

表4 抗癌剤と薬剤性肺障害の頻度

薬品名	頻度(%)
Paclitaxel(タキソール®)	0.54
Docetaxel(タキソテール®)	0.1
Amurubicin(カルセド®)	2.2
Gefitinib(イレッサ®)	5.81
Gemcitabine(ジェムザール®)	1.50
Vinorelbine(ナベルビン®)	2.45
Pepleomycin(ペブレオ®)	6.90
Bleomycin(ブレオ®)	10.20
CDDP(ブリブラチン®, ランダ®)	0.38
CBDCA(パラブラチン®)	0

(文献¹⁰⁾より引用)

なければならない。したがって、IPの状態も十分に考慮した上で、化学療法を選択することも重要である。

一方、化学療法が重要な位置を占める小細胞肺癌の場合には、可能な限り積極的な化学療法を行うことが、その延命効果につながる。この場合には現時点での基本的な薬剤であるプラチナ系薬剤とペプシド®の併用療法(PE療法)は比較的安全に行える治療法であると考えられる。その後の再発時の薬剤としてはエンドキサン®+アドリアシン®+オンコビン®(CAV療法)は投与可能な薬剤メニューではあるが、この場合にも十分なICが必要であることはいうまでもない。

3. 放射線療法について

放射線治療の後に放射線肺炎を生じることは常識である。とくに照射野以外に生じる間質性肺炎は致命的となる可能性もあることが知られ

ている。したがって、間質性肺炎を伴う症例への放射線療法については、さらなるリスクを生じるためよほどのことがない限り安易な治療は避けるべきである。また、近年注目を浴びている外科的放射線療法(surgical radiotherapy)についても対象となる腫瘍の大きさは比較的小さいものの放射線を多方向から照射するため肺野には予想以上の放射線被ばくが生じており、IP合併例では放射線療法によって引き起こされるIPの急性増悪が致命的となる可能性も高い¹¹⁾ため、IP合併例では原則禁止にすべきであるとの意見も多い。

4. 放射線化学療法について

局所進行肺癌においては放射線化学療法が標準的な治療であり、近年の治療の進歩によって根治の可能性もある治療法である。しかしながらIP合併症例においては放射線療法と化学療法の併用により、化学療法単独以上にIP増悪のリスクが高くなる可能性が生じるとされる。したがって、放射線化学療法もIP合併肺癌症例では原則禁忌と考えるべきである。

IP合併肺癌におけるIP活動性評価

IPの活動性の評価については従来LDHなどのマーカーが使用されてきていたが、近年開発された間質性肺炎のマーカーであるKL-6, SP-D, SP-AはIPの活動性評価には有用なマーカーである。これらのマーカーを予後因子とする報告⁷⁾も散見されており、また、放射性肺炎における発

表5 抗癌剤の禁忌と慎重投与

薬剤	
禁忌	ブレオ®, ペブレオ®, カンプト®, カルセド®, ジェムザール®
慎重投与	イレッサ®, ナベルビン®, ハイカムチン®, タキソテール®, タキソール®
記載なし	ブリブラチン®, ペプシド®, アドリアシン®, エンドキサン®, オンコビン®

下線薬は胸部単純写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎で禁忌 (添付文書より)

表6 抗癌剤におけるIPと肺障害

リスク因子	オッズ比(95%CI)
軽度のIPと正常肺広がり(60~100%)	4.80 (1.83~12.63)
軽度のIPと正常肺広がり(10~50%)	6.08 (1.09~33.98)
中等から重症IPと正常肺広がり(60~100%)	5.55 (1.40~21.99)
中等から重症IPと正常肺広がり(10~50%)	25.27 (5.74~111.28)

(文献¹¹⁾を引用改変)

症予想因子としても有用とされ、IP合併肺癌症例では治療中は定期的にチェックしておくことで、より早期に病態を把握することができる可能性がある。

おわりに

IP合併肺癌の治療においても、まず病期の評価をきちんと行った上で、IPの活動性を評価して治療方針を決定すべきである。しかしその一方で軽微な間質性肺炎(病変)においても外科的治療や化学療法によって急性増悪の病態を呈する場合があるため、十分なICの上で肺癌に対する治療を行うべきである。

文 献

- 1) Fujimoto T, Okazaki T, Matsukura T, et al. Operation for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : surgical contraindication? *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 : 1674.
- 2) Shah NR, Noble P, Jackson RM, et al. A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005 ; 22 : 167.
- 3) Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 69 : 376.
- 4) Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1558.
- 5) Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer : risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 1321.
- 6) Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer : analyses of short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 1141.
- 7) 千田雅之, 高橋博人, 山中秀樹, ほか. 限局性間質性肺炎からの肺癌手術後急性増悪例の検討. *胸部外科* 2005 ; 58 : 22.
- 8) Takeda S, Maeda H, Sawabata N, et al. Clinical impact of interstitial pneumonia following surgery for lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; 54 : 268.
- 9) Kushibe K, Kawaguchi T, Takahama M, et al. Operative indications for lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007 ; 55 : 505.
- 10) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会. 薬剤性肺障害の評価. 治療についてのガイドライン. 東京:メディカルレビュー社;2006.
- 11) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer, a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1348.

* * *

表1 IPFと診断される可能性を生じる職業・疾患

- ・農夫(含慢性過敏性肺炎)
- ・家畜飼育
- ・理容・美容業
- ・鳥飼育(含慢性過敏性肺炎)
- ・石工(切削・研磨)
- ・大工
- ・科学・石油化学製造
- ・絶縁・断熱作業
- ・鉱山作業・トンネル作業
- ・木工作业(含慢性過敏性肺炎)
- ・金属作業(含慢性過敏性肺炎)
- ・塗装業(含慢性過敏性肺炎)
- ・印刷業・電気工事

(文献¹⁾より引用改変)

表3 IPF/UIPの病理学的な鑑別診断

- ・IIPsの他の病型, 特に fibrotic NSIP
- ・膠原病肺
- ・石綿肺
- ・慢性過敏性肺炎
- ・Hermansky-Pudlak 症候群
- ・薬剤性肺炎
- ・無気肺硬化

(文献¹⁾より引用)

fibrosing NSIPについて

非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia; NSIP)はIIPsのなかでは比較的新しい疾患概念³⁾であり, UIPと対比して報告されている病理像である。基本的には本疾患概念も病理学的な観点から報告された病態である。NSIPのなかでも病理学的には構造改変を伴う線維化性の病態(fibrosing NSIP; fNSIP)⁴⁾がIPF/UIPとの鑑別上問題になるとされている。今回のテーマはIPFとCHPであるが, IPFとfNSIPとの鑑別は病理学的にも困難な症例があるとされており, またfNSIPであっても蜂巣肺を呈することは稀ではないとすることを考慮すれば, 当然CHPとfNSIPとの問題は避けて通れないことである。実際, 本疾患概念を報告したKatzensteinらの論文³⁾のなかでも1例では過敏性肺炎の症例であったと記載されており, NSIPからみてもIPF/UIPは鑑別上重要な疾患^{5,6)}である。

表2 IPF/UIPの主要な病理学的所見

- 1) 病変分布は胸膜側・小葉辺縁性に優勢で, 正常肺を介して繁盛に分布する
- 2) 病変は既存の肺胞構造が改変された密な線維化病変が主体で, しばしば蜂巣肺形成を伴う
- 3) 密な線維化病変の辺縁部に活動性の線維芽細胞巣(fibroblastic foci)が散在性に観察され, 病変の時相は多彩である
- 4) 蜂巣肺は密な線維化病変内の末梢気腔の拡張したものである
- 5) 蜂巣肺の内腔面はしばしば細気管支上皮に被覆され, その壁には平滑筋増成を伴い細気管支化を示す

(文献¹⁾より引用)

過敏性肺炎について

過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis; HP)は何らかの有機性吸入抗原によって生じる外因性の肺炎であり, 臨床的には発症形態から慢性型と急性型に大きく2群に分けられる。慢性型は発症時が明確ではなく知らないうちに病状が進行し, 徐々に線維化が生じて呼吸困難で発症する潜在性発症型のCHPであり, この病態が臨床UIPとの鑑別が最も困難である。

一方, 急性発症型は急性症状のみを生じ, 1回の病態はそれで完結する。このうち, 繰り返し発症しても線維化は生じない間欠性の場合と, 急性発症を繰り返し, 徐々に線維化が生じ, 最終的には進行性の呼吸機能障害を生じる再燃症状軽減型に分けられ, 後者はCHPとして認識されている。したがって, CHPには潜在性発症型と再燃症状軽減型の2つのタイプがみられることになる(図1)。

いずれの場合も抗原刺激によって, 不可逆的な変化すなわち構造改変と線維化性病態が生じることにより, 進行性の呼吸機能障害が生じる。また, CHPを生じる原因抗原としては様々なものが知られており(表4), 詳細な問診はIPFとCHPの鑑別上不可欠である。なかでも職業歴の聴取は臨床上一般に行われるが, 鳥関連の聴取は不十分な場合が多く, 鳥関連の病歴聴取は特に詳細に行うことが重要である。この点について, われわれは鳥関連の問診表を作成して鳥関連の抗原曝露についてもれなく検討している。

HPの診断においては, 間欠型や再燃症状改善

型のHPでは抗原隔離による症状の改善、抗原曝露による症状の再燃があればHPの診断は臨床比較容易である。しかしながら、潜在進行型の場合にはepisodicな病態は呈さないため、臨床経過から疑うことは困難である。実際、Oh-taniらの報告⁵⁾では26例中16例が潜在性発症型であったとしており、UIP like patternでは11例全例が潜在性発症型であったとしている。

また、再燃症状軽減型の場合には通常BAL所見ではlymphocytosisの所見やOKT4/OKT8の低値が認められるが、農夫肺や鳥関連ではOKT4/OKT8の上昇を認める場合が多い。しかし、潜在進行型の場合には必ずしもlymphocytosisを認めるわけでもなく、またその程度も軽い。また、OKT4/OKT8は上昇することも少なくない。病理学的に線維化性の病変が強くなるに従ってlymphocytosisの程度は軽微⁵⁾となり、いわゆるUIP like patternではBALF所見からもHPを疑う根拠は低くなる。

画像上の所見としては、Sahinら⁸⁾はfibrotic HP 15症例とnonfibrotic HP 11症例のCT所見

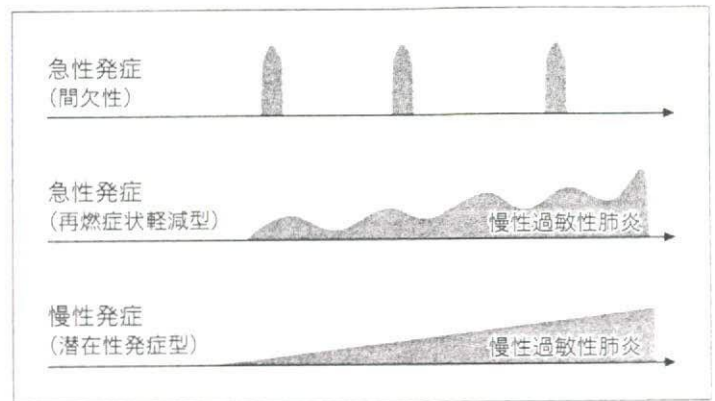


図1 過敏性肺炎の病型

の比較を行い、fibrotic HPでhoneycombは53%(8/15)、traction bronchiectasisも53%(8/15)に認められ、総合的な画像診断としてはUIP patternと診断されたものはfibrotic HPでは40%(6/15)、nonfibrotic HPではhoneycombやtraction bronchiectasisのいずれも認められなかったとしている。したがって、fibrotic CHPの場合には画像上でもIPFとの鑑別が困難である症例が存在する。

表4 慢性過敏性肺炎の原因抗原

疾患名	発生状況	抗原
夏型過敏性肺炎 塗装工肺 住居関連過敏性肺炎	住居 自動車塗装 isocyanate 住居	<i>Tricosporon asahii</i> , <i>T. mucoides</i> <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> <i>Cephalosporium acremonium</i> <i>Penicillium corylophilum</i>
鳥関連過敏性肺炎	鳥飼育, 自宅庭への鳥飛来 鶏糞肥料使用, 間接曝露 剥製, 羽毛布団使用	鳥排泄物 羽毛
加湿器肺 農夫肺	加湿器使用 酪農作業	<i>Aspergillus flavus</i> ?, <i>Phoma herbarum</i> ? <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Absida corymbifera</i> , <i>Eurotium amstelodami</i> <i>Wallemia sebi</i> <i>Rhizopus</i> 属
機械工肺 (machine operating lung) 小麦粉肺 コーヒー作業者肺 温室栽培者肺	トラクター運転 自動車工場 菓子製造 コーヒー豆を炒る作業 ラン栽培(温室) キュウリ栽培(温室)	合成水溶性機械洗浄液中 <i>Acinetobacter lwoffii</i> ?, <i>Pseudomonas fluorescens</i> ? 小麦粉 コーヒー豆塵埃 不明
きのこ栽培者肺	椎茸栽培 エノキダケ栽培	不明 椎茸胞子 エノキダケ胞子 [?]

(文献⁷⁾より引用)

表 5 CHP 外科的肺生検の病理学的分類

報告者 (報告年度)	症例数	UIP-p	fNSIP-p	cNSIP-p	その他
Ohtani ら ³⁾ (2005)	26	11	8	5	2
Churg ら ⁹⁾ (2006)	13	6	4		3
Trahan ら ⁹⁾ (2008)	15	2	1 (NSIP)		12 (UIP+ NSIP2)
井上ら ¹⁰⁾ (2006)	8	4	1 (NSIP)		3

また、CHP の病理像については様々な報告があり、典型例では病理学的に HP と診断されるが、NSIP や UIP であるとの報告(表 5) も少なくない。Ohtani らの報告では、CHP 26 例中 11 例が UIP like pattern, 8 例は fNSIP like pattern であったとし、Churg ら⁹⁾ は 13 例の報告で 6 例が UIP 様, 4 例が fNSIP 様, 3 例が小葉中心性の線維化病変であったと報告している。Trahan らの報告⁹⁾ では外科的肺生検を同一症例で複数個生検しており、UIP pattern 2 例, NSIP pattern 1

例で、その他のなかには病理学的に HP と診断しえた症例が 10 例であり、残りの 2 例は HP の病理像と UIP または NSIP の 2 つの所見が混在した症例である。また、われわれの報告¹⁰⁾ では UIP pattern 4 例, NSIP pattern 1 例で、その他の 3 例では UIP 類似病変と NSIP が混在していた症例であった。

したがって、CHP においても IIPs と同様に病理学的所見は必ずしも均一ではなく、生検部位によっては様々な病理像を呈し病理学的な診断が困難な症例も少なくないと考えられる。このなかで病理学上 CHP を疑う重要な所見^{3,11)} は小葉中心性の病変がみられることである。肉芽腫は HP には特徴的な所見であるが、Ohtani ら³⁾ は肉芽腫は UIP like lesion の症例では全く認められなかったとしている。しかし、巨細胞は他の病態と同様に 70% 以上で認められたと報告しており、CHP を疑う所見として巨細胞の存在も重要と思われる。

次に自験例を提示する。咳、呼吸困難で受診し、画像上は CT にて両下肺肺底部胸膜直下に軽



図 2 鳥関連慢性過敏性肺炎

a/b/c

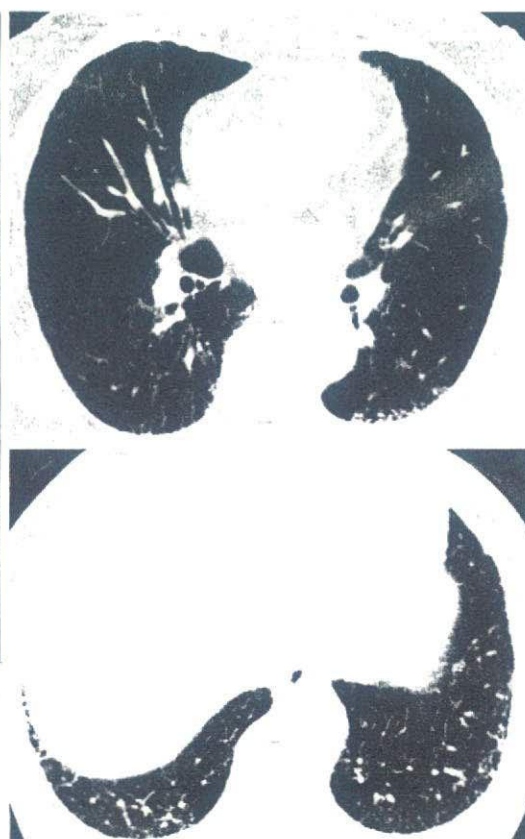


表 6 慢性過敏性肺炎の診断基準

1. 環境誘発あるいは抗原吸入誘発試験で陽性
 2. 組織学的に線維化が観察される(肉芽腫の有無は問わない)
 3. HRCT で線維化所見と honeycomb が観察される
 4. 肺機能の拘束性障害が1年以上にわたって進行性である
 5. 過敏性肺炎と関連した症状が6カ月以上続く
 6. 当該抗原に対する抗体あるいはリンパ球増殖試験が陽性か、両者が陽性
- 以上1か6および2か3, および4か5の3項目以上を満足させれば慢性過敏性肺炎と診断する

付記として

- 1) 環境誘発試験は陰性のこともあるが, 抗原誘発試験は陽性となる. この場合, 症状の発現は弱くても, 白血球数, CRP, PaO_2 , DLco などの検査所見の変化だけでも陽性と判定する
- 2) 病理学的所見では肉芽腫はほとんどみられず, 限局性の honeycomb, リンパ球主体の胞隔炎とリンパ球の集簇がみられる
- 3) 症状は抗原吸入を持続しても軽くなることが多い. 労作時呼吸困難が主な症状である
- 4) 抗体が陰性で抗原添加リンパ球刺激試験だけが陽性例もみられる
- 5) KL-6, SP-D は高値
- 6) 慢性過敏性肺炎の発症環境として, カビの多い住宅や仕事場, 羽毛布団使用, 隣人の鳩飼育, 公園・神社・駅の野鳩, 野鳥の集団棲息などがある

(文献⁷⁾より引用)

微な網状陰影を認めた(図2). 外科的肺生検ではルーペ像で示すように胸膜直下に線維化病巣を認め, 正常肺は線維化病巣に接して認められており, いわゆる UIP pattern 像であった(図3). しかし, H-E 染色では単なる線維化病巣と考えられた病変は, 弾性線維染色(EvG 染色)では小葉中心性病変が線維化によって胸膜下に牽引され, 病変の主体は小葉中心性の線維化病変と考えられた(図4). 以上の所見は典型的な UIP 像とは異なり, HP の可能性が考慮され, 後に行った BALF 中の pigeon droplet extract に対する抗体が陽性と判明し, 鳥関連過敏性肺炎と診断した.

CHP の診断とその意義

CHP の診断基準を表6に示す. この診断基準からもわかるように1と6, 2と3, 4と5の各1項目が診断に必要であり, なかでも1, 6については鳥関連 CHP の診断についてさえも国内で検

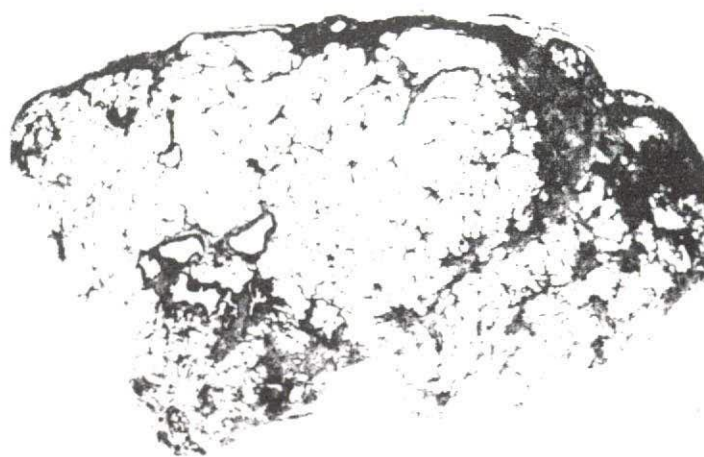


図3 VATS 標本のルーペ像

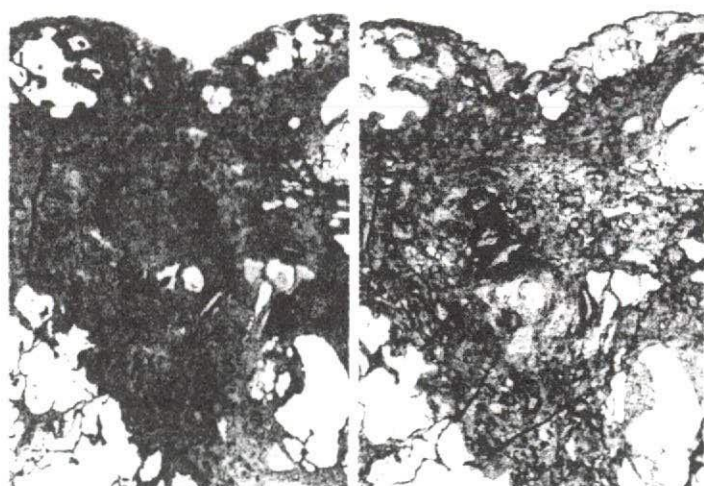


図4 VATS 線維化病変の H-E 染色と EvG 染色像 (弱拡大像)

査が可能な施設は限られており, 多くの施設では鳥関連 CHP を疑っても確定診断できないという事実がある. したがって, IPF における CHP の関与がどの程度あるかについては全国で施行可能な検査法の普及が必須である.

CHP の症例が画像的にも病理学的にも IPF とほぼ同じ表現形をすることは, これまでの報告^{5,6,8-10)}で明らかにされてきている. したがって, IPF/UIP の診断において CHP の診断方法に制限がある現状では, IPF のなかに CHP が混在することは避けられない. 実際当院の慢性間質性肺炎 62 例中鳥関連 CHP が 8 例(12.9%)を占めており¹⁰⁾, 鳥関連の検査を行わなければ特発性として取り扱われることになったはずである. したがって, IPF の多くが CHP かと問われれば,

現在全例でCHPの検索が行われていない状況を考慮すると、その可能性は十分考えられると言わざるを得ない。つまり、IPFの診断にはCHPの除外診断を十分に行うことが必要であり、これには先に述べてきたようにCHPを生じる可能性のある職業歴の詳細な問診はもちろんのこと、そのうえでCHPの診断基準を満たすために必要な検査を行うことである。しかし、わが国の臨床現場では鳥関連をひとつとっても容易に診断はできないのが実情である。この点を改善しなければCHPは特殊な施設でしか診断できない domestic disease としての域を出ない可能性があり、われわれの施設でも鳩血清によるリンパ球刺激試験や独自の抗体測定を開始しているところである。

IPFとCHPの予後について

IPFは症状発現後の50%生存率は2~3年と極めて予後不良の疾患である。一方、CHPにおいても線維化を生じる病態では予後不良であることが報告^{5,8-10)}されているが、IPFとの比較では予後は良好とされる¹²⁾。病理学的に線維化を認める症例では、予後不良であるとSahinらは報告している⁸⁾。Ohtaniら⁵⁾は、予後の記載のあるUIP like pattern 9例中6例が死亡し、fNSIP like pattern 7例中4例が死亡し、その他の病理像での死亡例は認められなかったとしている。また、自験例¹⁰⁾では8例(12.5%)中2例が死亡していた。いずれにしろCHPでは線維化を生じる病態の予後は不良であることには間違いない。

おわりに

IPFは原因不明の疾患であるが、どこまで除外診断を行ったかが最も重要なポイントである。そのなかでCHPはIPFにおける鑑別疾患として重要な病態であることは間違いのない事実であるが、CHPの確定診断のためには将来的にはどこでも実施可能な検査法を確立していくことが重

要な課題であると考えられる。

文 献

- 1) 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. 南江堂, 東京, 2004
- 2) American Thoracic Society, European Respiratory Society: ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304, 2002
- 3) Katzenstein ALA, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Patol* 18: 136-147, 1994
- 4) Travis WD, Matsui K, Moss J, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *AJ Surg Pathol* 24: 19-33, 2000
- 5) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al: Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 60: 665-671, 2005
- 6) Churg A, Muller NL, Flint J, et al: Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 30: 201-208, 2006
- 7) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 稲瀬直彦, 他: 慢性過敏性肺炎. *日内会誌* 95: 1904-1911, 2006
- 8) Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, et al: Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features-comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 244: 591-598, 2007
- 9) Trahan S, Hanak V, Ryu JH, et al: Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest* (in press)
- 10) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本 稔, 他: 鳥関連過敏性肺炎 8例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 44: 550-555, 2006
- 11) 小橋陽一郎: 小葉中心性病変と慢性過敏性肺炎. *治療学* 40: 1234-1237, 2006
- 12) Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al: Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 148: 49-53, 1993

II びまん性肺疾患

A. 間質性肺炎

急性間質性肺炎

Acute interstitial pneumonia (AIP)

Key words : 急性間質性肺炎, びまん性肺胞障害, 滲出期, 器質化期, 急性呼吸促迫症候群

田口 善夫

はじめに

急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP)¹⁾ は特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias) の一疾患であり, 病理学的にはびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD) を呈する予後不良の疾患である.

1. 概念・定義 (表 1)

AIP は 1986 年に Katzenstein ら²⁾ が病理学的に原因不明の DAD を呈した 8 症例を独立疾患として報告したことに始まる. その後 Hamman-Rich 症候群³⁾ が同一疾患であることが示された.

病理学的には原因不明の DAD を生じる病態であり, いわゆる原因不明の急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) である. つまり AIP とは経過が急性な間質性肺炎ではなく, あくまで DAD を呈する病態である.

2. 病 因

AIP の病因は不明である. 実際にはウイルス感染などの除外は困難であり, 注意が必要である.

3. 病態 (表 2)

a. 臨 床 像

性差はなく, 平均年齢は 53 歳で, 比較的若年層に認められる. 特徴的な症状としては急速に進行する呼吸困難であるが, 初発症状としては風邪症状 (flu-like symptom) のことが多い.

表 1 AIP の定義

1. 病歴が 60 日以内の急性発症
2. 両側びまん性の浸潤影
3. 外科的肺生検での器質化期または増殖期のびまん性肺胞障害
4. 既知の刺激因子または先行する病態が存在しない (感染, SIRS, 環境または毒素の曝露, 膠原病, 先行する間質性肺疾患)
5. 以前の胸部写真が正常

(文献²⁾より改変)

発症から入院までの期間は平均 16.0 日で, 7 日以内の症例は 60% 程度とされる. しかし, 症例によっては比較的ゆっくりと進行することもある.

胸部聴診所見では全例様々な程度に crackles を聴取する. また特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) でみられるばち指が認められないことが, 臨床上重要である. 膠原病でみられる関節症状, 皮膚症状, 乾燥症状など, 肺病変のみにとらわれることなく全身的な診察を行うことが必要である.

b. 検査所見

血液検査では一般的に白血球増多を呈し, 血沈は亢進する. CRP についての記載は明らかなものはないが上昇することが一般的である. LDH についても上昇が認められ, 間質性肺炎のマーカーである KL-6, SP-D, SP-A などとも上昇が認められる.

呼吸機能検査では発症経過が急でかつ呼吸状態が不良のため呼吸機能検査そのものが困難な場合が多いが, 拘束性障害や拡散障害を呈する.

Yoshio Taguchi: Department of Pulmonary Medicine, Tenri Hospital 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

0047-1852/08/¥40/頁/JCLS

表2 AIPの報告例

報告者	M/F	age	symptom duration (days)	診断 (SLB/AUT)	死亡率(D/A)	報告年度 (文献番号)
Hamman	1/3	43(21-68)	41.7(10-120)	0/4	100(4/0)	1944(3)
Katzenstein	3/5	28(13-50)	3.5(0-11)	8/0	87.5(7/1)****	1986(1)
Olson	14/15	50(7-77)	18.3(1-60)	24/5(1)*	58.6(17/12)	1990(4)
Primack	6/1**	65(46-83)	NA	4/3(1)*	85.7(6/1)	1993(5)
Ash	1/0	70	3	1/0***	100(1/0)	1995(6)
Robinson	1/0	49	NA	1/0	0(0/1)	1996(7)
Kobayashi	6/4	62(35-88)	NA	2/8(1)*	90(9/1)	1996(8)
Johkoh	20/16	61(22-83)	NA	11/26	88.9(32/4)	1999(9)
Dobashi	4/3	NA	NA	NA	57.1(4/3)	1999(10)
Vourlekis	6/7	54(34-74)	9.9(0-60)	13/0	33(4/8)*****	2000(11)
Ichikado	18/13	60(29-77)	NA	10/17	67.7(21/10)	2002(12)
Bonaccorsi	1/3	57(44-67)	36.8(17-60)	3/1	75(3/1)	2003(13)
Quefatieh	3/5	48(20-78)	16.8(3-49)	8/0	12.5(1/7)	2003(14)
Suh	6/4	65.5(38-73)	9.5(2-34)	10/0	20(2/8)	2006(15)
	90/79	53(7-88)	16.0(0-120)	95/64	66.1(111/57)	

SLB: 外科的肺生検, AUT: 剖検肺, NA: not available, D/A: dead/alive

*重複例, **基礎疾患を有する3症例を含む, ***肺移植, ****2例合併症で死亡, *****1例予後不明

血液ガスでは低酸素血症は必発である。通常I型呼吸不全を呈するが、肺の線維化が高度になってくるとII型呼吸不全を呈してくる。

気管支肺胞洗浄(BAL)ではその洗浄液による感染症や腫瘍性病変などの除外診断が重要な目的となる。更にAIP自身での気管支肺胞洗浄液(BALF)所見としては、好中球の増加が認められるのが一般的で、OKT4/OKT8は正常範囲である。

一方、経気管支肺生検(TBLB)により得られた病理所見として、滲出期における硝子膜形成を伴う胞隔炎や器質化期の腔内器質化がみられる場合もあり、参考所見として重要である。

胸部単純写真では様々な程度に両側びまん性に浸潤影を呈する。CT上では多発する非区域性の浸潤影を呈し、不均等に分布し、陰影は徐々に拡大していくことも多い。急激な経過を呈する場合にはbutterfly shadow様の陰影を呈することが多い。CT上での陰影の性状と病理像の関係については滲出期では濃厚陰影を呈し、器質化期ではすりガラス陰影を呈する⁹⁾とされている。また、線維化の指標として牽引性気管支拡張(traction bronchiectasis)の有無が重要¹²⁾であり、その存在がその予後を決定する可能性

が示唆されている。

病理組織所見では時間経過により滲出期、器質化期、線維化期とに分けられ、病変の時期は基本的には一様である。滲出期には間質浮腫、気腔内滲出と硝子膜形成、器質化期には肺胞虚脱が目立ち、肺胞管の拡張が生じ、腔内器質化の目立つ場合もある。更に時間が経過すると線維化と蜂巢肺が目立ってくる。

4. 診断と鑑別診断

AIPは、本来病理学的な観点から確立された疾患である。確定診断は除外診断とDADの確認である。多くの報告では必ずしも外科的肺生検とは限らず、剖検肺での所見から臨床像と合わせて確定診断され、報告されている症例も少なくない。

実際には臨床経過と心不全や感染症、腫瘍性疾患などを除外したうえでCT所見などから臨床診断することが多い。先述のBALやTBLBによって矛盾しない所見が得られ、感染症を積極的に除外できればその可能性は更に高くなる。

繰り返しになるがAIPは原因不明の間質性肺炎であり、臨床上はARDSを呈する病態であることから、除外診断が非常に重要である。

5. 治療と予後

AIPの治療で確立されたものはない。一般的にステロイドパルス療法を行ってその後にステロイドの維持療法ならびに免疫抑制剤の投与を行う。またステロイドとシクロホスファミドパルス療法、シクロスポリンの3剤併用投与も考慮されることもあるが、これらの使用に当たっても明確な根拠はない。

また呼吸管理は重要で、ARDSに準じて可能なかぎり1回換気は制限($\leq 6\text{ mL/kg predicted body weight}$)して、気道内圧は $30\text{ cmH}_2\text{O}$ 以下を保ち、permissive hypercapneaを心がけ肺損

傷を可能なかぎり予防する必要がある。

AIPの予後は不良であり、予後の明らかな168例の死亡率は 66.1% ($111/168$) (表2)とされ、AIPの最初の報告によく一致している。しかし、Quefatiehら以後の18例の報告^{14,15)}では死亡率が 16.7% ($3/18$)と極めて低く、これまでの報告例での死亡率 72.0% ($108/150$)に比し有意($p < 0.001$)に低いことは注目に値する。

また長期的な予後に関して、①呼吸機能の完全回復、②呼吸機能障害が残存するも安定、③進行性の肺の線維化、④AIPの再燃の4パターンが提唱¹⁾されており、慎重に経過観察することが必要である。

■ 文 献

- 1) Katzenstein ALA, et al: Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10: 256-267, 1986.
- 2) Vourlekis JS: Acute interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 25: 739-747, 2004.
- 3) Hamman R, Rich AR: Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 74: 177-212, 1944.
- 4) Olson J, et al: Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 65: 1538-1548, 1990.
- 5) Primack SL, et al: Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 188: 817-820, 1993.
- 6) Ash N, et al: Acute interstitial pneumonia: a case of Hamman-Rich syndrome. *Isr J Med Sci* 31: 367-370, 1995.
- 7) Robinson DS, et al: Partial resolution of acute interstitial pneumonia in native lung after single lung transplantation. *Thorax* 51: 1158-1159, 1996.
- 8) Kobayashi H, et al: Diagnostic imaging of idiopathic adult respiratory distress syndrome (ARDS)/diffuse alveolar damage (DAD) histopathological correlation with radiological imaging. *Clin Imaging* 20: 1-7, 1996.
- 9) Johkoh T, et al: Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 211: 859-863, 1999.
- 10) Dobashi N, et al: Elevated serum and BAL cytokeratin 19 fragment in pulmonary fibrosis and acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 14: 574-578, 1999.
- 11) Vourlekis JS, et al: Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Medicine* 79: 369-378, 2000.
- 12) Ichikado K, et al: Acute interstitial pneumonia; comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1551-1556, 2002.
- 13) Bonaccorsi A, et al: Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J* 21: 187-191, 2003.
- 14) Quefatieh A, et al: Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest* 124: 554-559, 2003.
- 15) Suh GY, et al: Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 129: 753-761, 2006.

6. IGF-I と呼吸器疾患

帝京大学内科講師 長瀬洋之
同 内科教授 大田 健

key words insulin-like growth factor-I, IGF binding protein, cancer, fibrosis asthma

A. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) とは

IGF (insulin-like growth factor) は、インスリンと構造・作用の類似したペプチドホルモンである。IGF は、インスリン抗体で中和できないインスリン様の活性として、血清中の存在が知られていたが、のちに成長ホルモン依存性に骨発育を促進するソマトメジンの一種であることが判明し、1978年に化学構造が決定された。また、同様にインスリン様作用をもつ、IGF-IIも同定されている。

プロインスリンからは、Cペプチドを含むアミノ酸が切り離されてインスリンが生成される。IGF-Iのアミノ酸配列は、プロインスリンと約40%の相同性を有するが、IGF-Iでは、Cペプチドの切断は起こらない。

IGF-Iは、定常状態では主に肝臓で産生され、IGF結合タンパク質 IGF binding protein (IGFBP) と結合した状態で血中に存在する。IGF-Iの血中レベルは、主に成長ホルモンにより制御され、IGF-I mRNAは多くの臓器で発現している。IGF-Iの生理的作用は、多種の細胞の分化・増殖に関与する他、アポトーシスの抑制にも関与することが示されている。

IGF-Iノックアウトマウスでは、胎生期には発育遅延がみられ、出生後も体重増加が不良である¹⁾。IGF-Iは成長ホルモンの分泌異常と関連して、末端肥大症では高値、下垂体性小人症では低値となる。

また、IGFBPは、IGFが高分子複合体として存在することから発見された分子群で、IGFBP-1～6までの6種類の分子が存在する。主な作用は、IGFに結合して、活性などを調節することによって発揮される。IGFBP-6を除く5種類のIGFBPでは、18個の相同なシステイン残基が存在し、N末端の3個がIGFとの結合に関与していることが示唆されている。IGFBP-3は血中の主なIGFBPで、成長ホルモン依存的に主に肝臓で合成される。血中IGFの75%はIGFBP-3と結合しており、IGFBP-3は複合体の分解と血中への流出を抑制し、IGF-Iの作用も抑制するが、局所環境と細胞種によっては、IGF-Iの作用を亢進させる場合もある。IGFBP-3の分解酵素は、消耗性疾患などで活性が上昇し、IGFBP-3が分解酵素で分解されると、遊離IGFが増加し、全身でIGF-Iが利用されやすくなる。

IGF-Iは、IGF-Iレセプター、IGF-IIレセプター、インスリンレセプターに結合しうるが、IGF-Iレセプターへの親和性が最も高い。IGF-Iレセプ

ターはチロシンキナーゼ型レセプターファミリーに属し、135 kDの α サブユニットと、95 kDの β サブユニットからなる、 $\alpha_2\beta_2$ というヘテロ四量体の構造をとっている。 β サブユニットは細胞内にチロシンキナーゼドメインをもち、細胞内情報伝達に関与している。IGF-Iレセプター発現は、成長ホルモンや、ステロイドで増強する。

B. IGF と肺癌

IGF-Iが細胞増殖作用をもち、アポトーシスを抑制する作用をもつことから、血中IGF濃度と発癌の関連が、前立腺癌、大腸癌、乳癌に加え、肺癌でも検討されてきた。メタアナリシスによると、IGF-I血中濃度は、前立腺癌、大腸癌、閉経前の乳癌発症リスクと相関することが示されている²⁾。また、IGFBP-3は、IGF-Iの作用を調節する他に、IGF-Iの作用と独立して細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することから³⁾、血中IGFBP-3濃度と発癌リスクについても検討されたが、予想に反して、メタアナリシスでは、IGFBP-3血中濃度が高いと、閉経前の乳癌のリスクが高いことが示されている。IGF-Iはアポトーシス抑制、血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現増強、細胞遊走増強を介して腫瘍増殖に関与するとされ、IGF-Iレセプター発現も多くの腫瘍細胞で発現増強しているとされている。一方、IGFBP-3の作用には二面性があり、多くの細胞では増殖抑制やアポトーシス誘導に作用する一方、乳癌細胞株では、アポトーシス抑制作用を示す報告もあり⁴⁾、メタアナリシスの結果の一部を説明する可能性がある。

一方肺癌では、IGF-I、IGFBP-3ともに、発癌リスクとの関連は認められないとされている²⁾。メタアナリシスには、1件のケースコントロール研究と⁵⁾、3件のコホート研究⁶⁻⁸⁾が採用されて

いる。ケースコントロール研究では、血中IGF-I濃度が肺癌リスク上昇と相関しているとしたが、3件のコホート研究では相関は証明されなかった。一方、ケースコントロール研究では、血中IGFBP-3濃度が肺癌リスク低下と相関しているとし、1報のコホート研究⁷⁾でも同様の結果が得られている。メタアナリシスでも、重喫煙者やアスベスト曝露歴のある群を対象としたCARET研究⁸⁾を除けば、IGFBP-3濃度は、肺癌リスク低下と相関しているとしている。

メタアナリシスで扱われた癌の中では、血中IGF-IおよびIGFBP-3濃度と発癌リスクの相関については、肺癌は特殊な位置づけとなっている。すなわち、IGF-Iとのリスク相関は肺癌のみで認められない一方、IGFBP-3の発癌リスク低下との相関は、肺癌のサブ解析のみで認められた。このことについては、IGF-Iはbody-mass index (BMI)、身体活動、若年期の成長などの、“energy-related peptide”であり、IGF-I濃度はBMIと正相関、身体活動性と逆相関、若年期の成長、身長と正相関するとされているが、肺癌は他の癌と異なり、これらの因子との関連が少ない癌種ではないかと考察している。また、IGFBP-3レベルは喫煙によって低下するとされ⁹⁾、重喫煙者のみを対象としたCARET研究では、IGFBP-3レベルと肺癌リスクの逆相関が認められなかったと推察している。

C. IGF-I と肺線維症

IGF-Iは、線維芽細胞の増殖因子であり、線維芽細胞からのコラーゲン産生の促進や、コラーゲン分解酵素の抑制作用をもつことから¹⁰⁾、肺線維症における役割も検討されてきた。IGF-Iは特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) やブレオマイシンによる肺線維症モデルの肺局所で発現が亢進していることが報告されて

いる。そして、健常肺では、肺胞マクロファージのみにIGF-I発現が認められるのに対し、IPF肺においては、肺胞マクロファージに加えて、間質のマクロファージや上皮細胞にも発現していることが報告されている¹¹⁾。また、肺胞上皮細胞はIGF-Iレセプターを発現していることが報告されており、肺傷害の後の上皮細胞増殖、遊走を含む再生過程に関与していることが示唆されている。

BALF中のIGF-I濃度は、IPF患者で亢進しているとする報告と、健常者と有意差はないとする報告が混在している¹²⁾。このことについては、IPFの初期では、IGF-I陽性細胞が多いが、進行するにつれ減少していくことが報告されている¹³⁾。また、in vitroではTGF- β はマクロファージにおけるIGF-I mRNA発現を減弱させることから、TGF- β が存在するような進行期ではIGF-I発現が抑制されることも示唆されており、TGF- β が、IGF-Iによる正常な上皮再生の誘導を阻害しているという仮説もある¹⁴⁾。

しかしながら、ヒトIGF-IをマウスのII型肺胞上皮細胞に強制発現した検討では、腺様過形成や腺腫を生じたが、線維化やコラーゲン産生増強を生じなかったとしており、IGF-Iによる肺線維化にはIGFBPのような補助分子が必要であることも示唆されている¹⁵⁾。実際、IGFBP-3やIGFBP-5がIPF患者由来の線維芽細胞で発現増強しており、これらは健常者由来の線維芽細胞による線維化を促進したとする報告もあり、IGFBPが線維化に直接関連している可能性も示唆されている¹⁶⁾。

D. IGF-Iと気管支喘息

気管支喘息においても、基底膜下の線維化が気道リモデリングを惹起し、難治化につながる観点から、IGF-Iの関与が検討されてきた。喘息気道粘膜でのIGF-I陽性細胞数は、健常者と有意差が

なかったとする報告¹⁷⁾はあるが、吸入ステロイドによって、IGF-I陽性細胞は減少したとする報告もあり¹⁸⁾、喘息病態との関与が推定されてきた。

我々は、IGF-Iの気管支喘息におけるin vivoでの役割を直接検討するために、ovalbuminで感作、チャレンジした喘息モデルマウスに対し、IGF中和抗体の作用を検討した¹⁹⁾。喘息モデルの気道においては、IGF-I発現はmRNA、蛋白ともに亢進しており、さらに中和抗体によって、気道過敏性や炎症細胞浸潤は抑制された。また、IGF中和抗体によって、気道壁肥厚が抑制され、リモデリング病態にIGF-Iが関与していることが示唆された。また、IGF-Iの中和により気道局所でのICAM-I発現が減弱したことから、炎症細胞浸潤抑制機序の一部に、ICAM-I発現抑制の関与が示唆された。

むすび

肺癌、肺線維症、気管支喘息とIGF-Iとの関連については上記のように深い関連が示されている。これまでは、疫学的研究や、作用機序の考察に関するin vitro実験、検体を用いた観察的研究が多く行われてきた。今後は、治療的観点から、siRNAなどを用いたin vivoでの研究を通じて臨床応用への可能性が追求されることが期待される。

文献

- 1) Liu JP, Baker J, Perkins AS, et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf-1r). *Cell*. 1993; 75: 59-72.
- 2) Renshan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004; 363: 1346-53.
- 3) Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the

- insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002; 23: 824-54.
- 4) McCaig C, Perks CM, Holly JM. Intrinsic actions of IGFBP-3 and IGFBP-5 on Hs578T breast cancer epithelial cells: inhibition or accentuation of attachment and survival is dependent upon the presence of fibronectin. *J Cell Sci.* 2002; 115: 4293-303.
 - 5) Yu H, Spitz MR, Mistry J, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 151-6.
 - 6) Lukanova A, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. A prospective study of insulin-like growth factor-I, IGF-binding proteins-1, -2 and -3 and lung cancer risk in women. *Int J Cancer.* 2001; 92: 888-92.
 - 7) London SJ, Yuan JM, Travlos GS, et al. Insulin-like growth factor I, IGF-binding protein 3, and lung cancer risk in a prospective study of men in China. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 749-54.
 - 8) Spitz MR, Barnett MJ, Goodman GE, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein levels and risk of lung cancer: a case-control study nested in the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 1413-8.
 - 9) Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, et al. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 813-7.
 - 10) Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995; 16: 3-34.
 - 11) Uh ST, Inoue Y, King TE Jr, et al. Morphometric analysis of insulin-like growth factor-I localization in lung tissues of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1626-35.
 - 12) Aston C, Jagirdar J, Lee TC, et al. Enhanced insulin-like growth factor molecules in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1597-603.
 - 13) Homma S, Nagaoka I, Abe H, et al. Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 2084-9.
 - 14) Krein PM, Winston BW. Roles for insulin-like growth factor I and transforming growth factor-beta in fibrotic lung disease. *Chest.* 2002; 122: 289S-93S.
 - 15) Frankel SK, Moats-Staats BM, Cool CD, et al. Human insulin-like growth factor-1A expression in transgenic mice promotes adenomatous hyperplasia but not pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288: L805-12.
 - 16) Pilewski JM, Liu L, Henry AC, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 3 and 5 are overexpressed in idiopathic pulmonary fibrosis and contribute to extracellular matrix deposition. *Am J Pathol.* 2005; 166: 399-407.
 - 17) Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, et al. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 783-8.
 - 18) Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, et al. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 568-77.
 - 19) Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, et al. Role of insulin-like growth factor-I in allergen-induced airway inflammation and remodeling. *Cell Immunol.* 2005; 235: 85-91.

びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液中液性因子の網羅的検討

小 島 康 弘

帝京大学医学部内科学講座

背景・目的：びまん性肺疾患の診断には外科的肺生検が必要とされているが、実際の臨床では困難な場面も多い。本研究は、低侵襲的に鑑別・病型分類・予後予測に有用な指標を確立することを目的として、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の液性因子を網羅的に検討した。

対象・方法：サルコイドーシス (Sar 群：22 例)、特発性間質性肺炎 (IIPs) 24 例 (COP 画像パターン (IIPs-COP) 群：5 例、その他の IIPs (IIPs-non COP) 群：19 例)、膠原病肺 (CVD-IP 群：8 例) における、BALF 中液性因子 32 種を測定した。

結果：MCP-1 は、IIPs-COP, IIPs-non COP, CVD-IP で高値、Sar で低値、IL-1ra は、IIPs-non COP, CVD-IP で高値、Sar, IIPs-COP で低値、VEGF は、IIPs-COP, Sar で高値、IIPs-non COP, CVD-IP で低値であり、群間で特徴が分かれた。MCP-1/VEGF 比 < 0.9 で、Sar を感度 95.5 %、特異度 96.7 % で鑑別できた。MCP-1/IL-1ra 比 < 1.8 で、蜂巣肺を有する IIPs 4 例を、IIPs-COP 5 例から鑑別でき、 < 1.8 では 3/6 例が予後不良に対し、 > 1.8 では 3/15 例のみが予後不良であった。

結論：BALF 中液性因子の同時測定が、びまん性肺疾患の鑑別・病型分類・予後予測に有用であることが示唆された。

キーワード：特発性肺線維症，特発性間質性肺炎，気管支肺胞洗浄液，蜂巣肺

はじめに

びまん性肺疾患の診断は、気管支鏡による経気管支肺生検や気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage：以下 BAL と略記) を用いて総合的に行われているが、特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonias：以下 IIPs と略記) の確定診断においては、侵襲的な外科的肺生検を要する場面が多く、本邦のびまん性肺疾患に関するガイドラインにおいても、外科的生検を診断要件としている¹⁾。しかしながら、外科的肺生検は一定の

割合で合併症を生ずることが知られており²⁾、日常診療におけるびまん性肺疾患の診断では、気管支鏡検査が頻用されている。BAL は、気管支鏡を用いて、気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluids：以下 BALF と略記) を採取し、細胞分画、リンパ球 CD4/8 比、感染症関連因子を検討する手法である。低侵襲であり、びまん性肺疾患の鑑別診断において一定の有用性を示すことから、日常診療でもルーチンに行われている。

BALF 中の液性因子に関しては、病変局所の炎症や線維化病態を反映している可能性があることから、サイトカイン、ケモカイン、成長因子などについて検討されてきている。特発性肺線維症に

(指導：大田 健教授，長瀬洋之講師)
学位申請論文

においてIL-4, IL-13などのTh2系が優位となっていること^{3,4)}、また、IL-4, IL-13は、線維芽細胞の活性化などの機序を介して、向線維化作用を持つことはよく知られている⁵⁾。一方Th1サイトカインでは、IFN- γ が肺線維化の進行した症例において低下している事が報告されており⁶⁾、近年では特発性肺線維症における治療応用の可能性も模索されている⁷⁻⁹⁾。また、制御性T細胞は、IL-10などの抑制性サイトカインの放出を介した免疫抑制作用を持つヘルパーT細胞とされ、サルコイドーシスにおける関与が検討されているが、肺局所での制御性T細胞の機能亢進/低下については、見解が分かれている^{10,11)}。しかしながら、既報では単独の因子について診断との関連を検討したものがほとんどであり、液性因子間の関連を網羅的に検討した報告は少なく、現時点では臨床応用されているものはない。

近日、少量の検体で多数の液性因子を網羅的に検討できる、ビーズアレイシステムが開発されてきた。本研究では本法を応用し、侵襲的な外科的生検を行わずに、BALF中のサイトカイン・ケモカイン・成長因子27種を網羅的に解析することにより、診断、病型分類、予後予測に有用な指標を確立することを目的とした。具体的には、IIPs、膠原病肺、サルコイドーシスにおいて、27種のBALF中液性因子をLuminex®システムを用いて同時に測定し、これらの疾患鑑別に有用な因子を同定することを試みた。またIIPsには、典型的な蜂巢肺を呈する特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: 以下IPFと略記)、気管支透亮像を伴う濃い浸潤影を特徴とする特発性器質化肺炎 (Cryptogenic Organizing Pneumonia: 以下COPと略記)、蜂巢肺所見に乏しく、すりガラス陰影所見を特徴とする非特異的間質性肺炎 (Non Specific Interstitial Pneumonia: 以下NSIPと略記)の病型があるが、これらの病型鑑別を目指して、BALF中液性因子との関連も検討した。さらに、間質性肺疾患において臨床応用されている血清マーカー3種 (KL-6, Surfactant protein-A (以下SP-Aと略記), Surfactant protein-D (以下SP-Dと略記)), 急性肺傷害との関連が示唆されているHigh-mobility group box-1 (以下HMGB-1と略記)を加えた合計32種のBALF中液性因子濃

度を測定した。

方 法

1. 対象

帝京大学医学部附属病院において、1991年から2007年までの間に、びまん性肺疾患の診断目的で気管支肺胞洗浄を含む気管支鏡検査を施行された症例のうち、検査時にステロイド全身投与を行われていた例を除外した54症例を対象とした。患者には検査施行前に出血・感染・気胸などの気管支鏡のリスク、および回収検体の研究利用について書面にて説明し、インフォームドコンセントを取得した。臨床背景を表1に示す。

2. 診断

1) 特発性間質性肺炎 (IIPs 群)

特発性間質性肺炎診断と治療の手引きに基づき¹⁾、原因の明らかなびまん性肺疾患を除外した症例とした。外科的肺生検は1例のみで、他は経気管支肺生検が行われた。IIPs 24例のうち、気管支透亮像を伴う濃い浸潤影を呈した5例は、COP画像パターン群 (IIPs-COP 群) とし、他19例をIIPs-non COP 群とした。IIPs-non COP 群のうち、明らかな蜂巢肺を有し、IPFの臨床診断基準を満たす4例は、Honeycomb (+) (H (+)) 群とした。蜂巢肺所見を認めず、すりガラス陰影を主体とした陰影を呈し、臨床的にNSIPと考えられた15例は、Honeycomb (-) (H (-)) 群とした。

2) 膠原病に伴う間質性肺炎 (膠原病肺: CVD-IP 群)

気管支鏡検査施行時に、おのおのの診断基準により膠原病と診断されており、びまん性の陰影を呈した症例とした。膠原病肺8例の内訳は、全身性硬化症、慢性関節リウマチ各3例、皮膚筋炎、シェーグレン症候群各1例であった。

3) サルコイドーシス (Sar 群)

日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会によるサルコイドーシスの診断基準に基づいて診断した¹²⁾。サルコイドーシス群22例のうち、12例が組織診断群、10例が臨床診断群に属した。

3. 気管支肺胞洗浄液中液性因子の測定

BALFは検査終了後に-70℃で凍結保存した。BALF中液性因子の濃度は、Human Cytokine 27-

表1 臨床背景

		CVD-IP	IIPs-COP	IIPs-non COP	Sar
Subjects	Number	8	5	19	22
	Male/Female	2/6	1/4	16/3	8/14
	Age	57.2±3.5	48.8±3.4	63.7±2.5	51.7±4.1
Smokinghistory	Current	2	0	6	8
	Ex	0	1	6	4
	Never	6	4	7	10
Lungfunctions	Number	6	3	17	11
	% VC	56.9±4.7**	75.0±2.4	70.0±5.2**	101.6±6.7
	% FEV1	87.5±2.8	77.5±7.4	82.2±2.6	79.5±3.2
	% DLCO	61.8±9.7*	75.5±22.9†	42.0±5.1**	92.3±2.5
BALF	Total Cell (x10 ⁶ /ml)	1.7±0.7	3.1±2.5	2.4±0.4	3.2±1.2
	Macrophages (%)	67.2±10.5	50.2±7.3	56.2±6.8	57.8±4.4
	Neutrophils (%)	7.6±3.7	7.5±2.6	9.5±5.1	2.8±1.0
	Lymphocytes (%)	21.9±8.3	35.0±5.3	27.6±5.6	39.0±4.2
	Eosinophils (%)	3.4±1.6	7.3±3.4*	6.5±2.0**	0.5±0.1

データは症例数または平均値±標準誤差で示す。

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs Sar, † $p<0.01$ vs IIPs-non COP.

Plex Panel Kit (BIO-RAD, Hercules, USA) を用い、蛍光マイクロビーズアレイシステムである Luminex® (Hitachi, Tokyo) にて、表2に示した27種類のターゲットの濃度を測定した。各ターゲットに対する特異的二次抗体には、ターゲット毎に異なる蛍光強度で標識された27種類のビーズが結合しており、ビオチン結合特異的二次抗体、ストレプトアビジン-PEでターゲットの濃度を検出した。すなわち、50 mlのBALF原液をビーズ結合一次抗体と30分反応させ、洗浄後二次抗体と30分反応、さらに洗浄後、ストレプトアビジン-PEと10分反応させ、Luminex®で測定した。また、KL-6についてはECLIA法にて、SP-D、SP-AについてはEIA法にて、HMGB-1、アルブミンについてはELISA法にておのおの測定を行った。

4. 統計学的解析

有意差検定には一元配置分散分析法 (One-factor ANOVA) を用い、有意差を認めた場合、Fisher's PLSD検定で群間比較を行った。結果は平均値±標準誤差で示した。いずれの検定においても $p<0.05$ をもって有意と判定した。また、相関解析についてはピアソンの相関係数とその有意差検定の結果を示した。

結 果

臨床背景を表1に示す。呼吸機能検査においては、%VCおよび%DLCOがSar群に比して、CVD-IP群およびIIPs-non COP群で有意に低値であった。%DLCOについてはIIPs-non COP群は、IIPs-COP群に比して有意に低値であった。また、BALF細胞分画においては、総細胞数、マクロファージ比率、好中球比率、リンパ球比率の群間有意差は認めなかったが、好酸球比率は、IIPs-COP群、IIPs-non COP群で、Sar群に比して有意に高値であった。

BALF中液性因子の測定結果を表2に示す。測定したサイトカイン、成長因子27種のうち、陽性率が70%以上であったサイトカイン、成長因子は、IL-1 receptor antagonist (以下IL-1raと略記)、IL-12、IL-5、IL-10、GM-CSF、Vascular Endothelial Growth Factor (以下VEGFと略記)の6種であった。ケモカインは7種のうち、MCP-1、Eotaxin、RANTES、MIP-1 β 、IL-8、IP10の6種で陽性率が70%以上であった。その他の因子では、KL-6、SP-A、アルブミンは全例で陽性で、SP-D、HMGB-1も陽性率70%以上であった。以下、陽性率が70%以上であった分子の群間比較について述べる。

表2 BALF中液性因子の濃度

	(pg/ml)	Total (n=54)			CVD-IP (n=8)			IIPs-COP (n=5)			IIPs-nonCOP (n=19)			Sar (n=22)						
		Postitivity	n	%	Mean±SEM	Median	Postitivity	n	%	Mean±SEM	Median	Postitivity	n	%	Mean±SEM	Median	Postitivity	n	%	
Inflammatory Cytokine	IL-1β	2	4		0.0±0.0	0.0	0	0	0.8±0.8	0.0	1	20	1.0±1.0	0.0	1	5	0.0±0.0	0.0	0	0
	IL-1ra	54	100		194.4±99.5	54.1	8	100	43.9±17.2	25.5	5	100	136.3±41.1	76.1	19	100	37.4±12.4	11.6	22	100
	IL-6	11	20		71.4±65.9	0.0	3	38	67.4±54.7	14.4	3	60	3.6±3.0	0.0	4	21	0.1±0.1	0.0	1	5
	IL-7	1	2		0.0±0.0	0.0	0	0	6.4±6.4	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.0±0.0	0.0	0	0
	IL-17	5	9		0.8±0.8	0.0	1	13	4.6±4.6	0.0	1	20	0.5±0.3	0.0	2	11	0.1±0.1	0.0	1	5
	TNF-α	3	6		0.0±0.0	0.0	0	0	12.5±12.5	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.5±0.4	0.0	2	9
Th1	IL-2	1	2		0.0±0.0	0.0	0	0	19.6±19.6	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.0±0.0	0.0	0	0
	IL-12*	38	70		1.1±0.5	0.4	5	63	37.0±35.1	0.5	5	100	1.3±0.3	0.5	14	74	0.6±0.2	0.5	14	64
	IL-15	1	2		0.0±0.0	0.0	0	0	2.3±2.3	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.0±0.0	0.0	0	0
	IFN-γ	5	9		5.4±4.0	0.0	2	25	41.3±41.3	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	3.0±2.6	0.0	2	9
Th2	IL-4	10	19		0.2±0.1	0.0	2	25	0.9±0.7	0.2	4	80	0.1±0.0	0.0	2	11	0.1±0.1	0.0	2	9
	IL-5**	44	81		1.2±0.4	1.3	5	63	6.3±4.0	2.3	5	100	1.4±0.2	1.4	14	74	1.8±0.2	2.2	20	91
	IL-9	15	28		17.8±15.7	1.7	4	50	2178.1±2176.4	2.3	3	60	1.6±0.6	0.0	7	37	0.1±0.1	0.0	1	5
	IL-13	12	22		0.1±0.1	0.0	1	13	1.6±1.5	0.0	2	40	0.1±0.0	0.0	5	26	0.2±0.1	0.0	4	18
Treg	IL-10**	41	76		0.3±0.2	0.2	5	63	5.2±3.9	1.3	5	100	0.5±0.1	0.1	11	58	0.7±0.1	1.2	20	91
Growth Factor	G-CSF	18	33		25.6±14.8	3.1	4	50	32.7±24.1	0.0	2	40	5.1±1.8	0.0	7	37	4.2±2.3	0.0	5	23
	GM-CSF	39	72		8.9±3.0	9.2	5	63	26.0±19.0	2.7	4	80	10.6±2.6	8.8	11	58	16.5±3.4	12.3	19	86
	VEGF**	51	94		27.3±7.7	25.7	7	88	131.0±46.1	129.7	5	100	29.0±6.8	17.4	17	89	80.1±12.9	87.7	22	100
	FGF basic	3	6		0.0±0.0	0.0	0	0	3.6±3.6	0.0	1	20	0.2±0.2	0.0	1	5	0.3±0.3	0.0	1	5
	PDGFbb	19	35		2.3±1.7	0.0	3	38	2.8±1.9	0.0	2	40	1.6±0.5	0.0	8	42	1.2±0.6	0.0	6	27
CC Chemokine	MCP-1**	47	87		95.3±44.0	55.3	7	88	328.5±111.2	233.3	5	100	242.4±74.6	147.5	18	95	13.9±3.7	7.9	17	77
	Eotaxin**	43	80		5.7±1.9	4.0	8	100	19.0±13.4	5.5	4	80	3.1±0.9	2.1	15	79	2.1±0.5	1.5	16	73
	RANTES	48	89		8.4±4.2	1.5	5	63	77.0±52.3	13.2	5	100	44.8±27.3	5.8	19	100	7.9±2.9	3.0	19	86
	MIP-1α	21	39		1.0±0.4	0.7	4	50	3.6±1.7	2.8	3	60	1.3±0.7	0.0	6	32	0.7±0.2	0.0	8	36
	MIP-1β*	52	96		24.8±6.3	21.9	8	100	45.8±15.2	39.3	5	100	35.4±7.2	26.7	18	95	14.9±3.0	11.2	21	95
CXC Chemokine	IL-8	54	100		41.8±9.0	29.0	8	100	135.4±98.4	37.7	5	100	93.9±32.3	52.7	19	100	27.3±6.2	16.5	22	100
	IP10	52	96		3062.0±1240.4	2805.3	8	100	2876.8±751.2	2074.3	5	100	1610.3±296.3	1430.0	18	95	1346.2±499.1	530.1	21	95
Other proteins	KL-6	54	100		223.1±34.8	239.3	8	100	555.2±233.4	323.0	5	100	309.9±43.1	330.0	19	100	284.7±67.9	224.5	22	100
	SP-D	52	96		365.8±62.3	328.5	8	100	679±187.9	585.0	5	100	374.5±70.7	292.0	17	89	427.7±85.6	216.5	22	100
	SP-A	54	100		1925.3±514.0	1520.0	8	100	4202±1579.7	3480.0	5	100	1607.4±244.8	1560.0	19	100	2235.0±314.4	1975.0	22	100
	HMGB-1	40	74		6.7±0.9	6.0	7	88	4.4±1.3	5.9	3	60	5.2±0.4	5.8	15	79	4.9±0.5	5.8	15	68
	Albumin (mg/dl)	54	100		8.0±2.3	5.1	8	100	22.9±11.0	10.7	5	100	10.8±2.9	6.4	19	100	7.5±1.8	4.0	22	100

陽性率が50%以上であった分子について有意差検定を行った。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ One-Factor ANOVA における群間有意差。

炎症性サイトカインでは、IL-1ra は群間有意差に達しなかったが ($p=0.054$)、全症例で測定可能であり、CVD-IP、IIPs-non COP 群で高値、IIPs-COP、Sar 群で低値の傾向であった (表 2, 図 1)。

Th1/Th2/Treg サイトカインでは、IL-12, IL-5, IL-10 で群間有意差を認め、IIPs-COP 群は他の 3 群に比較して有意に高値であったが ($p<0.01$)、測定濃度は低値であった。

成長因子では、VEGF の群間有意差を認めた (表 2, 図 1)。IIPs-COP 群、Sar 群で CVD-IP、IIPs-non COP 群に比較して有意に高値であり、IL-1ra と逆のプロファイルを示した。BALF 中 VEGF 濃度は喫煙者で低値を示すことが報告されているが¹³⁾、今回の検討対象においては、現喫煙者と現非喫煙者における VEGF 濃度に有意差は認めなかった (Sar 群：現喫煙者 (74.0 ± 25.4 pg/ml, n

$=8$) vs 現非喫煙者 (83.6 ± 15.0 pg/ml, $n=14$)、IIPs-non COP 群：現喫煙者 (32.8 ± 14.4 pg/ml, $n=6$) vs 現非喫煙者 (28.3 ± 6.8 pg/ml, $n=13$)。

ケモカインでは、MCP-1 (表 2, 図 1)、MIP-1 β の群間有意差を認め、IIPs-COP 群、IIPs-non COP 群では Sar 群に比較して有意に高値であった。IL-8 は群間有意差には達しなかったが ($p=0.098$)、IIPs-COP 群で高値であった。Eotaxin は群間有意差を認め、IIPs-COP 群で他群と比較して有意に高値であった。IP10 は高濃度で検出されたが、群間有意差を認めなかった。

また、BALF 中の KL-6, SP-A, SP-D, HMGB-1, アルブミン濃度は、いずれも IIPs-COP 群で高値であったが、群間有意差に達しなかった (表 2, 図 2)。

BALF 液性因子に関する一部の既報では、分子濃度をアルブミン値で補正して示している。陽性

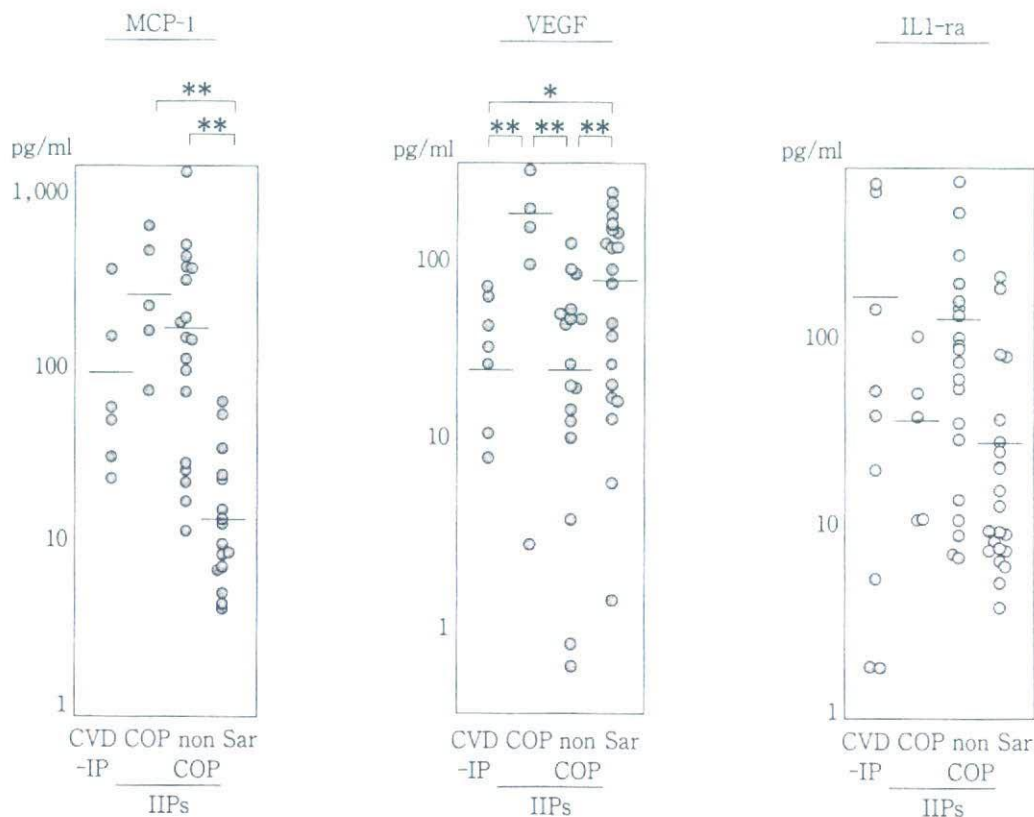


図 1 BALF 中液性因子の濃度

MCP-1 濃度は、IIPs-COP、IIPs-non COP>CVD-IP>Sar の順に高値を示した。VEGF 濃度は、IIPs-COP、Sar>IIPs-non COP、CVD-IP の順に高値を示した。IL-1ra 濃度は、群間有意差には至らなかったが ($p=0.054$)、IIPs-non COP、CVD-IP>IIPs-COP、Sar の傾向を示した。 $*p<0.05$, $**p<0.01$ 。