

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肺生検 (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虚脱がおき、肺は拘束性の変化をきたす。その結果、肺胞道・呼吸細気管支・終末細気管支が、肺虚脱によってより陰圧が強まる胸腔内にあつて牽引性に拡張し、蜂巣病変が形成される。一方傷害をう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

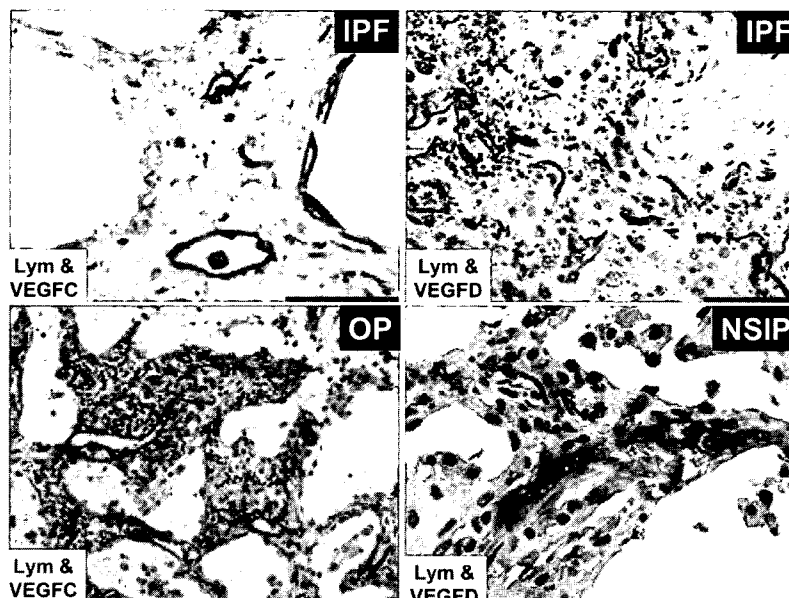


図 10 リンパ管増殖因子 VEGF-C, VEGF-D 産生細胞の分布
 リンパ管内皮細胞を赤で、VEGF-C あるいは VEGF-D を茶で示す免疫二重染色をおこない、さらに EM 染色を重ねた。IPF 患者の VATS 肺においてリンパ管増殖因子 VEGF-C, VEGF-D の産生は再生 II 型肺胞上皮細胞に産生されて入るものの、リンパ管は線維化病変内に閉ざされているために接触していない。器質化肺炎 (OP) 患者肺および cNSIP 患者肺においては VEGF-C あるいは VEGF-D 産生細胞はリンパ管周囲に分布していることが観察される。

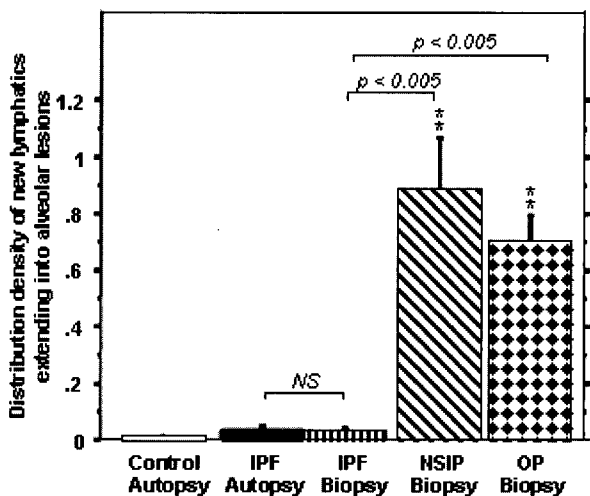


図 11 リンパ管新生の分布密度
 正常では存在しない肺胞壁および肺胞腔内病変への新生リンパ管の分布密度を正常対照剖検肺、IPF 患者の VATS 肺、IPF 急性増悪患者肺、cNSIP 患者および器質化肺炎 (OP) 患者の VATS 肺間で比較した。cNSIP 患者および器質化肺炎 (OP) 患者の VATS 肺内では著しくリンパ管新生がおきているのに対し、IPF 患者肺では VATS や急性増悪後の剖検肺でもともにリンパ管の新生を認めない。

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

あって呼吸床を保持する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。

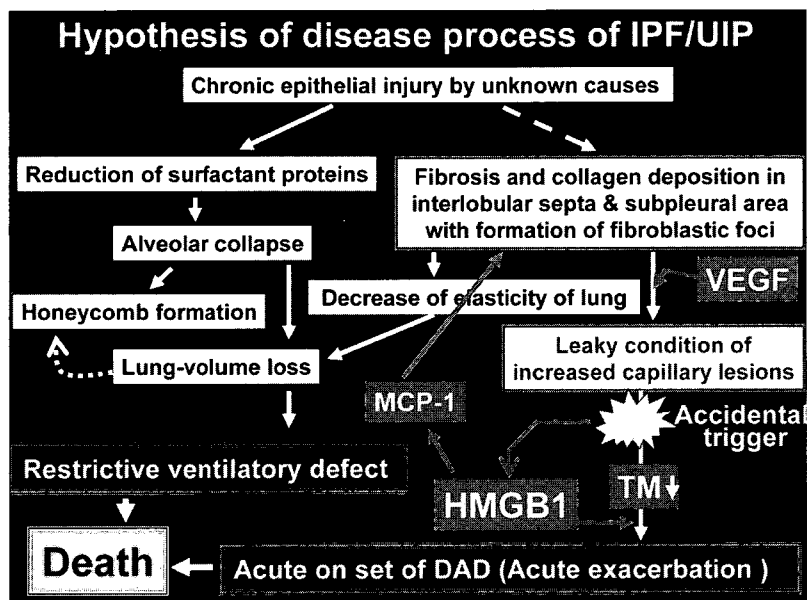


図 12 IPF 患者肺の病態進展に関する仮説

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.

特発性間質性肺炎の外科的肺生検組織パターン 一致率に関する検討

井上 義一^{1,2*} 蛇澤 晶² 山鳥 一郎² 山本 暁^{1,2} 北市 正則^{1,2}
 是枝 幸子¹ 望月 吉郎² 小橋陽一郎² 佐藤 利雄² 藤田 結花²
 永田 忍彦² 赤川志のぶ² 斉藤 泰晴² 斎藤 武文² 江田 良輔²
 阿部 聖裕² 北田 清悟² 福島 一雄² 新井 徹^{1,2} 審良 正則^{1,2}
 林 清二^{1,2} 岡田 全司^{1,2} 西村 一孝² 坂谷 光則^{1,2} 福田 悠^{3*}
 William D. Travis⁴ Thomas V Colby⁵

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

Diagnostic Agreement in Histological Patterns of Idiopathic Interstitial Pneumonias

Inoue Y^{1,2}, Hebisawa A², Yamadori I², Yamamoto S^{1,2}, Kitaichi M^{1,2}, Koreeda Y^{1,2}, Mochizuki Y², Kobashi Y², Sato T², Fujita Y², Nagata N², Akagawa S², Saito Y², Saito T², Eda R², Abe M², Kitada S², Fukushima K², Arai T^{1,2}, Akira M^{1,2}, Hayashi S^{1,2}, Okada M^{1,2}, Nishimura K², Sakatani M^{1,2}, Fukuda Y³, William D. Travis⁴, and Thomas Colby⁵

¹NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center

²NHO IIPs study group

³Nippon Medical college

⁴Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

⁵Mayo Clinic, Scottsdale (AZ, USA)

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

はじめに

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

対象および方法

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

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

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

結 果

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

(1) UIP, NSIP, DIP の診断の一致する症例について。

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

(2) 各病理医診断の 168 症例全体の一致率 (κ 値)。

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

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

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

¹ NHO 近畿中央胸部疾患センター

² NHO 政策医療呼吸器ネットワーク関連共同研究グループ

³ 日本医科大学

⁴ Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

⁵ Mayo Clinic, Scottsdale (AZ, USA)

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

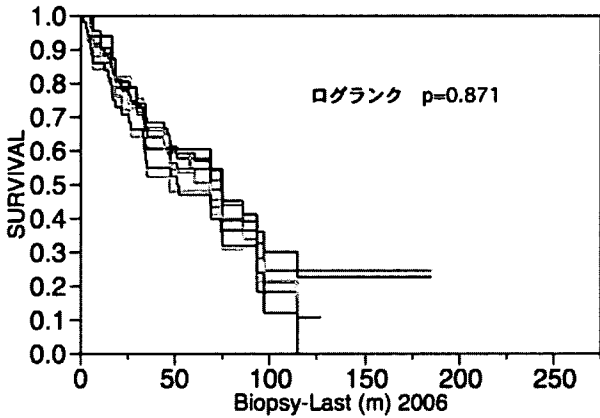


図1 各病理医 (8人) および CRP 診断で UIP パターンと診断された群 (IPF) の予後の比較

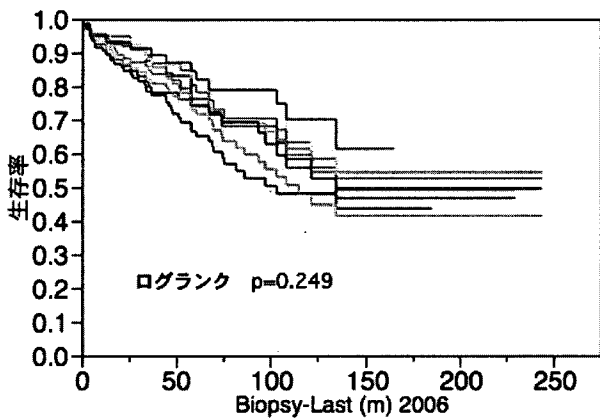


図2 各病理医 (8人) および CRP 診断で Fibrotic NSIP パターンと診断された群の予後の比較

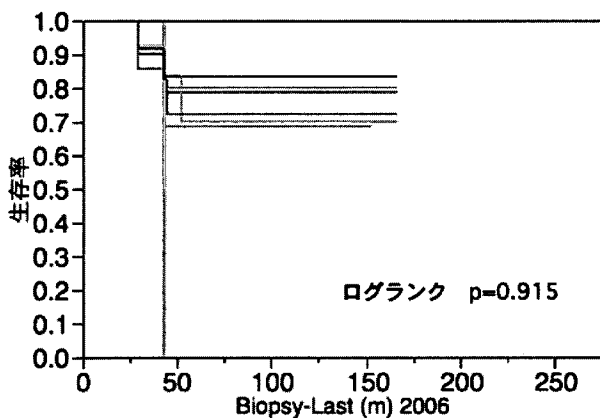


図3 各病理医 (8人) および CRP 診断で DIP パターンと診断された群の予後の比較

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

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

考察と結論

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

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

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

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

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

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

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

文 献

1) American Thoracic Society/European Respiratory

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

2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.

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

4) 井上義一. 特発性肺線維症: 診断と治療の進歩. 診断と病態. 分類と診断. *日本内科学会雑誌*, 2005, 94: 1032-1038.

5) 井上義一. 特発性間質性肺炎診断の標準化と問題点. *治療学* 40, 11, 82-83, 2006.

6) Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, Hasleton PS, Kerr KM, Ibrahim NB, Stewart S, Wallace WA, Wells AU. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax*. 59: 500-505, 2004.

7) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, et al. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax*. 55: 854, 2000.

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

9) 北市正則, 玉舎 学, 中間貴弘, 井上義一. 非特異性間質性肺炎 (NSIP) の病理: 間質性肺炎の定量的病型診断方法の紹介を含めて. *病理と臨床*. 24: 828-834, 2006.

間質性肺炎 (IP) および IP 合併肺癌組織における SUV 値と Glut-1 の対比

磯部 和順¹ 秦 美暢² 阪口 真之¹
杉野 圭史¹ 坂本 晋¹ 篠崎 稔³
渋谷 和俊³ 高木 啓吾² 小澤 幸彦⁴
本間 栄^{1*}

背景と目的: standardized uptake value (SUV) 値とグルコーストランスポーターI (Glut-1) 陽性率は相関する。IP および肺癌における SUV 値と Glut-1 染色陽性細胞の肺組織内局在の関連性を明らかにすることを目的とした。

対象と方法: 2004 年 4 月～2007 年 10 月まで当センターで FDG-PET を施行した IP 合併肺癌 27 例 (IP-LC 群) と肺癌非合併 22 例 (IP 群) を対象とし、肺癌領域と IP 領域の SUVmax を測定し比較検討した。また、手術肺 ($n=8$) を用いて Glut-1 染色結果との対比を行った。

結果: IP-LC 群の平均 SUVmax は肺癌領域では 8.6 ± 6.3 、IP 領域では 1.5 ± 0.4 であり肺癌領域で有意な上昇を認めた ($P < 0.001$)。一方、IP 群の平均 SUVmax は 1.6 ± 0.4 であり IP-LC 群と IP 群の IP 領域に有意差は認められなかった ($P = 0.46$)。また、Glut-1 染色では IP 領域における増生血管内赤血球の他に、一部の II 型肺胞上皮細胞、化生細胞に陽性所見を認めた。

結論: IP 領域における SUV 値上昇は血管増生の他、化生細胞や II 型肺胞上皮細胞の増生に基づく糖代謝亢進との関連性が示唆された。

Comparison between SUV and Glut-1 expressions in interstitial pneumonia (IP) and IP associated with lung cancer

Kazutoshi Isobe¹, Yoshinobu Hata², Shinji Sakaguchi¹, Keishi Sugino¹, Susumu Sakamoto¹, Minoru Shinozaki³, Kazutoshi Shibuya³, Keigo Takagi², Yukihiro Ozawa⁴, and Sakae Homma¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Chest Surgery, ³Pathology, Toho University Omori Medical Center

⁴Yuai clinic

Aim: The aim of this study was to demonstrate correlation between SUV and Glut-1 expressions in IP and lung cancer.

Subjects and methods: 27 patients with interstitial pneumonia (IP) associating lung cancer (IP-LC group) and 22 patients with IP non-associating lung cancer underwent 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during April 2004 through October 2007. Among those 49 patients, eight underwent surgical lung resection as a therapeutic or a diagnostic procedure. SUV were analyzed in both IP fields and lung cancer fields. Additionally, Glut-1 expressions in the resected lung tissues and those SUV were evaluated, respectively.

Results: Although there was significant difference of SUV between lung cancer fields (8.6 ± 6.3) and IP fields (1.5 ± 0.4) in LC-IP group ($p < 0.001$), there was no significant difference of SUV in IP fields between LC-IP and IP group ($p < 0.46$). In addition to RBC in the vessels along alveolar walls, hyperplastic alveolar type II cells and metaplastic cells in the fibrotic lung lesion revealed positive Glut-1 expressions.

Conclusion: The elevation of SUV in IP fields can be caused by neovascularization and/or hyperplasia of alveolar type II cells and metaplastic cells in the fibrotic lesions.

はじめに

18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) において、間質性肺炎 (IP) の線維化病変では、FDG がびまん性に集積することが報告されているが¹⁾、そのメカニズムについては明らかにされていない。

また、肺癌組織において、FDG の取込みを示す standardized uptake value (SUV) 値とグルコーストランスポーター I (Glut-1) 染色陽性細胞比率が相関することが報告されている²⁻⁴⁾。今回、IP および IP 合併肺癌における IP 領域と肺癌領域の SUV 値と Glut-1 染色陽性細胞の肺組織内局在との関連性を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

対象

2004 年 4 月～2007 年 10 月まで当センターで FDG-PET を施行した IP 合併肺癌: 27 例 (IP-LC 群) と肺癌非合併 IP: 22 例 (IP 群) を対象とした。

方法

1. FDG-PET で、肺癌領域と IP 領域の SUVmax (1 時間値) を IP-LC 群と IP 群において測定し以下の項目を比較検討した。

- 肺癌領域と IP 領域の SUV 値
- 肺癌組織型と SUV 値
- 肺癌合併例と非合併例における IP 領域の SUV 値
- IP の亜分類と SUV 値

2. 手術検体 (n=8) を用いて Glut-1 染色を施し、肺癌領域、IP 領域における陽性細胞の局在について検討した。尚、Glut-1 染色はウサギ抗 Glut-1 ポリクローナル抗体 (Dako, product code: OBT1748) を用いた。

結 果

1. IP-LC 群と IP 群との患者背景を表 1 に示す。IP-LC 群の平均年齢は 70.2 歳 (58-87 歳)、IP 群では 69.5 歳 (58-81 歳) と両群で差は認められなかった。性差は IP-LC 群で男性が多く、女性が少ない傾向があった。IP の亜分類では IPF (clinical, pathological) が IP-LC 群で 17 例、IP 群で 12 例であったが、IIP/non-UIP はそれぞれ 6 例、CVD-IP は 4 例と両群に差はなかった。また、両群の血清マーカーと呼吸機能の比較では KL-6、SP-D は IP 群で有意に高値で、%VC が IP 群で有意に低い傾向があった (表 2)。

肺癌領域と IP 領域の SUV 値の比較では肺癌領域 (SUV: 8.5±6.3) は IP 領域 (SUV: 1.5±0.4) より SUV 値の有意な上昇を認めた ($P<0.001$) (図 1)。

肺癌組織型と SUV 値の比較では、腺癌 (SUV: 8.7±6.2) や扁平上皮癌 (SUV: 11.9±7.6) が小細胞癌 (SUV: 5.8±1.1) より高い傾向であった (図 2)。

肺癌合併例と非合併例における IP 領域の比較では IP-LC 群 (SUV: 1.3±0.79) と IP 群 (SUV: 1.6±0.47) に有意差は認めなかった (図 3)。

IP の亜分類と SUV 値の比較では、IPF (SUV: 1.8±0.7)、IIP/non-UIP (SUV: 2.0±0.9)、CVD-IP (SUV: 1.4±0.3) の 3 群間で有意差は認めなかった (図 4)。

2. 次に手術摘出肺を用いて Glut-1 染色を行った。患者背景を表 3 に示す。IP-LC 群が 4 例 (IPF/UIP: 3, CVD-IP (RA): 1)、IP 群が 4 例 (IPF/UIP: 2, IIP/unclassified: 1, CVD-IP (DM): 1) であった。また、IP-LC 群の肺癌の組織型は小細胞癌 1 例、腺癌 (高分化) 2 例、扁平上皮癌 (中分化) 1 例であった。

肺癌領域の Glut-1 染色では癌細胞、壊死組織、腫瘍内血管の赤血球に陽性所見を認めた (図 5)。症例 1 の小細胞癌 (肺癌領域: SUVmax 6.2) では主に腫瘍内に増生した血管内の赤血球に強陽性所見を認め、腫瘍細胞は弱陽性であった (図 6A)。また、症例 3 の中分化扁平上皮癌 (肺癌領域: SUVmax 9.3) では腫瘍細胞および壊死組織に陽性所見が認められた (図 6B)。しかし、症例 4 の高分化腺癌 (肺癌領域: SUVmax 2.2) では陰性であった (図 6C)。肺癌領域では Glut-1 染色陽性細胞が増加するに伴い SUV 値が上昇する傾向が認められた (図 7)。

IP 領域の Glut-1 染色では、増生血管内の赤血球の

¹ 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

² 同 呼吸器外科

³ 同 病理

⁴ ゆうあいクリニック

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表 1 患者背景

	IP-LC群(n=27)	IP群(n=22)
• 年齢(平均年齢)	58~87(70.2)歳	58~81(69.5)歳
• 性別 男/女	24/3	12/10
• IPの亜分類		
IPF	17	12
clinical	13	9
pathological	4	3
IIP/non-UIP	6	6
CVD-IP	4	4
• 肺癌の組織型		
Ad/Sq/Small/NSLC	8/10/5/4	0

表 2 IP-LC 群と IP 群の血清マーカーと呼吸機能

	IP-LC群	IP群	p-value
LDH (IU/L)	467 ± 178	462 ± 194	0.9
KL-6 (U/ml)	838 ± 563	1449 ± 1223	0.03
SP-D (ng/ml)	113 ± 106	224 ± 118	0.001
PaO2 (Torr)	78 ± 15	78 ± 14	0.95
%VC (%)	99 ± 23	76 ± 20	0.001
%Dlco (%)	58 ± 16	45 ± 28	0.07

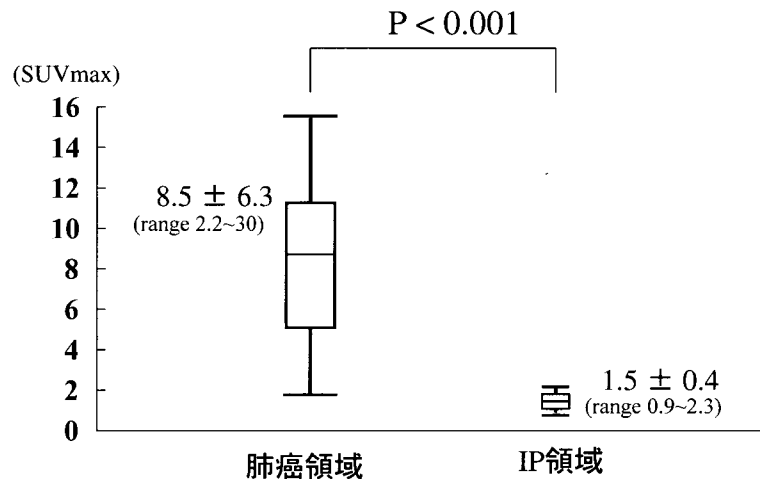


図 1 肺癌領域と IP 領域の SUV 値の比較では肺癌領域の SUV 値は IP 領域に比較して有意な上昇を認めた。

他に、II 型肺胞上皮細胞や化生細胞にも陽性所見を認めた (図 8)。症例 7 の IIP/unclassified (IP 領域: SUVmax 2.2) では気腔面に接した増生した毛細血管内の赤血球に陽性所見が認められ (図 9A)、一部の II 型肺胞上皮細胞や化生細胞にも陽性所見を認めた

(図 9B, 9C)。また、症例 1 の IPF/UIP (IP 領域: SUVmax 1.8) では IP 領域で増生した扁平上皮化生細胞に陽性所見が認められた (図 9D)。

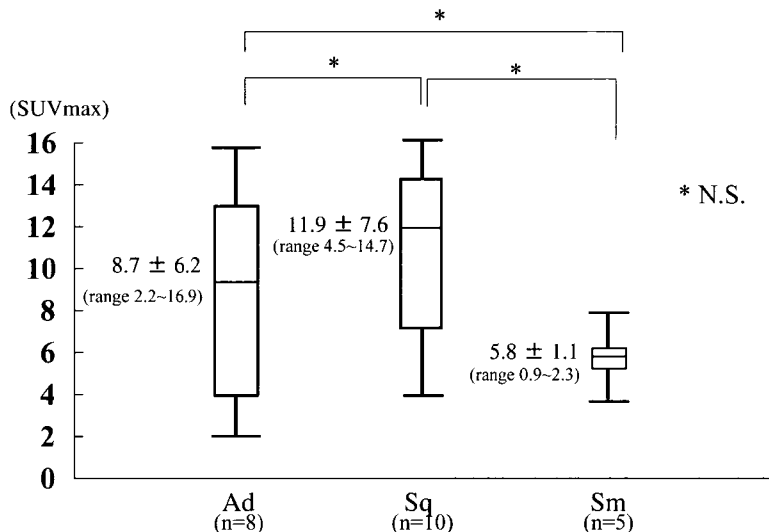


図2 肺癌組織型と SUV 値の比較では、腺癌や扁平上皮癌が小細胞癌より高い傾向であった。

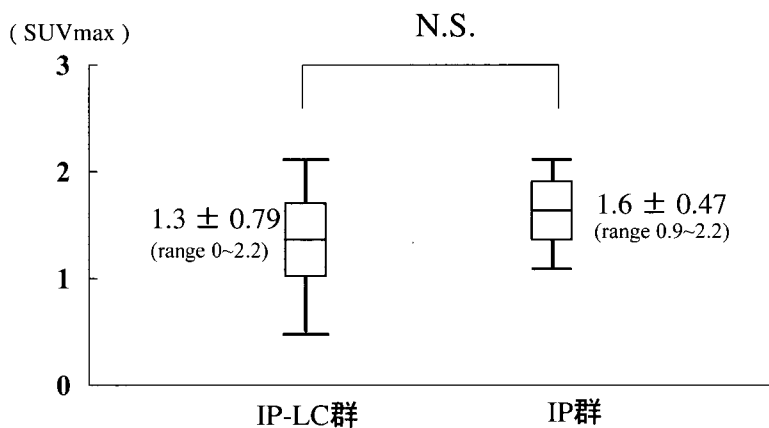


図3 肺癌合併例と非合併例における IP 領域の比較では IP-LC 群と IP 群に有意差は認めなかった。

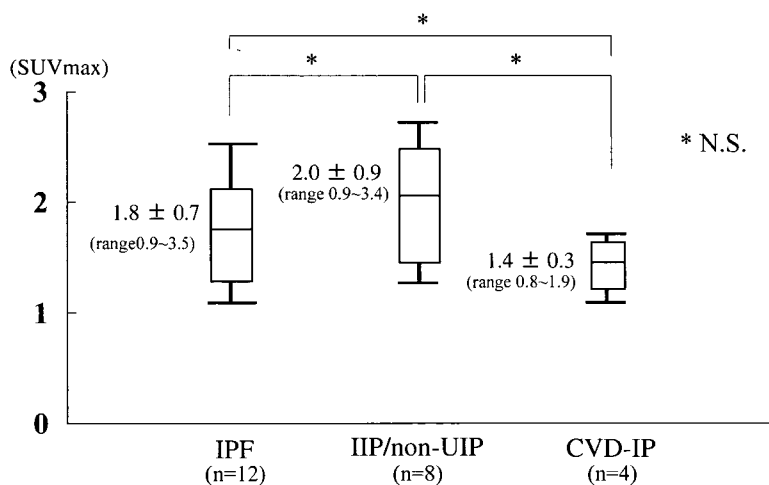


図4 IP の亜分類と SUV 値の比較では、IPF、IIP/non-UIP、CVD-IP の 3 群間で有意差は認めなかった。

表 3 患者背景 (Glut-1 染色, n=8)

症例	年齢/性別	IP亜分類	肺癌組織型	分化度	
IP-LC群	1	64/M	IPF/UIP	Sm	Poorly
	2	76/M	IPF/UIP	Ad	Well
	3	76/M	IPF/UIP	Sq	Moderately
	4	69/M	CVD-IP (RA)	Ad	Well
IP群	5	59/M	IPF/UIP		
	6	71/M	IPF/UIP		
	7	60/F	IIP/unclassified		
	8	59/F	CVD-IP (DM)		

	赤血球	扁平上皮癌 (壊死組織)	小細胞癌	高分化 腺癌
肺癌領域	+++	++ (++)	+	-

+++: 強陽性 ++: 中等度陽性 +: 弱陽性 -: 陰性

図 5 肺癌領域の Glut-1 染色では癌細胞, 壊死組織, 腫瘍内血管の赤血球に陽性所見を認めた。

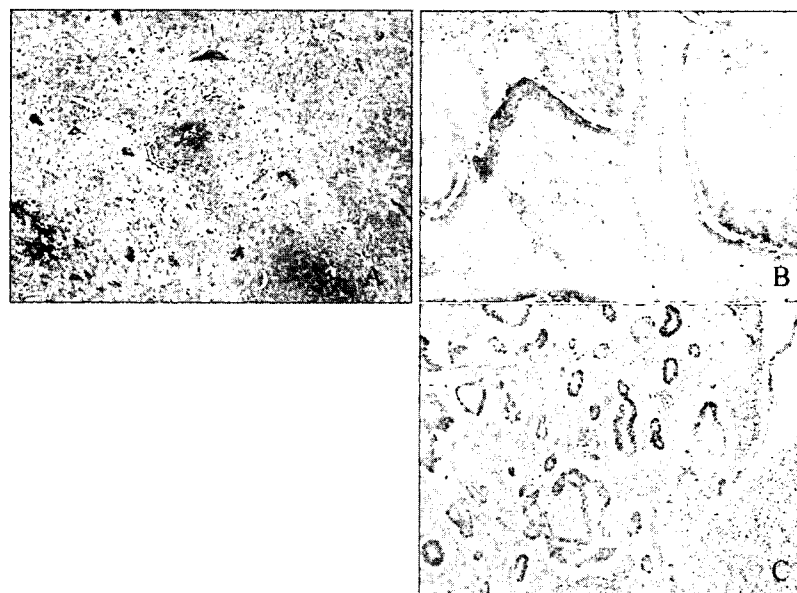


図 6 A) 症例 1 の小細胞癌 (肺癌領域: SUVmax 6.2) では主に腫瘍内に増生した血管内の赤血球に強陽性所見を認め、腫瘍細胞は弱陽性であった。B) 症例 3 の中分化扁平上皮癌 (肺癌領域: SUVmax 9.3) では腫瘍細胞および壊死組織に陽性所見が認められた。C) 症例 4 の高分化腺癌 (肺癌領域: SUVmax 2.2) では陰性であった。

考 察

間質性肺炎には高頻度に肺癌を合併するが⁵⁻⁹⁾, 画像上, 蜂巣肺, すりガラス状陰影などに混在し, 早期

発見が困難になる場合がある。このような多彩な画像所見を有する既存肺に発癌した場合の FDG-PET の有用性が報告されている¹⁾。これは, FDG が糖代謝が亢進している肺癌領域のみを明瞭に描出するため

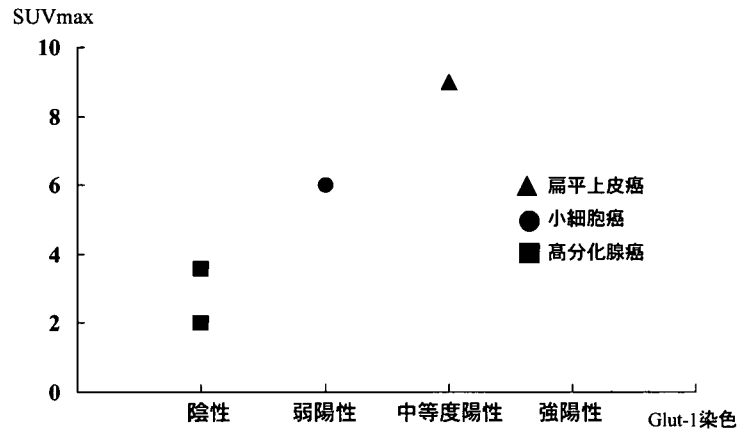


図7 肺癌領域では Glut-1 染色陽性細胞が増加するに伴い SUV 値が上昇する傾向が認められた。

	赤血球	線毛円柱上皮	I型肺胞上皮細胞	II型肺胞上皮細胞	化生細胞
IP領域	+++	-	-	+	+~+++

+++：強陽性 ++：中等度陽性 +：弱陽性 -：陰性

図8 IP領域の Glut-1 染色では、増生血管内の赤血球の他に、II型肺胞上皮細胞や化生細胞にも陽性所見を認めた。

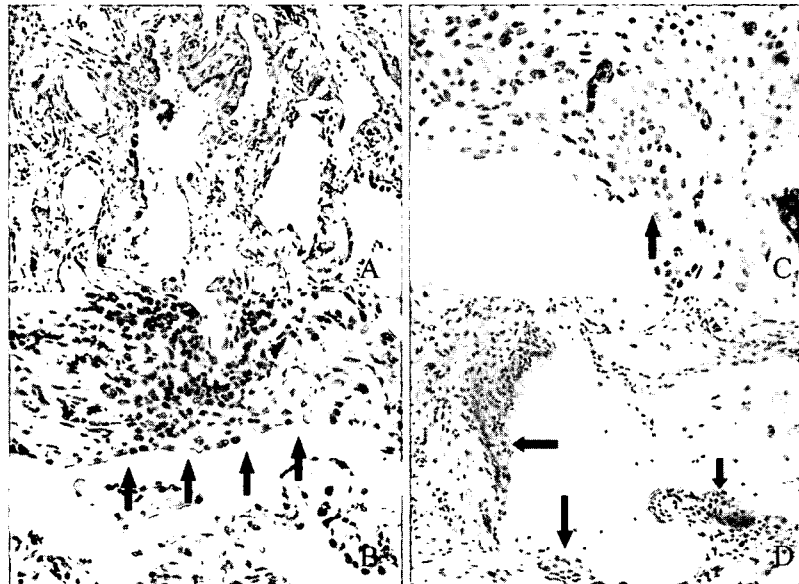


図9 A) 症例7のIIP/unclassified (IP領域：SUVmax 2.2) では気腔面に接し、増生した毛細血管の赤血球に陽性所見が認められた。B), C) 一部のII型肺胞上皮細胞や化生細胞に陽性所見を認めた。D) 症例1のIPF/UIP (IP領域：SUVmax 1.8) ではIP領域で増生した扁平上皮化生細胞に陽性所見が認められた。

あると考えられる。さらに、既存肺と肺癌との鑑別が困難な放射線肺臓炎、術後変化を背景にもつ癌の検出においての有用性も報告されている^{10,11)}。現在、FDGの集積の程度を表す SUV max は 1.6～2.5 を越えた場

合に悪性腫瘍の可能性が高いとされる¹²⁻¹⁶⁾。このように形態診断のみのCTよりも機能診断も合わせ持つPETを併用することで間質性肺炎合併肺癌の診断率が上昇することが期待される。

しかし、間質性肺炎にも FDG がびまん性に集積することが報告されているが¹⁾、このメカニズムは未だ解明されていない。このため、本検討では最初に、間質性肺炎合併肺癌における肺癌領域と IP 領域、IP の亜分類、肺癌組織型、肺癌合併例と非合併例での IP 領域それぞれの SUV 値の検討を行い、次に上記肺組織における Glut-1 陽性細胞との関連性を検討した。

FDG はグルコースと同様に細胞内にグルコーストランスポーターを介して取り込まれる。肺癌、頭頸部癌においては SUV 値と Glut-1 の陽性細胞率が相関することが報告されている²⁻⁴⁾。今回の検討でも肺癌領域の SUV 値は IP 領域と比較して有意に高い傾向があった。さらに、Glut-1 染色陽性細胞率が高くなるにつれて、肺癌領域の SUV 値も上昇する傾向が認められた。肺癌の組織型では、諸家の報告¹⁷⁾と同様、本検討でも扁平上皮癌の SUV 値が高い傾向にあった。これは腫瘍細胞以外に壊死組織にも Glut-1 染色で中等度の陽性所見が認められたためであると考えられる。このような壊死組織では低酸素環境下での糖代謝亢進が報告されている¹⁸⁾。また、本検討では小細胞癌の Glut-1 染色では腫瘍細胞は弱陽性であったが、腫瘍組織内に増生した血管内の赤血球に陽性所見が認められ、小細胞癌が扁平上皮癌や腺癌と比較して SUV 値が低い傾向であった一因と考えられた。

IP 領域における SUV 値は 1.5 ± 0.4 と軽度の上昇が認められた。本検討では IP の亜分類や肺癌の合併の有無で SUV 値の有意な差は認められなかった。IP 組織においては血管の新生が報告されており¹⁹⁾、これに関連し、Glut-1 染色では肺胞腔に接し新生した毛細血管内の赤血球が強陽性を示した。さらに、線維化巣に増生した異型化生細胞や II 型肺胞上皮細胞などに陽性所見が認められた。このような異型化生細胞は発癌との関連性が指摘されており²⁰⁾、今後、癌関連遺伝子との関連性も合わせて検討する。

なお、間質性肺炎における FDG-PET はその集積が低い 1 cm 以下の肺癌や肺胞壁に沿って進展する高分化腺癌が合併した場合には検出に限界がある。逆に、FDG の高度集積を認める肺癌の場合には肺膿瘍、肺真菌症などの炎症性疾患、肉芽腫病変などとの鑑別が困難であり、これらの疾患における糖代謝との関連性も検討する必要がある。

結 語

IP 領域における SUV 値上昇は血管新生の他、化生細胞、II 型肺胞上皮細胞などの上皮増生に基づく糖代謝亢進が示唆された。

文 献

- 1) Lyburn ID, Lowe JE, Wong WL. Idiopathic pulmonary fibrosis on F-18 FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 2005; 30: 27.
- 2) Yen TC, See LC, Lai CH, et al. 18F-FDG uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with glucose transporter 1 expression. J Nucl Med 2004; 45: 22-29.
- 3) Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, et al. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1778-1785.
- 4) Nguyen XC, Lee WW, Chung JH, et al. FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: correlations and prognostic values. Eur J Radiol 2007; 62: 214-219.
- 5) 青山克彦, 星永進, 生方幹夫, 高柳昇, 河端美則, 金沢実, 他. 特発性間質性肺炎の臨床. 肺癌の合併とその対応. 日本胸部臨床. 2003; 62: S114-S120.
- 6) 竹内栄治, 山口俊彦, 森雅秀, 田中茂治, 中川勝, 横田総一郎, 他. 肺癌を合併した特発性間質性肺炎症例の臨床的検討. 日本胸部疾患学会雑誌. 1996; 34: 653-658.
- 7) 大塚義紀, 浮田英明, 正木芳孝, 土肥勇, 棟方充, 川上義和, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) からの肺癌発症—prospective study—. 日本胸部疾患学会雑誌. 1991; 29: 560-565.
- 8) 饗庭三代治, 内田和仁, 稲富恵子, 本間日臣. 特発性間質性肺炎と肺癌合併症例の背景因子と治療の問題点. 肺癌. 1985; 25: 617-623.
- 9) 谷村一則, 清水透, 本間行彦, 小笠原英紀, 日下大隆, 井上幹朗, 他. 特発性間質性肺炎と肺癌合併例の特徴, とくに頻度, 組織型, 生部位, 病期, 年齢, 肺機能について. 日本胸部疾患学会雑誌. 1987; 25: 216-221.
- 10) 安藤性實, 新井徹, 井上義一, 他: FDG-PET により癌病巣の局在を同定しえた特発性肺線維症に

- 合併した肺腺癌の1例. 日呼吸会誌. 2005; 43: 476-480.
- 11) Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 1376-1380.
- 12) Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 416-421.
- 13) 窪田和雄. FDG-PETの原理と評価法. 画像診断. 2003; 23: 1118-1128.
- 14) Alavi A, Gupta N, Alberini JL, et al. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med* 2002; 4: 293-321.
- 15) Yang SN, Liang JA, Lin FJ, et al. Differentiating benign and malignant pulmonary lesions with FDG-PET. *Anticancer Res* 2001; 21: 4153-4158.
- 16) Kapucu LO, Meltzer CC, Townsend DW, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in pneumonia. *J Nucl Med* 1998; 39: 1267-1269.
- 17) Hashimoto Y, Tajikawa T, Kondo C, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006; 47: 426-431.
- 18) De Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2007; 55: 79-87.
- 19) 中山智子, 小野美紀子, 山本滋樹, 他. 間質性肺炎繊維化巣における血管新生とリンパ管新生の検討. びまん性肺疾患にかんする調査研究班 平成17年度研究報告書. 2007: 73-77.
- 20) Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, et al. Evidence of neoangiogenesis and an increase in the number of proliferating cells within the bronchial epithelium of smokers. *Cancer* 2002; 95: 1539-1545.

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

河野 修興* 横山 彰仁 中島 拓 稲田 順也
春田 吉則 服部 登

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

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

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

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

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

はじめに

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

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

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

対象・方法

1. 血清 KL-6 値と線溶系マーカーの相関について
対象は広島大学病院および関連病院を受診した健

広島大学大学院 分子内科学

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

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

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

血清中の SLAK を検出するために，サンドイッチ ELISA 法を用いた。固相物質として，セレクトインのリガンドであるシアリル・Lewis a に対するモノクローナル抗体を用い，検出抗体として HRP 標識抗 KL-6 抗体を使用した。既報のとおり肺腺癌細胞株 PC-3 の培養上清を用いて標準曲線を作成した。各検体中の KL-6 濃度は市販のキット (エイテスト KL-6; 三光純薬) にて測定した。

3. データは平均値±標準偏差 (SD) で示した。また統計学的解析は，異なる 2 群間の検定には Mann-Whitney U-test を対応のある 2 群間の検定には Wilcoxon test を用いた。またデータの相関には Spearman's rank correlation coefficient analysis を用いた。

結 果

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

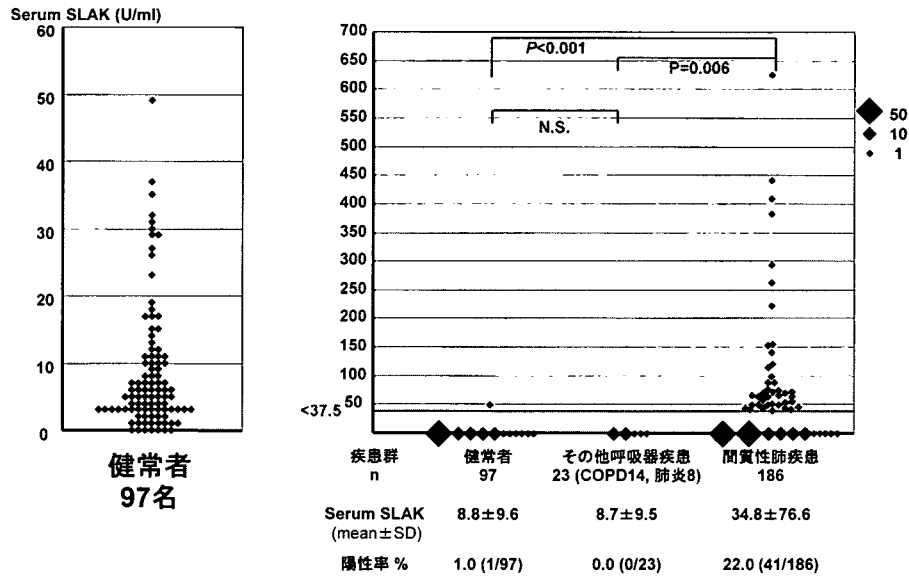


図1 血清 SLAK の分布

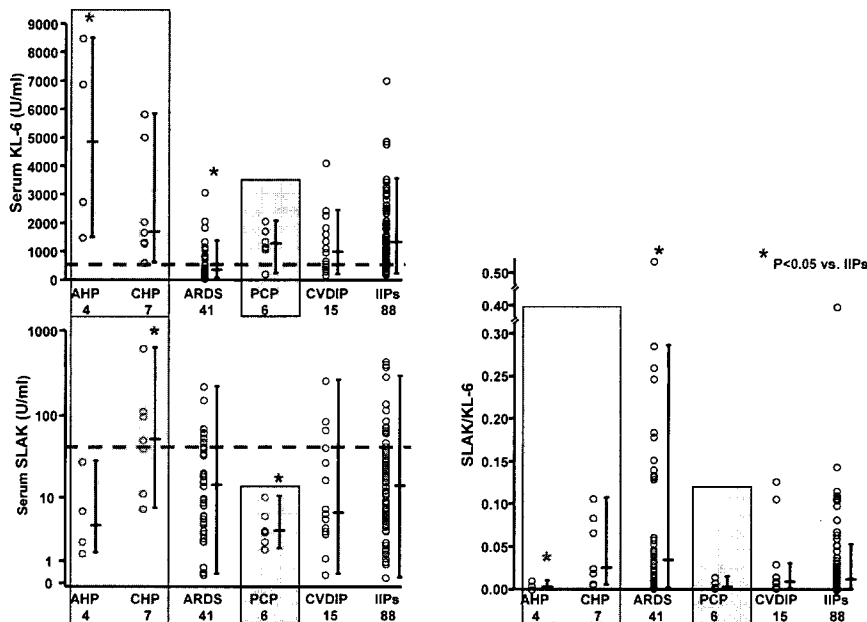


図2 間質性肺疾患における疾患群別マーカーの分布

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

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

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

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

さらに IIPs 安定期症例のうちその後急性増悪を

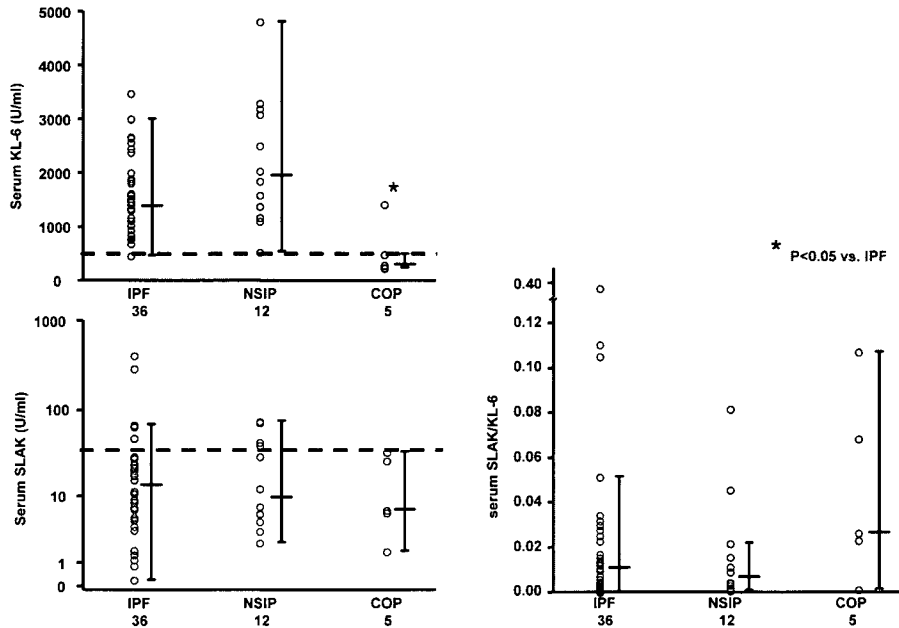


図3 安定期 IIPs 各 subtype とマーカーの分布

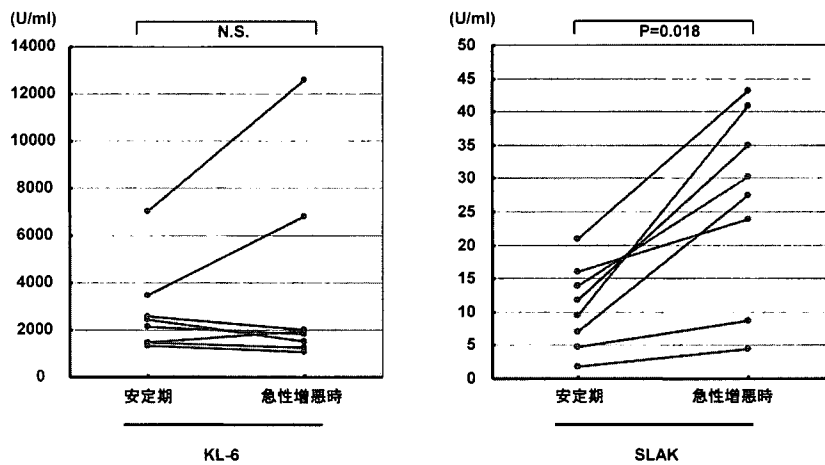


図4 IPF 急性増悪時のマーカー変動

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

考 察

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

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

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

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

今回の結果から SLAK は ARDS や急性増悪などの急激に KL-6/MUC1 が増加する急性病態で増加するものと考えられるものの, AHP および PCP のような例外も存在し, この理由は明確ではない。このような差異が生じる機序を明らかにすることが, SLAK の産生機序の解明につながるものと考えられる。MUC1/KL-6 は血清マーカーとしての意義だけでなく, 線維芽細胞の強い遊走因子である¹²⁾。本分子の機能的側面は今後明らかにしていく必要がある。

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

参考文献

- 1) King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-279.
- 2) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68-73.
- 3) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637-642.
- 4) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-1684.
- 5) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K, Kohno N. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-381.
- 6) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsuhashi T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164-168.
- 7) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112: 853-862.
- 8) Fernandez-Rodriguez J, Dwir O, Alon R, Hansson GC. Tumor cell MUC1 and CD43 are glycosylated differently with sialyl-Lewis a and x epitopes and show variable interactions with E-selectin under physiological flow conditions. *Glycoconj J* 2001; 18: 925-930.
- 9) Sikut R, Zhang K, Baeckstrom D, Hansson GC. Distinct sub-populations of carcinoma-associated MUC1 mucins as detected by the monoclonal antibody 9H8 and antibodies against the sialyl-Lewis a and sialyl-Lewis x epitopes in the circulation of breast-cancer patients. *Int J Cancer* 1996; 66: 617-623.
- 10) Yokoyama A, Kohno N, Kondo K, Ueda S, Hirasawa Y, Watanabe K, Takada Y, Hiwada K. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate