病原微生物や Toll 様受容体との結合部位であり、SP-D の機能発現に必要な carbohydrate recognition domain (CRD) が存在する。CRD のみを発現した deletion mutant を用いて、ADM 合併例において、自己抗体のエピトープの同定を試みた。ELISA 法で CRD のみの 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 6)。

### 考 察

本研究で、ADM および強皮症合併の間質性肺炎症例に抗 SP-D 自己抗体の存在が確認された。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>5-7)</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

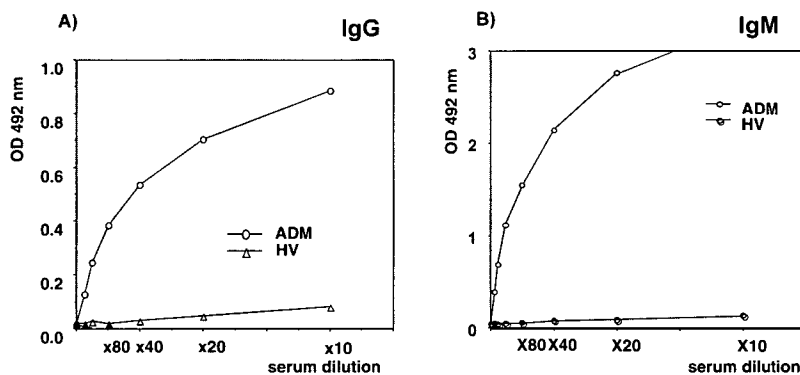


Figure 2 固相化 SP-D と自己抗体の結合 (A) IgG 抗体の結合 (B) IgM 抗体の結合



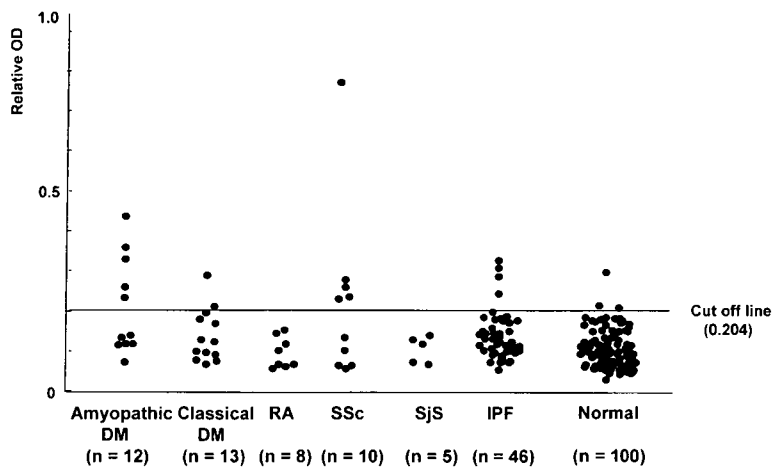


Figure 3 各疾患における抗 SP-D 自己抗体の抗体価

	抗体価 (平均値)	陽性率	Dunnett's test
Amyopathic DM	27.2	6/12 (50%)	p < 0.01
Classic DM	13.9	2/13 (15%)	N/S
RA	9.6	0/8 (0%)	N/S
SSc	22.01	5/10 (50%)	p < 0.01
Sjs	10.54	0/5 (0%)	N/S
IPF	13.9	4/46 (9%)	N/S
Normal	10.9	3/100 (3%)	

Figure 4 各疾患における抗 SP-D 自己抗体陽性頻度

	KL-6 (U/ml)	SP-D (ng/ml)
ADM1*	961	<17.2
ADM2*	639	<17.2
ADM3*	1820	70.5
ADM4*	612	<17.2
ADM5*	1275	<17.2
ADM6	2351	155
SSc1	2361	299
SSc2	702	219
SSc3	5295	358
SSc4	1891	154

Figure 5 抗 SP-D 自己抗体陽性症例の血清マーカー値

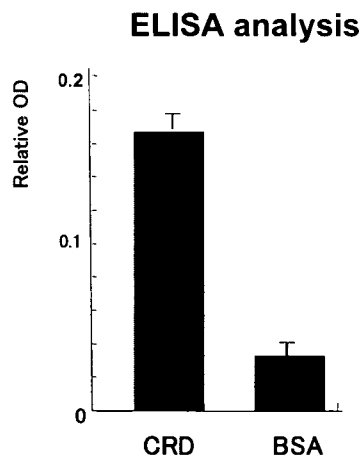
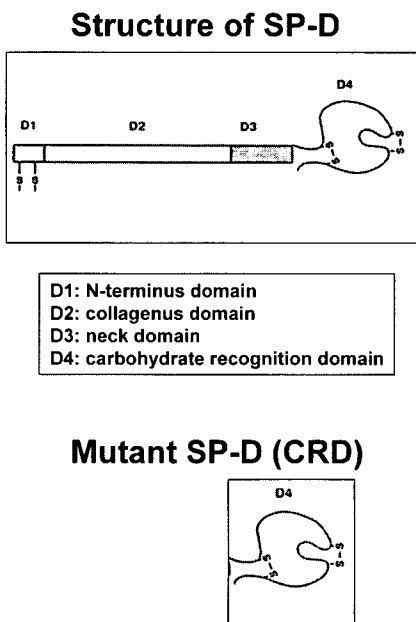


Figure 6 抗 SP-D 自己抗体のエピトープの検討. SP-D と deletion mutant (CRD) の構造を左に示す.

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>9)</sup>。また欠損マウスにブレオマイシンを投与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、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>。今回はデータを示さなかったが、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。

本研究で、ADM 以外に強皮症合併例でも自己抗体が検出された。しかしながら、ADM 合併例のような血清マーカーの乖離が見られなかった。この違いについては、さらに検討が必要であるが、可能性としては、強皮症における自己抗体のエピトープは、ADM のそれとは違い測定系に干渉しないのかも知れない。

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>。これは分子量、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。

## 研究協力施設

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野  
福島県立医科大学医学部呼吸器科  
浜松医科大学第二内科  
長崎大学医学部第二内科

## 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: 1850-54.
- 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.* 2006; 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) : 111-6.

# 難治性・線維性非特異性間質性肺炎 (severe/fatal fibrotic non-specific interstitial pneumonia) の 提唱とその患者群の臨床・病理学的検討

海老名雅仁\*\* 佐藤栄三郎 太田 洋充 玉井ときわ  
廣田 直 久田 修 田澤 立之 貫和 敏博\*

背景と目的：特異性間質性肺炎のなかでも特異性肺線維症 (IPF) の難治性は際立っているものの、線維性非特異性間質性肺炎 (fibrotic non-specific interstitial pneumonia, f-NSIP) のなかには IPF 同様に非常に予後の悪いものがある。これらの治療が奏功しない f-NSIP (Severe/Fatal f-NSIP) の患者臨床像および病理学的特徴を探ることを試みた。

方法：2003-2007 年まで東北大学病院に入院加療をしながらも治療効果がみられなかった、かつ外科的あるいは剖検肺にて f-NSIP と診断がついた症例を選出し、その診断時以降の肺機能検査所見や間質性肺炎の血清マーカーなどの臨床検査の変化、病理組織所見の共通する特徴などを検索した。

結果：5 年間で 8 人 (男性/女性, 6/2) が難治性 f-NSIP であった。労作時呼吸困難などの自覚症状は平均 54±9 歳 (±SEM) で感じ、近医を受診後平均 16±10 ヶ月の間無治療経過観察をされ、症状の悪化のため当院外来に紹介されていた。8 人中 7 人 (54±11 歳) はステロイドやネオオーラルによる治療後 18±18 ヶ月でなくなっていた。これらなくなった患者の間質性肺炎マーカーの入院中の変化は IPF/UIP でなくなった患者とくらべ大きな差はない。しかしその病理像は、IPF/UIP 患者肺では線維化は小葉間隔壁といった小葉辺縁に來たし肺胞壁にはむしろ血管が増加しているとは全く異なっており、その肺胞壁は一様な線維化とともに肺胞血管が消失する傾向を認めた。結論：今後 IPF/UIP と同様 f-NSIP もまた難治性間質性肺炎として意識を促されるべきであることに加え、これらの難治性という臨床経過では似通った 2 つの疾患が病態の場がまったくことなる可能性が示された。

## Idiopathic Severe/Fatal Fibrotic Non-specific Interstitial Pneumonia (f-NSIP), a Phenotype of Progressive Pulmonary Fibrosis ; Its Clinical and Pathologic Characteristics

M. Ebina, E. Sato, H. Ota, N. Hirota, T. Tamai, Hisata S, and N. Toshihiro

*Department of Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine*

Background : Although the poor prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/usual interstitial pneumonia (UIP) is prominent, there really exists another phenotype of progressive pulmonary fibrosis, different from IPF/UIP.

Aim : To characterize the clinical and the pathologic features of patients with severe/fatal f-NSIP.

Patients and Methods : We examined the clinical and the pathologic features of patients with idiopathic f-NSIP, who develop pulmonary fibrosis very rapidly with poor response to steroid or any immunosuppressive agents in Tohoku University Hospital from 2003 to 2007.

Results : Eight patients (M/F, 6/2) were identified as severe f-NSIP. They realized their symptoms when they were 54±9 years old, followed up for 16±10 months before introduced to our hospital. Five (54±11 y.o.) were died 18±18 months after aggressive therapy. No specific features were found in their pulmonary function tests or serum levels of SP-D/KL-6 in comparison with those of patients with IPF/UIP, but all of their lungs exhibited fibrosis in alveolar walls where CD34-positive capillary endothelial cells were decreased, in contrast to the capillary-increased alveolar walls in UIP (Ebina M, et al. AJRCCM 2004; 169: 1203-8).

Conclusions : We identified patients with idiopathic severe/fatal f-NSIP, developed characteristic fibrosis in alveolar walls depleted of capillaries, contrary to IPF/UIP. The genetic and molecular pathogenesis of alveolar fibrosis in the lungs of patients with severe/fatal f-NSIP should be clarified.