

緒 言

間質性肺炎の病態形成に喫煙が関与する可能性が考えられている。近年、肺気腫を伴った間質性肺炎の臨床像の報告が散見される。2005年のCottinらの検討では、胸部CT画像で気腫化と線維化を伴った61症例は全てが喫煙者で、肺機能がほぼ正常、重度のガス交換障害、肺高血圧症の存在、予後不良（平均6.1年）という特徴が報告された。今回我々は、気腫化を伴った間質性肺炎の臨床的・画像的特徴と喫煙の関与について検討した。

対象と方法

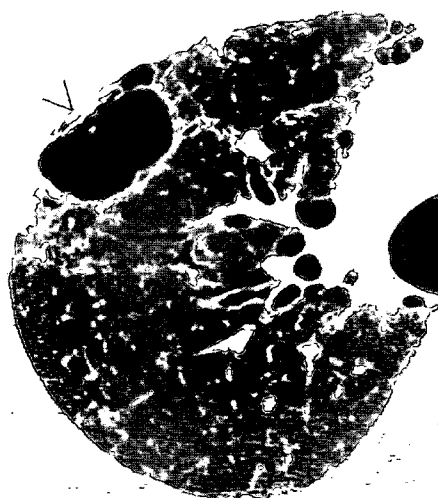
対象は2005年7月から2007年6月の間に埼玉医科大学呼吸器内科で診療を行った肺気腫（PE: pulmonary emphysema）19症例、小葉中心性肺気腫を伴わない特発性肺線維症（IPF: idiopathic pulmonary fibrosis）18症例、小葉中心性肺気腫を伴う間質性肺炎（SRIPE: smoking-related interstitial pneumonia with pulmonary emphysema）22症例の3群を胸部HRCT所見によって抽出し、肺機能検査と胸部HRCT画像所見を後ろ向きに検討した。CT所見は、臨床情報を知らない2人の専門医師により

別々に評価された。両側肺を右上葉・中葉・下葉、左上区・舌区・下葉の6分画に分け、小葉中心性肺気腫（CE）・GGO・honeycombing・直径2cm以上の壁の厚い嚢胞（thick-walled large cyst: TWLC, fig. 1）の各所見の面積を各分画で%表示し、6分画での総和をスコアとした。即ち、各分画におけるスコアの最大値を100とし、全体で600点満点とした。

成 績

喫煙歴はPE群100%、IPF群67%、SRIPE群100%に認められ、その平均喫煙指数は78.7±46.5、32.1±27.5、67.2±48.7 pack-yearsであった。肺機能検査ではPE群でFEV₁% 43.9±10.4と低下を認め、IPF群で%VC75.3±19.8と低下を認めた。SRIPE群では%VC、FEV₁%共に基準範囲であった。3群すべてにおいて%DLcoは、64.5±25.9、56.1±23.9、53.0±21.4と低下を認めた（table 1）。各群を喫煙者に限定して同様に検討したが、前述と比較して顕著な違いは認めなかった（table 2）。

胸部HRCT所見のスコアは、PE群でCE 282.4±122.3と高値で、IPF群でGGO 210.6±89.7、honeycombing 103.3±105.9と高値であった。TWLC



TWLCの定義: 壁肥厚を伴った直径2cm以上の肺嚢胞

fig1 Thick-walled large cys

1: 埼玉医科大学呼吸器内科

2: 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

はPE群 8.8±122.3, IPF群 22.2±31.5, SRIPE群 95.0±107.1とSRIPE群が有意に高値を示した (fig. 2). また, 対象を喫煙者に限定して検討したが, 同様の結果であった (fig. 3).

IPF群の中での喫煙群と非喫煙群間の比較検討では, 肺機能検査に有意差は見られなかった. 一方, 喫煙歴のあるIPF群にhoneycombingが有意に多く認められた. TWLCスコアは両群に有意差を認めなかったが, その出現頻度は喫煙歴のあるIPF群で75%と有意に高かった (fig. 4).

PE, 喫煙歴のないIPF, 喫煙歴のあるIPF, SRIPEの各群の比較では, SRIPE群でTWLCスコアが有意に高値で, その出現頻度はSRIPE群と喫煙歴のあるIPF群で優位に高かった (fig 5).

考 察

SRIPE群では%VC, FEV₁%は基準範囲で, %DL_{CO}の低下を認め, Cottinらの報告と同様の傾向を示した. 喫煙常習者のIPF発症のオッズ比(OR)は1.6~2.9で, IPF患者の41~83%は喫煙歴を有することなどより, 喫煙はIPFの危険因子と考えられている. また, IPFを喫煙関連間質性肺疾患(SRILD: smoking-related interstitial lung disease)の一つと考える研究者もいる. COPDや肺癌も喫煙関連肺疾患ととらえることが可能である. これらの疾患は, 喫煙を共通の発症関連因子としてオーバーラップし得る疾患群と考えられ, 気腫を伴った間質性肺炎(SRIPE)も喫煙関連肺疾患, あるいは, 喫煙関連間質性肺炎の一つとして位置付けることが可能であると思われる. SRIPE群において有意にTWLCスコアとその出現頻度が高いこと, 喫煙歴を有するIPF群でTWLC出現頻度が高いこと, 一方で, PE群ではTWLCをほとんど認めないことなどより, 喫煙歴はIPFにおけるTWLC形成機序に関与している可能性があると考えられた.

今後はTWLCの病理所見の検討が必要となる.

Table1 喫煙歴と肺機能

	PE (N=19)	IPF (N=18)	SRIPE (N=22)
Age	68±7	70±7	71±7
Smoking	19 (100%)	12 (67%)	22 (100%)
Pack year	78.7±46.5	32.1±27.5	67.2±48.7
%VC	100.6±26.5	75.3±19.8	95.6±25.6
FEV ₁ %	43.9±10.4	85.2±7.2	71.8±8.1
%DLCO	64.5±25.9	56.1±23.9	53.0±21.4

Data are expressed as mean ± SD. *p<0.05, **p<0.01

Table2 喫煙者間での比較

	PE (N=19)	IPF (N=12)	SRIPE (N=22)
Pack year	78.7±46.5	48.2±17.9	67.2±48.7
%VC	100.6±26.5	76.0±20.2	95.6±25.6
FEV ₁ %	43.9±10.4	84.5±7.2	71.8±8.1
%DLCO	64.5±25.9	52.3±29.9	53.0±21.4

Data are expressed as mean ± SD. *p<0.05, **p<0.01

また今回対象となった症例では, SRIPE群で肺癌合併例が11例認められた. 入院症例が多かったため, 症例選択に偏りが生じていると考えられる. 肺癌合併頻度などについては, 今後慎重に検討していく必要があると思われる.

参考文献

- 1) V. Cottin, Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity, Eur Respir J 2005; 26: 586-593
- 2) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 242-248
- 3) Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert

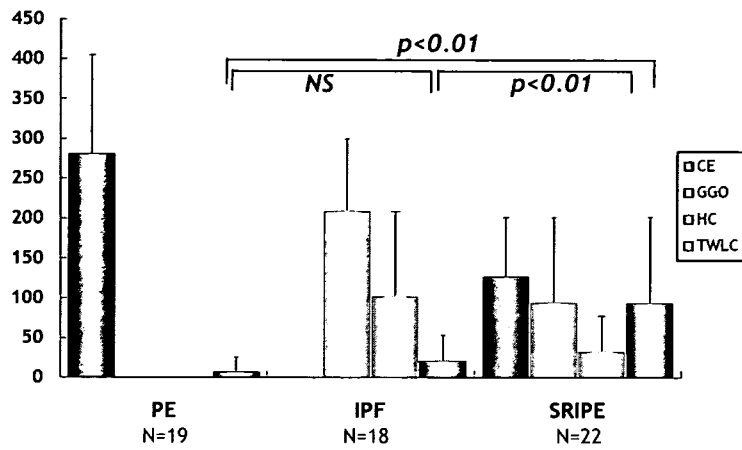


Fig2 HRCT スコア

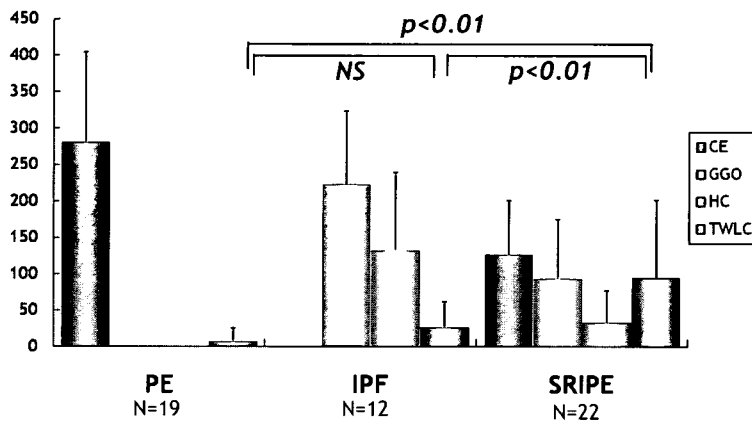


Fig3 喫煙者間での HRCT スコア比較

	Smoking history(-) N=6	Smoking history(+) N=12	p value
Age	72.5±5.7	68.3±7.1	NS
Pack year	0	48.2±18.0	NA
%DLCO	67.6±22.0	52.3±25.8	NS

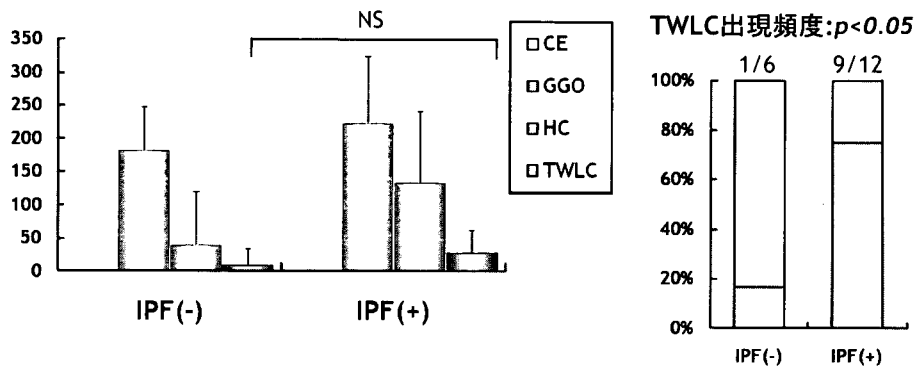


Fig4 IPF 群内での比較

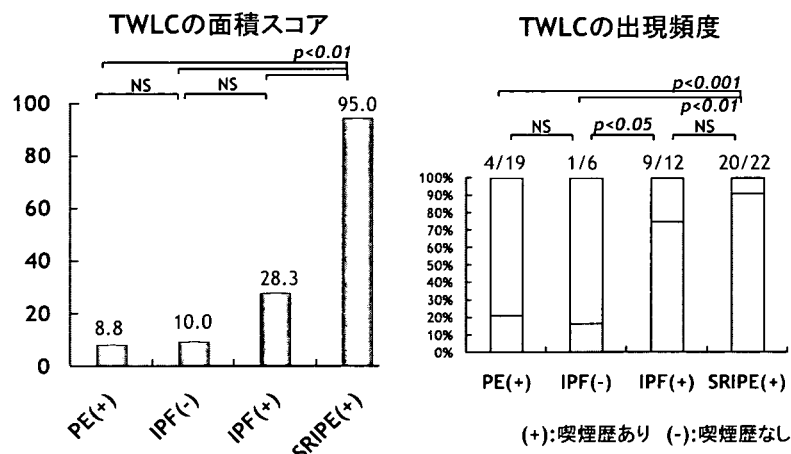


Fig5 TWLC の HRCT スコアと出現頻度

SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 504-506.

4) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.

5) J. H. Ryu, Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review European Respiratory Journal 2001; 17: 122-132.

特発性肺線維症増悪時における血漿 BNP 値の臨床的検討

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

血漿 BNP は左心不全、右心負荷、肺高血圧で上昇する事が知られている。間質性肺炎においては、肺高血圧を合併した際に上昇するとの報告がある。特発性肺線維症 (IPF) 増悪時の血漿 BNP 値の変動については不明であるため、BNP 値と患者背景や経過との関連、および予後予測因子としての可能性について検討した。当院に呼吸器症状悪化のため入院した IPF 21 名を対象として調査検討した。21 例中、急性増悪 12 例における入院時の血漿 BNP 値は、それ以外の原因による呼吸器症状の増悪 9 例に比し、有意に高値であった。一方、急性増悪 12 例のうち、死亡した 6 症例と、急性増悪を乗り切った 6 症例の血漿 BNP 値に統計学的有意差は見られなかった。血漿 BNP 値は IPF/UIP の急性増悪時に上昇するが、増悪後の予後予測因子とはなり難いと考えられた。

Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels at the Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Nasa Morokawa, Atsushi Miyamoto, Hironori Uruga, Takahiro Enomoto,
Hisashi Takaya, Kazuma Kishi, Kunihiro Yoshimura

Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

It has been reported that brain natriuretic peptide (BNP) is increased in a variety of conditions such as left ventricular dysfunction, right ventricular volume, pressure overload, and pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension can develop in idiopathic interstitial pneumonias including idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and could contribute to increased morbidity and mortality of IIPs. Thus, noninvasive parameters in evaluating pulmonary hypertension could benefit the management of IPF. We aimed to characterize the role of BNP as a prognostic factor for the acute exacerbation of IPF. In this study, we retrospectively analyzed the plasma BNP levels and prognosis in 21 patients with IPF admitted in our hospital due to worsening of dyspnea. In 12 patients who developed acute exacerbation of IPF, the plasma BNP levels were significantly higher than those of other 9 patients with IPF who had worsened dyspnea, but not by acute exacerbation. Among 12 IPF patients who developed acute exacerbation, 6 patients survived and the remaining 6 died. However, there was no significant difference in the plasma BNP levels at admission between these two groups. In conclusion, the plasma BNP levels likely do not correlate with the prognosis of acute exacerbation of IPF.

背 景

血漿 BNP は左心不全，右心負荷，肺高血圧で上昇する事が知られている¹⁻²⁾。間質性肺炎においては，肺高血圧を合併した際に上昇するとの報告があり³⁻⁴⁾，予後を推定する際の有用な因子となりうる。特発性肺線維症 (IPF) 増悪時の血漿 BNP 値の変動については不明であるため，BNP 値と患者背景や経過との関連，および予後予測因子としての可能性について検討した。

方 法

2005 年から 2007 年の間，呼吸器症状の増悪のため当院に入院した IPF 21 症例を対象とし，急性増悪例とそれ以外の呼吸器症状の増悪例について入院時の血漿 BNP 値を比較検討した。急性増悪の診断は，日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き⁵⁾に準じた。明らかな循環器疾患 (心筋梗塞，弁膜症，左心不全等) は除外した。データは平均 ± 標準偏差 (SD) で表示した。統計は t 検定を用い， $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

症例総数 21 例の内訳は急性増悪例 12 名，それ以外の呼吸器症状の増悪例は 9 名 (慢性増悪 7 名，肺癌 2 名) であった (Table 1)。入院時の血漿 BNP 値は各 79 ± 56 ， 14 ± 15 (pg/ml) であり (Table 2)，急性増悪で高値であった ($p = 0.003$) (Figure 1)。急性増悪例のうち，死亡した 6 症例と，急性増悪を乗り切った 6 症例の血漿 BNP 値の平均は各々 53 ± 45 ， 105 ± 64 (pg/ml) であり，有意な差はみられなかった ($p = 0.1$) (Figure 2)。

考 察

IPF の急性増悪で BNP が上昇する原因として，右心負荷，肺高血圧の他に，低酸素の関与が報告さ

虎の門病院呼吸器センター内科

* 研究協力者

Table 1 患者背景

患者数	21
年齢 (Mean±SD)	67 ± 10
性別 (女性:男性)	5 : 16
急性増悪	12
急性増悪以外	9
慢性増悪	7
肺癌	2

Table 2 入院時の血漿 BNP 値

	症例数	BNP (pg/ml) (mean±SD)	肺高血圧 合併例(n)
急性増悪	12	79 ± 59	6
生存	6	105 ± 64	3
死亡	6	53 ± 45	3
急性増悪以外	9	14 ± 15	2
生存	8	15 ± 17	1
死亡	1	10	1

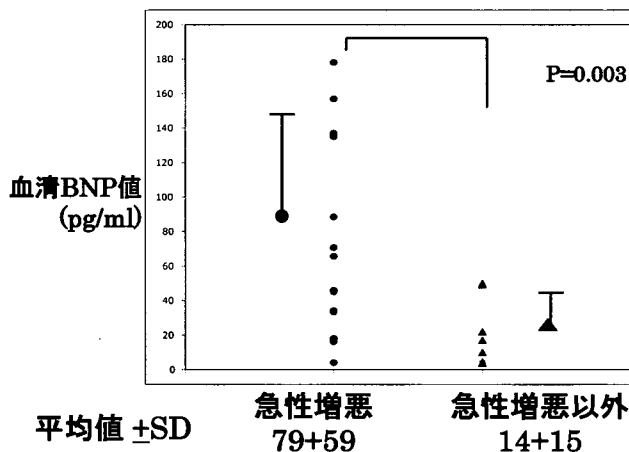


Figure 1 入院時血漿 BNP 値は急性増悪例で高値である。

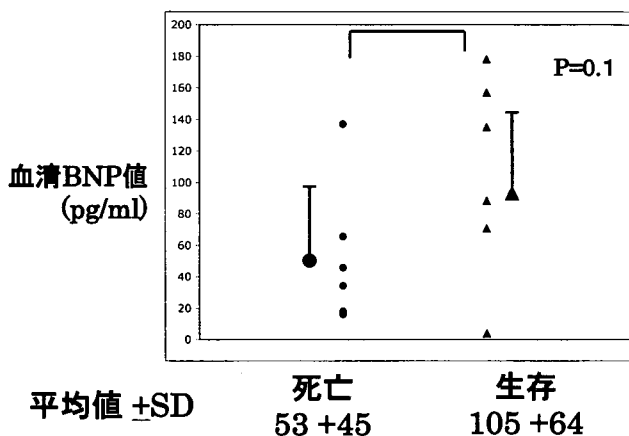


Figure 2 急性増悪例のうち死亡例と生存例では入院時の血漿 BNP 値に有意な差はみられない。

れている⁴⁾。現病の増悪を反映する因子となる可能性があると考えられるが、今回の検討では不良な予後との関連は見出せなかった。後ろ向き調査であるため、心臓超音波検査での精査および平常時と増悪時の血漿 BNP 値の比較などが困難であった。今後、前向き調査によりさらに検討を重ねる必要があるものと考えられる。

結 論

血漿 BNP 値は IPF の急性増悪時に上昇するが、増悪後の予後予測因子とはなり難いと考えられた。

参考文献

- 1) Wilkins M, Redondo J, Brown L: The Brain-natriuretic peptide family. *Lancet* 1997; 349:1307-1310.
- 2) 矢野修一, 小林賀奈子, 加藤和宏, 池田敏和: 呼吸器疾患における肺高血圧と血性 BNP 値に関する検討. *日呼会誌* 2006;44 (2) : 99-103.
- 3) Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, Behr J: Brain Natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:360-365.
- 4) Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG: Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004;126:1330-1336.
- 5) 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 (2005).

KL-6 迅速検査法の有用性についての検討

森本 耕三 石川 理恵 守屋 敦子 新井 愛子
神宮 浩之 安藤 常浩 生島壮一郎 折津 愈*

高分子量のシアロ糖蛋白であり肺細胞抗原のクラスター9に分類されるKL-6は、間質性肺炎の診断および活動性の判定補助として有用である。特に急性増悪時は気胸、肺塞栓、心不全など明らかな他疾患を除外するとともに、KL-6値の上昇を参考に診断する。しかし、従来法では、検体が血清に限られること、検体の前処理工程や毎回の検量線作成が必要であり、結果を得るために時間を要する上、外注せざるを得ない等の課題があった。今回、院内の既存の全自動化学発光酵素免疫測定システムを利用でき、血清以外に血漿検体でも測定可能であり、かつ短時間にKL-6が測定可能な検査法が開発されたことから、その性能を評価した。従来法との相関性を検討した結果、 $y = 1.094x - 6.849$ 、相関係数0.986 (N = 326)と良好な結果であった。また、同時に採取した血清と血漿の相関性は、 $y = 0.997x - 1.211$ 、相関係数0.997 (N = 225)であった。さらに、経過観察症例においても従来法と同様の結果が得られたこと、各種疾患の検体を用いた検討においても、KL-6濃度が間質性肺炎で高値であることが確認できた。以上のように、採血から結果報告を1時間程度に短縮できることから、外来における診察前検査や急性増悪を疑う症例における迅速検査法としての有用性が期待される。

Kozo Morimoto, Rie Ishikawa, Atsuko Moriya, Aiko Arai,
Yoshiyuki Jingu, Tsunehiro Ando, Souichiro Ikushima, Masaru Oritsu

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

KL-6, high-molecular-weight sialylated glycoprotein as cluster 9 of pulmonary cell antigen, is a sensitive marker for clinical diagnosis and its activity of interstitial pneumonia by the combination with diagnosis by exclusion of pneumothorax, lung embolus and cardiac insufficiency. However, the conventional commercially available assay kit has several limitations as follow; namely, requirement of serum but not plasma as sample, sample pretreatment process, long assay time caused by preparation of standard curve in each assay, suggesting the necessity of out of assay. In this study, we evaluated new assay system depend on chemiluminescence EIA (CLEIA) with fully automatic analyzer. Plasma as well as serum samples were utilized in this assay kit and no requirement of preparation of standard curve in each assay because of master calibration method. In addition, the data was reported within 1 hour. As results, good correlations were observed between this assay and conventional assay kit as $y = 1.094x - 6.849$, $r = 0.986$ using 326 samples, and between serum and plasma as $y = 0.997x - 1.211$, $r = 0.997$ using 225 paired samples. In addition, alteration of KL-6 concentration measured by this assay showed similar results by measuring with conventional kit in patients under the treatment, and elevated KL-6 concentrations were observed in samples obtained from patients with interstitial pneumonia. According to these results, new assay kit is useful as rapid test, especially medical examination of out patients as well as emergency cases with acute phase of interstitial pneumonia.

はじめに

KL-6 は体外診断用医薬品項目として、1999 年に承認され、2000 年に保険収載された。現在、血中 KL-6 の測定試薬として汎用されている方法として、サンドイッチ酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay ; EIA 法) や電気化学発光免疫測定法 (electric chemiluminescent immunoassay; ECLIA 法) を原理とした自動分析装置による測定¹⁻³⁾ が可能であるが、用手法による検体の前処理操作や測定毎にキャリブレーション同時測定が必要であることなど、全自動の測定でないために操作が煩雑で、結果を得るために時間を要する。今回、我々は院内に既存の全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」に対応した新しい KL-6 測定試薬が開発されたことから、その基礎的性能を評価した。

対象および方法

1. 対象

2007 年 4 月から 5 月の間に当センター呼吸器内科を受診した、入院患者検体および外来患者検体 (血清 326 例、血漿 225 例) を対照に検討した。

2. 方法

本測定原理は 2 ステップサンドイッチ法に基づいた化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay ; CLEIA 法) による KL-6 測定試薬 (以下、本法) である。抗体結合粒子に抗 KL-6 モノクローナル抗体結合フェライト粒子 (固相)、酵素標識抗体にアルカリフォスファターゼ (ALP) 標識抗 KL-6 モノクローナル抗体、基質には化学発光基質である AMPPD [3-(2'-spiroadamantane-4-methoxy-4-(3"-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt) を用いている。本法は全自動化学発光酵素免疫測定システムであるルミパルス Presto II により測定した。比較検討には、外注検査で用いられている ECLIA 法を原理とした電気化学発光免疫測定装置「ピコルミ II」を用いた「ピコルミ KL-6」(以下、従来法) の測定値を用いた。

日本赤十字社医療センター呼吸器内科

* 研究協力者

本法の測定対象検体は血清および血漿で、システムに検体と測定試薬をセットした後、以降の測定操作は装置内で自動的に行われる。検体 10 μ L は自動的に検体希釈液 190 μ L と混合された内 10 μ L が検体として、抗体結合粒子 50 μ L と 37 $^{\circ}$ C で 8 分間反応させる。洗浄後、酵素標識抗体 50 μ L を加えて 37 $^{\circ}$ C で 8 分間反応させ、未反応の酵素標識抗体を B/F 分離後に化学発光基質 AMPPD を 200 μ L 加える。37 $^{\circ}$ C で 4 分間インキュベーション後に、ALP の触媒作用により AMPPD 分解に伴い放出される 463nm 付近に発光極大を持つ光の発光量を測定する。この発光量から、被検体中の KL-6 濃度を算出する。測定範囲は 1 ~ 10000U/mL である。

検量線の較正は、試薬ロットごとにあらかじめ登録されているマスターキャリブレーションに対して、0 濃度と最高濃度の 2 濃度のキャリブレーションのみで事前に補正を行う方式である。

結 果

1. 基礎的検討

1) 再現性試験

濃度の異なる管理検体 3 例を用いて、6 回連続測定を行ったときの同時再現性は、変動係数 (CV) 1.9 ~ 3.3% と良好であった。また、同一試料を 6 日間連続測定を行ったときの日差再現性は、変動係数 (CV) 1.8 ~ 3.6% と良好であった。なお、キャリブレーションは初日のみ実施した。

2) 感度試験

0 濃度キャリブレーションと低濃度希釈系列で各々 20 回連続測定を行い、その発光量の平均値 $\pm 3SD$ を求め、0 濃度キャリブレーションの平均値 + 3SD と希釈系列の平均値 - 3SD が重ならない最小濃度を検出限界とした。その結果、0.63U/mL と良好であった。

3) 希釈直線性試験

各測定範囲内の 2 濃度の患者血清を専用希釈液で段階希釈したところ、原点を通る直線性が認められた。

4) 干渉試験

市販の干渉チェック・A プラス (シスメックス株式会社) を用いて、3 濃度の患者プール血清を用いて共存物質の影響を検討した。その結果、ビリル

ビン F18.1mg/dL, ビリルビン C 19.5mg/dL, 溶血ヘモグロビン 490mg/dL ならびに乳び 2290 ホルマジン濁度まで測定値への影響は認められなかった。

5) 参考基準範囲

肺疾患が認められない健常者 169 例を用いて測定を行い、対数変換後に得られた平均値 $\pm 1.96SD$ による参考基準範囲は 85 ~ 371U/mL と従来法と同等の結果であった⁵⁾。

2. 相関性試験

1) 従来法との血清相関性試験

患者血清検体 326 例を用いて、相関性試験を実施した。その結果、測定範囲全域で相関係数 0.986、傾き 1.094、y 切片 -6.849 と良好であった。また、健常者領域の 500U/mL 以下においても、相関係数 0.971、傾き 1.122、y 切片 -24.509 と概ね良好であり、全域および健常者領域ともに従来法測定値との同等性が得られた (Fig. 1)。

2) 血清血漿の相関性試験

本法における血清と血漿との測定値の同等性を検討するため、患者血清・血漿ペア検体 225 例を用いて、相関性試験を実施した結果、測定範囲全域で相関係数 0.997、傾き 0.988、y 切片 -1.211 であった (Fig. 2)。

3. 本法および従来法における KL-6 経過観察比較

経過観察中に病態が改善した患者血清 1 例を用いて、本法および従来法の KL-6 測定値比較を検討したところ、同様の傾向が認められ、本法の KL-6 測定値と従来法の KL-6 測定値の同等性が確認された。

4. 各種疾患検体の測定分布

本法における各種疾患における測定値分布を検討したところ、間質性肺炎で測定値が有意に高い結果が得られ、KL-6 は間質性肺炎に特異性が高いことが確認された (Fig. 4)。

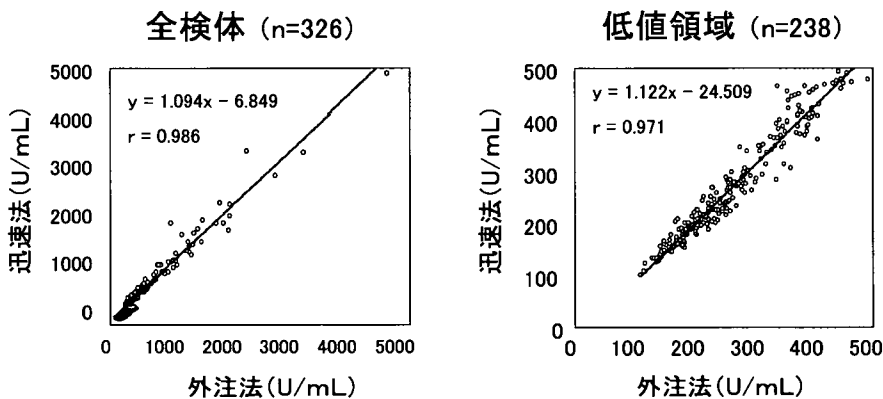


Fig. 1 相関性試験

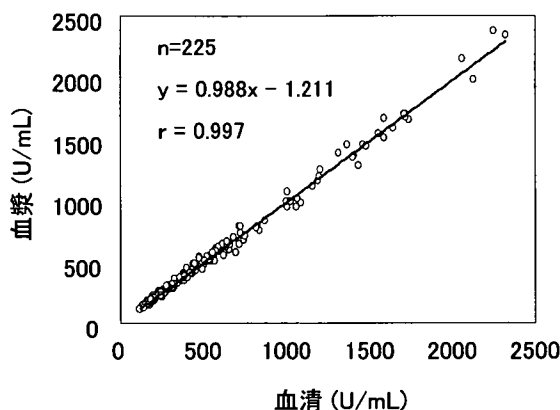


Fig. 2 相関性試験 (血清・血漿)

考 察

シアロ糖蛋白抗原 KL-6 (Sialylated carbohydrate antigen KL-6; KL-6) は、1985 年に広島大学河野修典らによって開発された抗 KL-6 モノクローナルが認識する肺細胞抗原のクラスター 9 に分類されている MUC-1 に属する膜貫通型ムチンの 1 種である^{4,5)}。I 型肺胞上皮細胞には発現せず、II 型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞、気管支腺細胞で正常でも若干発現する分子量 100 万以上の分子であり、間質性肺炎に特異性が高く、II 型肺胞上皮細胞の過形成のため、肺胞被覆液中で増殖した KL-6 が容易に血中に移行するため、血中の KL-6 が上昇する⁴⁾。これにより間質性肺炎と他疾患との鑑別、間質性肺炎の病態把握 (活動期と非活動期の鑑別) および間質

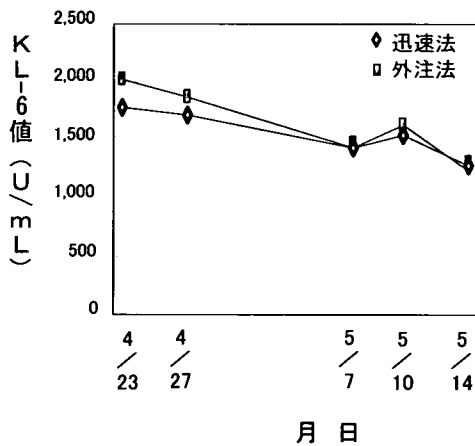


Fig. 3 本法および従来法における KL-6 経過観察比較

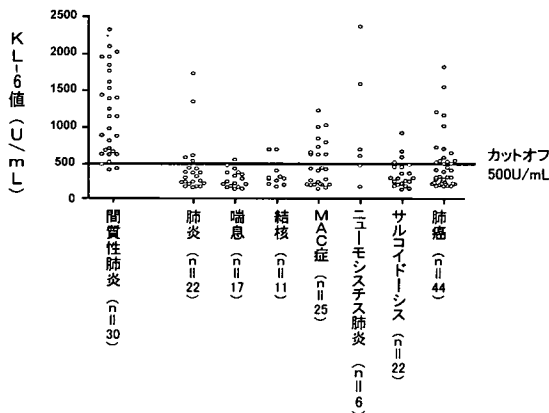


Fig. 4 各種疾患検体の測定値分布

性肺炎の治療経過観察の補助として臨床有用性が認められている^{6,7)}。特に急性増悪時は気胸, 肺塞栓, 心不全など明らかな他疾患を除外するとともに, KL-6 値の有意な上昇を参考に診断し, 早期治療の開始が可能となることから, 迅速な KL-6 測定値を得ることが臨床現場で強く要望されていた。

我々は院内に既存の全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」に対応した新しい KL-6 測定試薬の検討を実施した。その結果, 再現性試験において, 同時再現性 CV1.9 ~ 3.3%, 日差再現性 CV1.8 ~ 3.6%, 感度試験において検出限界感度は 0.63U/mL, 希釈直線性試験において原点を通る直線が得られ, 干渉試験において影響は認められず, 参考基準範囲において従来法と同等の結果が得られ, 基礎的な試薬性能は良好であった。また, 本法は従来法と同じ抗体を用いているため, 従来法との相関性において, 相関係数 0.986, 傾き 1.094, y 切片 -6.849 と良好で, SPSS による有意差

検定においても有意確率 < 0.05 で有意差が認められ, 本法を用いてもこれまでと同等の測定値を得られ, 切り替えるに際しても測定値の継続性が高いことが確認できた。治療経過観察を確認できた 1 症例における測定値比較においても, 従来法との測定値の同等性が得られ, 本法が臨床的応用に支障がないことが確認できた。

さらに, 各種疾患検体の測定値分布を用いた評価において, 測定値が 500U/mL 以上の症例率は肺炎 22.7% (5/22), 喘息 5.9% (1/17), 結核 18.2% (2/11), MAC 症 40% (10/25), ニューモシスチス肺炎 66.7% (4/6), サルコイドーシス 13.6% (3/22), 肺癌 32.5% (13/40) と比較して, 間質性肺炎では 80% (24/30) と顕著に高い結果であった。間質性肺炎以外に肺炎, ニューモシスチス肺炎, 肺癌など疾患の一部で高い症例が認められたものの SPSS による有意差検定においてニューモシスチス肺炎 (P0.414) を除いて有意確率 < 0.05 で有意差が認められ, KL-6 が間質性肺炎に特異性が高いことが確認でき, 臨床適用に十分満足できる結果であった。ニューモシスチス肺炎が KL-6 高値を示すことは一般に知られているが, MAC 症の 40% に 500U/mL 以上を認めたことは, 重症度が比較的高い症例が多く, 間質の線維化が影響しているものと思われる。今後症例毎の検討を行っていく予定である。

本法は全自動化学発光酵素免疫測定システムであるルミパルス Presto II を用いることにより, 検体前処理を含む測定工程が全自動で行われ, 簡便かつ迅速に測定することができる。これまで検査センターなど外部への依頼測定のため, 確認までに 3 日以上必要であった KL-6 測定値が, 本法を院内導入することにより採血から約 1 時間で得ることが可能になる。そのため, 本法を院内導入することにより, 迅速な治療が可能になることから, 患者への貢献度は非常に高いと考える。

参考文献

- 1) 河野修興ら：電気化学発光免疫測定法による KL-6 測定キット ED066 の間質性肺炎に対する診断能, 臨床と研究 75 (5) : 217-222 (1998)
- 2) 西村 順ら：電気化学発光免疫測定法 (Electrochemiluminescence immunoassay : ECLIA

- 法) を用いた KL-6 測定キットの開発と臨床的評価, 分子呼吸器病, 1 (5) : 382-388 (1997)
- 3) 竹川啓史ら: ECLIA 法による血清 KL-6 値測定の検討および臨床的有用性, 医学検査 50 (10) : 1384-1387 (2001)
- 4) 河野修興: KL-6, 呼吸 16 (3) : 391-398 (1997)
- 5) Hilkens J. *et al*: Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property, Trends Biochem Sci 17 : 359-363 (1992)
- 6) 河野修興: 臨床における KL-6 の使い方, 日本内科学会雑誌 95 (9) : 1858-1862 (2007)
- 7) 大成洋二郎ら: 間質性肺炎と結成マーカー, 呼吸 24 (4) : 308-313 (2005)

病理学的に **DIP** パターンを呈した間質性肺炎 5 例の検討

河村 哲治¹ 望月 吉郎¹ 中原 保治¹ 佐々木 信¹
塚本 宏壮¹ 宮川 倫子¹ 田畑 寿子¹ 岡田 秀明¹
小橋陽一郎²

剥離性間質性肺炎 (DIP) は特発性間質性肺炎 (IIPs) の一つで、喫煙と関連が深く、病理学的に DIP パターンを呈する稀な疾患である。しかし同様の病理所見は膠原病関連肺疾患や薬剤性肺炎などさまざまな疾患で認められる。今回われわれは DIP パターンを呈した 5 例に関して臨床的検討を行い、自己免疫疾患との関連を見いだしたので報告する。

Clinical study with five cases of chronic interstitial pneumonia which shows pathologically DIP pattern.

Tetsuji Kawamura¹, Yoshiro Mochizuki¹, Yasuharu Nakahara¹, Shin Sasaki¹
Hiroaki Tsukamoto¹, Tomoko Miyagawa¹, Hisako Tabata¹, Hideaki Okada¹
Youichiro Kobashi²

1) *Department of internal medicine, NHO Himeji Medical Center*
2) *Department of Pathology, Tenri Hospital*

Desquamative interstitial pneumonia (DIP) is one of the idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), and is strongly related with smoking. Idiopathic DIP shows pathologically DIP pattern, but this pattern is shown with various diseases (collagen-vascular disease associated interstitial lung disease, drug-induced pneumonitis, etc). We examined five cases of chronic interstitial pneumonia which shows DIP pattern, and found that DIP pattern may be related with autoimmune disease.

研究目的

DIPパターンは、特発性間質性肺炎(IIPs)のみならず膠原病・薬剤・塵肺などさまざまな疾患において認められる比較的稀な病理パターンである。喫煙との関連が示唆されているが、特発性DIPの独立性に関しては未だ結論が出ていない。今回われわれは、DIPパターンを呈した間質性肺炎症例に関して、膠原病との関連に着目し検討したので報告する。

研究方法

姫路医療センターにおいて外科的肺生検を行った慢性間質性肺炎のうち病理学的にDIPを主パターンとする5例に関して、臨床的検討を行った。なお解析に際してはプライバシー保護の観点に留意し守秘義務を徹底した。

研究結果

患者背景としては、全例喫煙男性、平均年齢57才(51～65才)、基礎疾患としては、RA 2例、SLE +シェーグレン症候群 1例、自己免疫性溶血性貧血(AIHA) 2例、ベーチェット病の既往 1例、発見動機は、検診異常 2例、咳嗽 1例、DOE 2例であった(表1)。血液検査所見では、CRP上昇が2例、リウマチ因子陽性が2例、抗核抗体陽性が2例であった。また肺機能検査では、%VC中央値101.4(68～103.4)、%DLco中央値47.2(24.2～80.7)、PaO₂中央値71.6Torr(66～93.2)であった(表2)。BALは4例で施行、各中央値は総細胞数 4×10^5 /ml(2～6.5)、BALFリンパ球14%(4～23)であった(表3)。画像所見としては、下肺優位が3/5、外層優位が4/5、HRCT所見は、全例で内部にcystを伴うびまん性のすりガラス状陰影を認めたが、明らかな蜂窩肺は1例も認めなかった(表4)。病理組織所見は、全例DIPパターンとNSIPパターンが混在し、リンパ濾胞形成も全例に認めた。また治療は4例でステロイド+禁煙が行われ、2例で改善、

1例は不変、1例は一旦改善するも再増悪しcyclophosphamide投与にもかかわらず死亡した。残りの1例は喫煙継続のまま経過観察中で不変(表5)。

症例を呈示する。62才男性(症例1)、RA近医加療中に労作時呼吸困難で発症、RF 1560 IU/l、RAPA>10240倍、ANA 1280倍(peripheral)、BALFリンパ球20%、好酸球12%。胸部単純写真ではびまん性すりガラス状陰影、HRCTでは内部に嚢胞を伴うGGOが斑状に分布、一部線状影も伴うが、明らかな蜂窩肺は認めなかった(図1)。胸腔鏡下肺生検では、背景に軽度の気腫様変化があるが、病変は胸膜側から内側に向け比較的びまん性に広がっており、小葉間隔壁の肥厚、胸膜の肥厚およびリンパ濾胞が散見される(図2)。拡大を上げると、病変は比較的びまん性均一で、肺胞壁など間質がリンパ球など炎症細胞の浸潤および線維の増生で中等度肥厚し、肺胞構造の改変傾向もみられるが、病変の時相は比較的一様である。こうした病変を背景に、内腔に、広範囲にわたってかなり高度の肺胞マクロファージの滲出を認める。小葉間隔壁の肥厚あるいは胸膜の肥厚など広義の間質に病変が広がり、リンパ濾胞形成などもみられる(図3)。以上から病変はDIPおよびNSIPパターンであり、RAに伴う肺病変に矛盾ないものと考えられた。methylprednisolone 1g×3日間のステロイドパルス療法後、prednisolone 60mg/日より開始、改善を認め、以後cyclophosphamide 50mg併用しながらステロイド漸減した。しかしその後、肺結核、気胸を併発、呼吸不全が進行し、生検後約8年で死亡した。

考 察

特発性DIPと喫煙の関連性を指示する報告は数多くなされているが、DIPが喫煙率に見合うだけの発症率を示していないことから、喫煙以外に何らかの要素が関与すると考えざるを得ない。今回検討した5例はすべて喫煙者で、3例は明らかな膠原病を合併、他の2例もベーチェット病や自己免疫性溶血性貧血といった自己免疫性疾患の既往を有していた。このことは、喫煙以外の発症因子として自己免疫疾患の可能性があることを示唆している。膠原病とDIPとの関連については、リウマチ関連肺

1: NHO 姫路医療センター内科

2: 天理よろづ相談所病院病理

表 1

	年齢	性	Brinkman index	粉塵曝露歴	基礎疾患	発見動機	パチ指	Fine crackle
症例1	62	M	800	—	関節リウマチ	DOE	+	+
症例2	51	M	500	—	ベーチェット病、RF上昇	咳嗽	+	+
症例3	53	M	1150	—	関節リウマチ、AIHA	胸部異常影	—	+
症例4	65	M	1350	—	SLE、シェーグレン症候群	DOE	—	+
症例5	57	M	500	—	AIHA	胸部異常影	+	+

表 2

	WBC	CRP	KL-6	RF	ANA	%VC	FEV1.0%	%DLco	PaO2
症例1	9100	4.1	ND	1560	x1280	68	89.3	39.7	66.4
症例2	10300	0.8	ND	62	—	103.4	65	58	71.6
症例3	9800	0.1	1370	—	±	101.7	79.6	47.2	93.2
症例4	8600	3.15	607	—	x1280	73	78.5	24.2	66
症例5	8700	0.06	867	—	—	101.4	73.7	80.7	89.6

表 3

	総細胞数	Lym	Eos	Neu	MΦ
症例1	ND	20	12	4	64
症例2	2.0x10 ⁵ /ml	23	2	0	75
症例3	未施行				
症例4	6.5x10 ⁵ /ml	4	76	15	5
症例5	4.0x10 ⁵ /ml	5	5	1	89

表 4

	上下優位	内外優位	GGO+cyst	広義間質肥厚	牽引性気管支拡張	蜂窩肺
症例1	—	—	+	—	—	—
症例2	—	外層	+	+	±	—
症例3	下	外層	+	±	±	±
症例4	下	外層	+	+	±	—
症例5	下	外層	+	—	—	—

表 5

	病理所見	禁煙	ステロイド	免疫抑制剤	効果	転帰
症例1	DIP + NSIP + LH	+	+	CPA	初期有効	死亡
症例2	DIP + NSIP + LH	+	+	—	有効	改善
症例3	DIP + NSIP + LH	+	+	—	不変	不変
症例4	DIP + NSIP + LH	+	+	—	有効	改善
症例5	DIP + NSIP + LH	—	(+)	—	評価不能	やや悪化

図 1

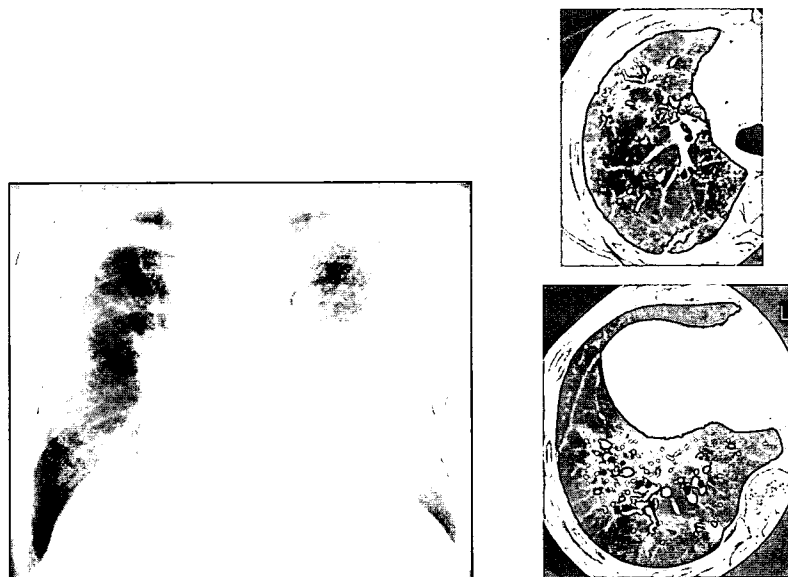
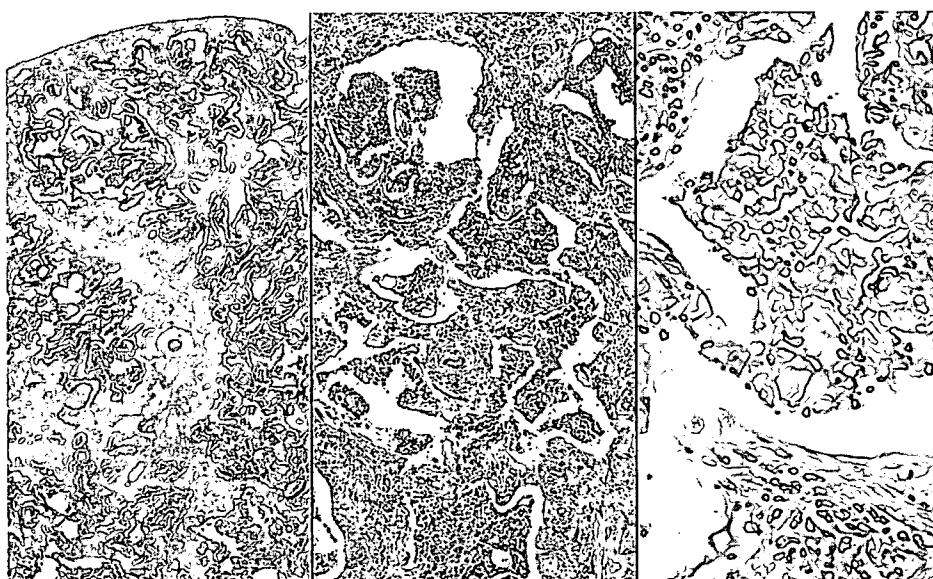


図 2



図 3



疾患の検討での少数例や本邦における症例報告が散見される程度で、未だ不明な点が多い^{1,4)}。間質性肺炎が膠原病に先行して発症することはしばしば経験されることであり、一見特発性 DIP と思えるような症例も、膠原病発症の可能性も含め、慎重な経過観察が必要であるを思われた。

結 論

DIP は喫煙のみならず自己免疫疾患との関連が示唆された。

参考文献

- 1) Yousem SA, *et al*: Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:770-7
- 2) 石井 寛, 他: 剥離性間質性肺炎の 1 例—本邦報告例の臨床的検討—. *日呼吸会誌*, 40:160-165, 2002
- 3) 佐藤長人, 他: 膠原病合併が否定できない肺門縦隔リンパ節腫大を伴う剥離性間質性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌*, 42: 446-453, 2004
- 4) Tanaka N, *et al*: Rheumatoid arthritis-related lung diseases:CT findings. *Radiology*. 2004; 232:81-91.

X線マイクロアナライザー (EPMA) での 肺組織元素分析が有用であった間質性肺炎の3例

富岡 洋海^{1**} 金田 俊彦¹ 久保田未央¹ 谷 鎮礼¹
金子 正博¹ 藤井 宏¹ 勝山 栄治² 森山 寛史³
島岡 雄一³ 鈴木 栄一^{4*}

職業性粉塵暴露歴のある間質性肺炎症例3例-それぞれ電池材料製造業 (Co, Ni 等), ゴム加工工業 (貝殻, 鉍石, 酸化チタン等), 鉄板製造業-の肺組織において, X線マイクロアナライザー (EPMA) による元素分析を行い, それぞれ Co, Si と Ti, Fe を線維化病変内に検出し, 吸入粉塵との関連が疑われた. 本法は肺組織での二次元元素分析が可能であり, 線維化病理所見と元素分布との検討に有用である.

研究目的

粉塵吸入歴を有する間質性肺炎患者の肺組織において、X線マイクロアナライザー (EPMA: Electron Probe Microanalyzer) による元素分析を行い、それぞれの吸入粉塵金属を直接肺組織から検出し、吸入粉塵と間質性肺炎との関連性について検討する。

研究方法

EPMA: 肺組織から厚さ3 μ mの病理組織切片を作成し、高純度ガラスカーボン試料台に貼付、波長分散型X線マイクロアナライザー (島津製作所 EPMA-8705) をセットし、電子線照射 (加速電圧: 20kV, 試料電流: 0.8 μ A) を行い、発生した特性X線を波長別に振り分けて元素を同定する。

研究結果

症例 1 (33 歳, 男性): 電池材料製造業 (電極用に Co, Ni, Ti などを溶解, Be の使用はなし) につき, 数年後より咳嗽, 労作時呼吸困難が出現, 胸部 HRCT では胸膜下優位に微細な小粒状影と ground glass opacity を認め (図 1), 外科的肺生検では周囲に層状の線維化を伴う壊死のない類上皮細胞肉芽腫と小葉辺縁部の線維化を認め (図 2), 胸膜直下の黒色粒子が強く沈着する部分での EPMA では Co, Al, Ti, Si などが検出された。Co により肉芽腫性間質性肺炎がおこる場合があるとされており (Morgan WKC. Tungsten carbide pneumoconiosis (Hard metal disease) and related syndrome. In: Morgan WKC, Seaton A, ed. Occupational lung diseases. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1995; 442-448), EPMA により通常肺には検出されない Co が検出され, 職業性暴露との関連が伺われた。



図 1

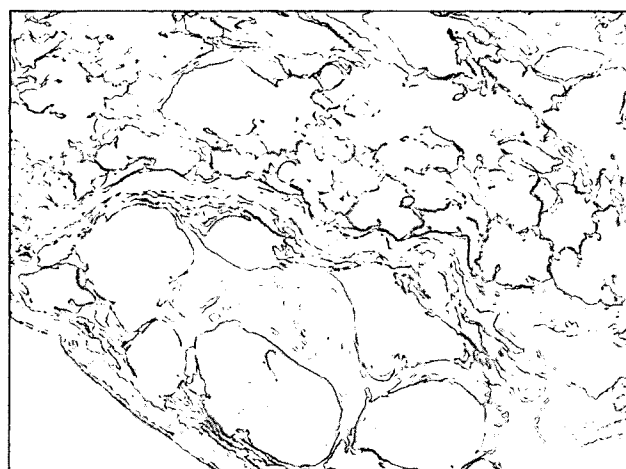


図 2

症例 2 (62 歳, 男性): 約 40 年間ゴム加工業 (ゴムの原料に “クレー” と呼ばれる貝殻, 鉍石や酸化チタン等を混ぜて練る作業) に従事, 塵肺として経過観察中に強皮症が出現し, 画像所見では, 両上葉の塊状影に加え, 両下肺野に honeycombing を伴う間質性変化が出現 (図 3), 間質性肺炎の増悪で死亡, 剖検所見では塊状線維化, 器質化線維化病変, honeycombing を認め, 線維化が強く, 粉塵が多く沈着した部位での EPMA では, Ti も比較的強く分布していたが, Si が高濃度に検出された。Si の吸入により強皮症をはじめとする膠原病がおこることが知られており (McHugh NJ, Whyte J, Harvey G, et al. Anti-topoisomerase I antibodies in silica-associated systemic sclerosis. A model for autoimmunity. Arthritis Rheum 1994;37: 1198-1205), 本例も silica-associated systemic sclerosis と考えられた。

1: 神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科

2: 同 病理科

3: 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 (第二内科)

4: 新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部

* 分担研究者

** 研究協力者

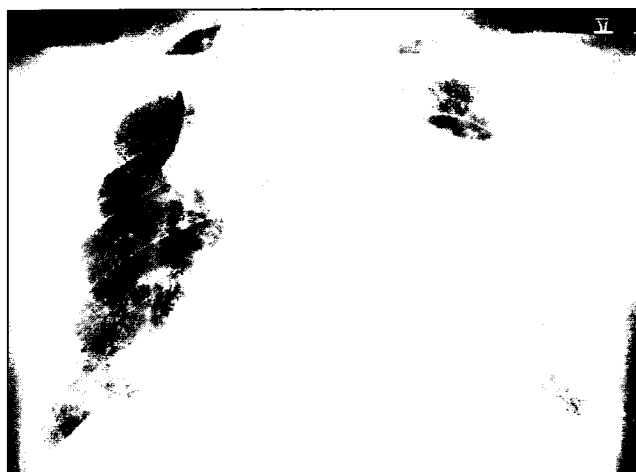


図3

症例3 (88歳, 男性): 約7年間鉄板を削る仕事に従事, 肺気腫, 間質性肺炎(図4)としてHOT中, 腰椎圧迫骨折を契機に呼吸不全進行し, 肺炎も併発し, 死亡, 剖検所見では, 右下葉の器質化肺炎(MRSA検出)に加え, 左右上葉に一部honeycombを伴う瘢痕性線維化病巣を認め, 気管支血管束周囲の粉塵沈着部位でのEPMAでは, 定性分析でFeが70%以上と優位に検出され, 職業的暴露による間質性変化が推測された。



図4

考 察

粉塵吸入歴を有する間質性肺炎患者の肺組織において, EPMAによる元素分析を行い, それぞれの吸入粉塵金属を直接肺組織から検出し, 間質性肺炎との関連が疑われた. 従来から行われてきたエネルギー分散型EPMAに対し, 今回使用した波長分散型EPMAは, 感度がより高く, また肺組織での二次元元素分析が可能であり, hard metal lung diseaseにおける解析でもその有用性が報告されている (Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, *et al.* Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176: 70-77). 原因不明とされる特発性肺線維症 (IPF) においても, 金属粉塵が発症のリスクである可能性が報告されており (Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, *et al.* Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 307-315), 今後 IPF における環境因子についての検討にも有用性が期待できる。

結 論

職業性粉塵暴露歴のある間質性肺炎症例の肺組織においてEPMAでの元素分析は, 間質性線維化病変と吸入粉塵との関連についての検討に有用である。