

慢性過敏性肺炎の病態解明 —組織パターンとIL-13の検討—

稲瀬 直彦* 宮崎 泰成 立石 知也 大谷 義夫 吉澤 靖之

慢性過敏性肺炎は長期間の抗原曝露により肺線維化を示し、病理組織所見によりUIP類似パターン、f-NSIP類似パターン、c-NSIP類似パターン、OP類似パターンに分類される。これまでのTh1/Th2バランスの検討により、UIP類似パターン群はIPF/UIPと同様にTh2にシフトしていることが示された。また慢性過敏性肺炎モデルでは、Th2優位マウス(A/J)においてより強い肺線維化が誘導された。今回、Th2サイトカインであるIL-13、IL-4およびIL-13レセプターの発現について検討した。対象は診断時に外科的肺生検(VATS)が施行された慢性鳥関連過敏性肺炎の54例であり、病理組織所見別にUIP類似パターン群23例、f-NSIP類似パターン群23例、c-NSIP/OP類似パターン群8例であった。血清IL-13は3群間で有意差を認めなかったが、BALF中IL-13はUIP類似パターン群で優位な上昇を認めた。一方、血清IL-4は3群間で有意差を認めず、BALF中IL-4は検出限界以下であった。VATS標本の免疫組織化学的検討では、UIP類似パターン群においてIL-13R α 2の発現増強を、f-NSIPおよびc-NSIP類似パターン群においてIL-13R α 1の発現増強を認めた。IL-13R α 2は肺線維化に促進的に働くと考えられており、今後の検討が必要と思われる。

Pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis —IL-13 and histological pattern—

Naohiko Inase, Yasunari Miyazaki, Tomoya Tateishi, Yoshio Ohtani, and Yasuyuki Yoshizawa

Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) can result in an extensive pulmonary fibrosis after long-term exposure to the causative antigen, and is pathologically classified into UIP-like, f-NSIP-like, c-NSIP-like, and OP-like patterns. A shift to a Th2 immune-response was observed in CHP with UIP-like pattern, which could be seen in UIP/IPF as well. In CHP animal model, Th2-prone mice (AJ) tended to present severer fibrosis than Th1-prone mice (C57BL/6). To examine a role of Th2 cytokines in CHP, we analyzed the expression of IL-13, IL-4, and IL-13 receptors in 54 patients with CHP (23 UIP-like, 23 f-NSIP-like, and 8 c-NSIP/OP-like patterns) who underwent video-assisted lung surgery (VATS). Although serum IL-13 showed no differences among three patterns, BALF IL-13 was elevated in UIP-like pattern. IL-4 showed no differences among three patterns in sera and could not be detected in BALF. In histochemical analysis of VATS specimen, IL-13R α 2 was expressed in UIP-like pattern, whereas IL-13R α 1 was expressed in f-NSIP-like and c-NSIP/OP-like patterns. A potential role of IL-13R α 2, which was reported to enhance pulmonary fibrosis, should be further examined.

はじめに

慢性過敏性肺炎は長期間の抗原曝露により肺線維化を示し、病理組織所見によりUIP類似パターン、f-NSIP類似パターン、c-NSIP類似パターン、OP類似パターンに分類される。これまで、慢性過敏性肺炎の外科的肺生検(VATS)標本を用いたTh1/Th2バランスの検討により、UIP類似パターン群はIPF/UIPと同様にTh2にシフトしていることが示された¹⁾。また鳩糞抽出物(PDE)を吸入抗原として用いた慢性過敏性肺炎モデルでは、Th1優位マウス(C57BL/6)と比較してTh2優位マウス(A/J)においてより強い肺線維化が誘導された。今回、Th2サイトカインであるIL-13、IL-4およびIL-13レセプターの発現について検討した。

対象と方法

対象は診断時にVATSが施行された慢性鳥関連過敏性肺炎の54例であり、病理組織所見別にUIP類似パターン群23例、f-NSIP類似パターン群23例、

c-NSIP/OP類似パターン群8例であった。それぞれの群の%VC(平均値)は77.1%、75.5%、86.0%であり(表1)、気管支肺胞洗浄液(BALF)のリンパ球分画(平均値)は21.6%、33.5%、68.3%であった(表2)。血清およびBALFのIL-13、IL-4をELISAで測定した。また、VATS標本を用いて肺組織におけるIL-13R α 1およびIL-13R α 2の発現を、免疫組織化学的に検討した。

結 果

血清IL-13(pg/ml)はUIP類似パターン群、f-NSIP類似パターン群、c-NSIP/OP類似パターン群、コントロール群において113.1 \pm 50.0、(平均 \pm 標準偏差)、86.0 \pm 43.5、61.6 \pm 61.8、43.2 \pm 43.2と各群間で有意差を認めなかったが、BALF中IL-13(pg/ μ g \cdot protein)は1.00 \pm 0.20、0.11 \pm 0.07、0.33 \pm 0.21、0.00 \pm 0.00であり、UIP類似パターン群において高値を示した(図1)。一方、血清IL-4(pg/ml)はUIP類似パターン群、f-NSIP類似パターン群、c-NSIP/OP類似パターン群、コントロール群において18.9 \pm 3.7、9.9

表1 患者背景

	UIP 類似パターン N=23	f-NSIP 類似パターン N=23	c-NSIP/OP 類似パターン N=8
症例(男性:女性)	16:7	13:10	3:5
年齢	63.0 \pm 1.8	57.4 \pm 2.3	58.0 \pm 4.1
喫煙者の割合(%)	63.6	45.5	50.0
%VC(%)	77.1 \pm 4.4	75.5 \pm 4.2	86.0 \pm 10.4
%DLco(%)	53.9 \pm 4.4	60.2 \pm 5.3	58.6 \pm 7.6
PaCO ₂ (Torr)	42.9 \pm 0.8	40.9 \pm 0.8	41.4 \pm 1.5
PaO ₂ (Torr)	78.1 \pm 3.0	77.8 \pm 2.3	67.1 \pm 4.2
KL-6(U/mL)	2439 \pm 456	1925 \pm 494	3310*
SP-D(ng/mL)	267 \pm 34	274 \pm 52	934*
LDH(IU/L)	263 \pm 21	273 \pm 16	377 \pm 61
CRP(mg/dL)	0.43 \pm 0.12	0.55 \pm 0.20	0.33 \pm 0.14

* N=1

東京医科歯科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

表2 気管支肺胞洗浄液(BALF)所見

	UIP 類似パターン N=19	f-NSIP 類似パターン N=20	c-NSIP/OP 類似パターン N=7
総細胞数 ($\times 10^5$ /mL)	3.92 \pm 0.36	5.99 \pm 2.14	6.49 \pm 1.67
マクロファージ (%)	72.5 \pm 3.3 * †	55.1 \pm 5.6 † ‡	28.6 \pm 9.9 * ‡
リンパ球 (%)	21.6 \pm 2.9 *	33.5 \pm 5.8 ‡	68.3 \pm 10.6* ‡
好中球 (%)	4.2 \pm 1.3	8.9 \pm 2.9	1.4 \pm 0.7
好酸球 (%)	1.5 \pm 0.7	2.5 \pm 1.0	1.3 \pm 0.7
CD4 / CD8 比	5.7 \pm 1.3	2.9 \pm 0.7	2.5 \pm 1.7

* P<0.05, UIP vs c-NSIP/OP, ‡ P<0.05, f-NSIP vs c-NSIP/OP, † P<0.05, UIP vs f-NSIP

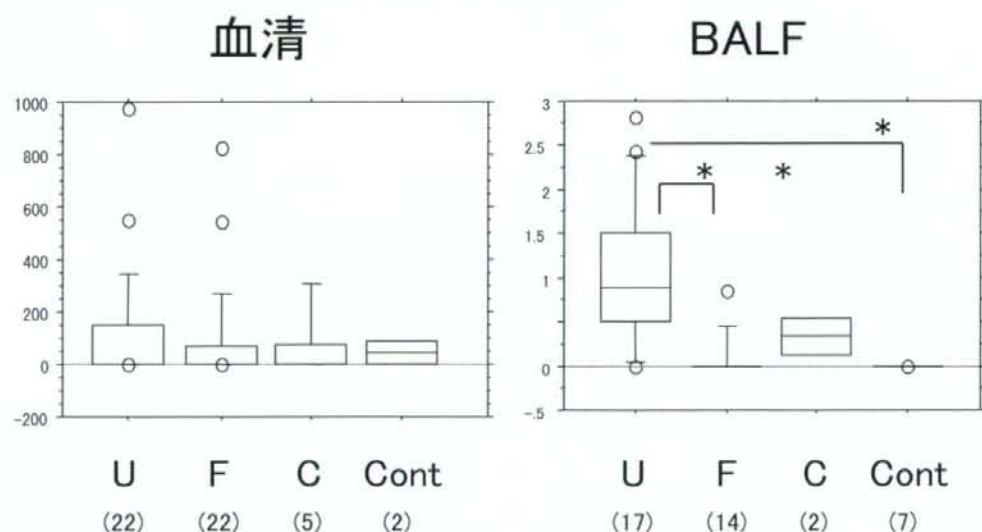


図1 血清およびBALF中のIL-13

U:UIP類似パターン, F:f-NSIP類似パターン, C:c-NSIP/OP類似パターン, Cont:正常コントロール, *p<0.005

± 2.4 , 7.1 ± 3.2 , 0.0 ± 0.0 と各群間で有意差を認めず, BALF中IL-4はいずれの群でも検出限界以下であった(図2).

VATS標本の免疫組織化学的検討では, UIP類似パターン群の上皮にIL-13R α 2の発現増強を認めた

が, IL-13R α 1の発現をほとんど認めなかった(図3). 一方, f-NSIPおよびc-NSIP類似パターン群では, 上皮や肺胞マクロファージにIL-13R α 1の発現を認めた(図4, 5).

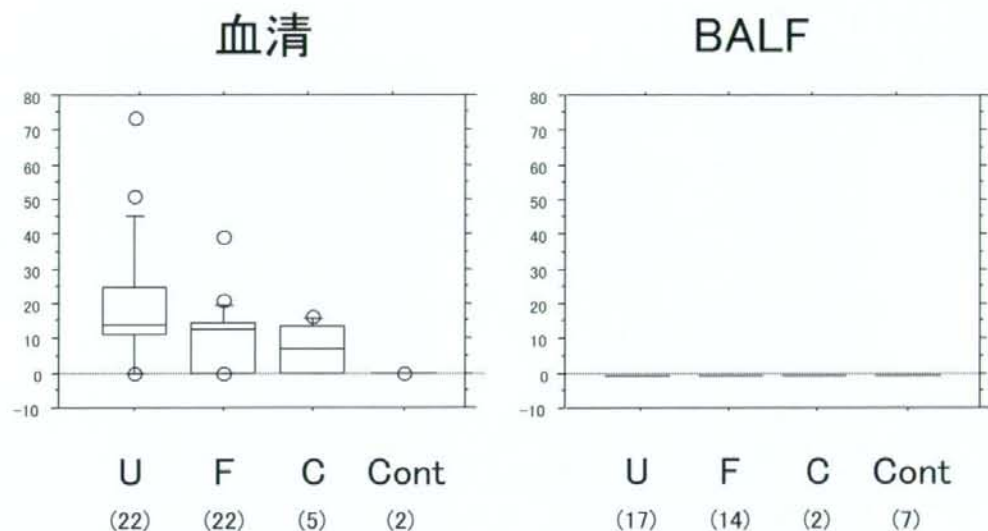


図2 血清およびBALF中のIL-4
U:UIP類似パターン、F:f-NSIP類似パターン、C:c-NSIP/OP類似パターン、Cont:正常コントロール

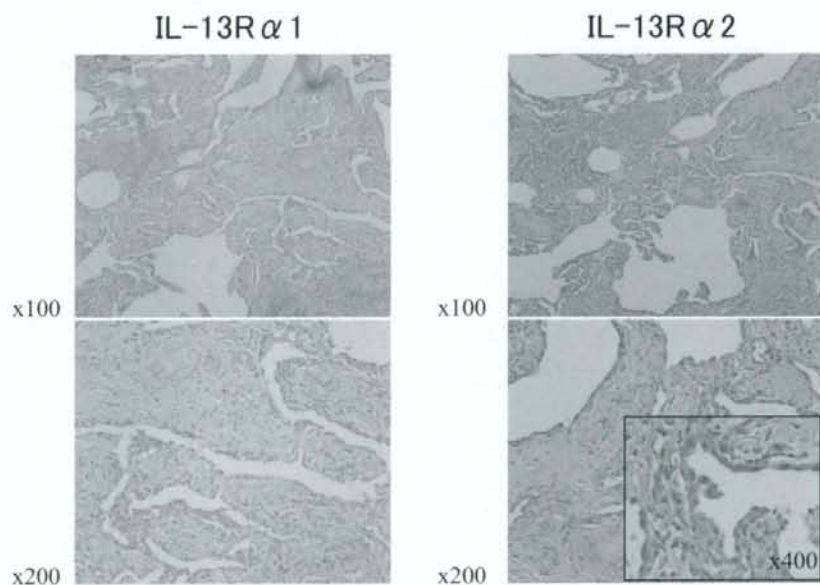


図3 UIP類似パターンにおけるIL-13レセプターの発現

考 察

IL-13レセプターであるIL-13R α 1とIL-13R α 2はシグナル伝達系が異なり、機能にも差異があると思われる。可溶性IL-13R α 2はいわゆるデコイレセプ

ターでありIL-13に対して抑制的に働くと考えられるが、膜型IL-13R α 2は線維化に促進的に働くことが報告されている。IL-13に加えて膜型IL-13R α 2は肺線維化の抑制のターゲットとなることが予想される。

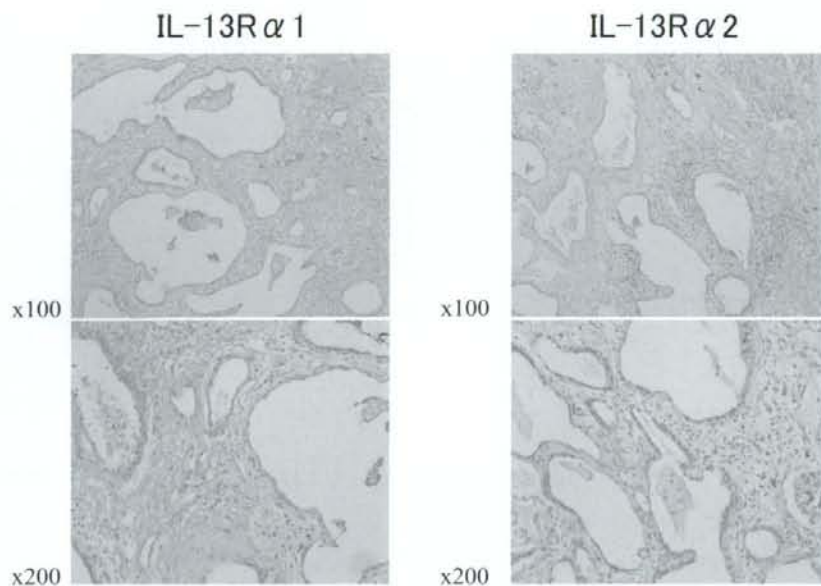


図4 f-NSIP類似パターンにおけるIL-13レセプターの発現

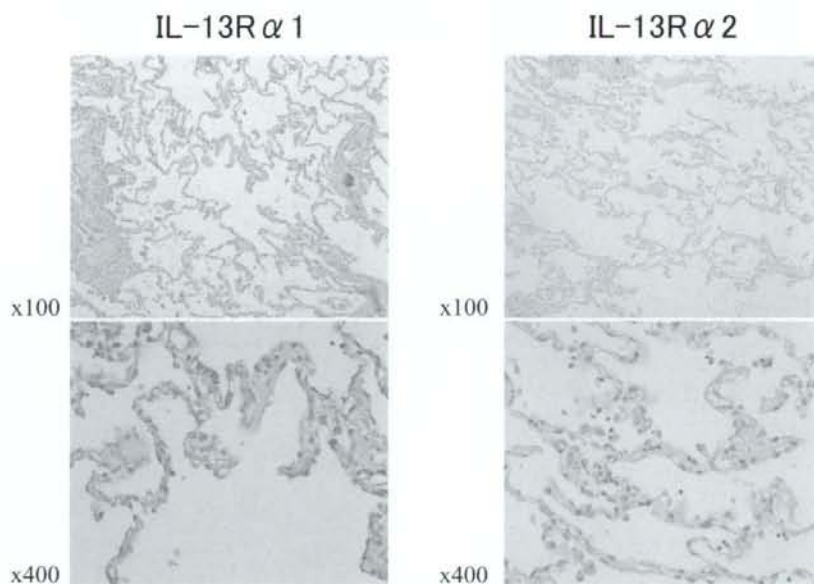


図5 c-NSIP類似パターンにおけるIL-13レセプターの発現

結 論

UIP類似パターンを示す慢性過敏性肺炎はTh1/Th2バランスがTh2にシフトしているが、Th2サイトカインのうちIL-13がBALF中で上昇を示し、IL-13レセプターの中ではIL-13R α 2の発現が増強していた。

参考文献

- 1) Kishi M, Miyazaki Y, Jinta T, Furusawa H, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathogenesis of cBFL in common with IPF? Correlation of IP-10/TARC ratio with histological patterns. Thorax. 2008;63:810-816.

はじめに

特発性間質性肺炎の診断に関して、2004年に診断と治療の手引きが策定され、びまん性陰影を呈する疾患の診断フローチャートがまとめられた。この中でまず第一に原因のあきらかなびまん性肺疾患（感染症、じん肺、薬剤性肺炎、サルコイドーシス、膠原病など）を除外するとされる。このために詳細な病歴聴取、理学所見の評価、自己抗体のチェックをおこなう。

しかしながら、膠原病や慢性過敏性肺炎の特定は非常に重要であるにもかかわらず、自己抗体をどこまでチェックするか、その評価をどのようにするか、トリとの接触をどこまで聴取するか、各施設間においてまちまちであるのが実情である。例えば、抗核抗体80倍ないしは160倍のみで理学所見を欠く間質性肺炎をいかに扱うかは、大きな問題である。

1. 膠原病除外診断のための提言の背景

「膠原病を示唆する症状はあるが非典型的である」あるいは「膠原病症状は欠如するが自己抗体は陽性

である」というような非典型的膠原病の捉え方としては、「膠原病極早期例」「不全型例」「ボーダーライン例」が考えられる。我々は、特発性間質性肺炎の原因としてこのような膠原病が多数含まれているのではないかと、という仮説のもとに検討を進めてきた。実際、外科的肺生検を行った67例のIPFにおいて、過去7年間の経過で臓器特異性の高い自己抗体の出現は約10%にみられた（表1）。さらに抗血管内皮細胞抗体の出現を検討した結果、IPFでの陽性例はゼロであったが、NSIPでは50%に上った¹⁾。

ここでの問題点として以下の2点が指摘される。すなわち、1) 膠原病の診断基準に合致しない間質性肺炎症例について、これらを膠原病として確定できないから特発性間質性肺炎とされる場合がある、2) そもそも非典型膠原病と診断する所見の評価自体の基準が一定でない、ということがある。

i) リウマトイド因子について

一般に自己抗体検査の進め方としてリウマトイド因子、抗核抗体によりスクリーニングが基本的に行われるが、当科では蛍光抗体法による抗核抗体検査

表1 IPFと診断された疾患の経過中の自己抗体出現頻度

抗体	関連疾患	過去7年間に外科的肺生検されたUIP/IPF 67例
RF (リウマチ因子)	・関節リウマチ	
IgG-RF	・関節リウマチ	
抗ssDNA抗体	・SLE, 他の膠原病陽性例あり	
抗dsDNA抗体	・SLE	
抗RNP抗体	・混合性結合織病	
抗SS-A抗体	・SLE, シェーグレン症候群など	1例
抗SS-B抗体	・シェーグレン症候群	
抗Jo-1抗体	・多発性筋炎/皮膚筋炎	2例
抗Scl-70抗体	・全身性強皮症に高い特異性	1例
抗Sm抗体	・SLE, オーバーラップ症候群	
抗セントロメア抗体	・限局型強皮症	1例
PR3-ANCA	・ウェゲナー肉芽腫症, 血管炎	
MPO-ANCA	・血管炎	2例

浜松医科大学内科学第二講座

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

特発性間質性肺炎診断フローチャートの標準化への提言

千田 金吾* 須田 隆文 中村祐太郎 乾 直輝

Usual interstitial pneumonia (UIP) 像を呈する間質性肺炎病態において、特発性と膠原病性では予後がまったく異なる。また、一般に膠原病性間質性肺炎では特発性間質性肺炎に比して、ステロイドをはじめとする免疫抑制薬の反応性は比較的良いため、両者を明確に診断することは重要である。特発性間質性肺炎の診断に関して、2004年に「診断と治療の手引き」が策定され、びまん性陰影を呈する疾患の診断フローチャートがまとめられた。しかしながら自己抗体をどこまでチェックするか、その評価をどのようにするか、トリとの接触をどこまで聴取するかなど、膠原病性肺疾患や慢性過敏性肺炎の除外に関する対応は、各施設間においてまちまちであるのが実情である。そこで本稿ではリウマトイド因子、抗核抗体、MPO-ANCAなどの測定と評価に関わる問題点をまとめた。

リウマトイド因子については、ヒトIgG被覆ラテックス凝集法で測定した場合20 IU/mLを陽性とするが、20-50 IU/mL, 50-100 IU/mL, 100-500 IU/mL, 500 IU/mL以上での意味付けをあきらかにする必要があること、抗核抗体においては、80倍ないしは160倍のみで理学所見を欠く間質性肺炎をいかに扱うか決めておく必要があることを考察した。また undifferentiated connective tissue disease (UCTD) と Systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial pneumonia (SSc sine scleroderma) の取り扱いについて触れた。慢性過敏性肺炎を除外する場合の病歴聴取の標準化案も提言した。

次回の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きの改訂に関して、各施設が同じ土俵で議論するために、病歴聴取、自己抗体測定項目とその評価について標準化に向けての取り組みが必要である。

A proposal of standardization of checking history and autoantibodies for patients with idiopathic interstitial pneumonias.

Chida k, Suda T, Nakamura Y, and Inui N

Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

We propose a standardization of taking history and measuring autoantibodies for patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) to distinguish properly IIPs from interstitial pneumonias associated with collagen vascular diseases (CVDs) or chronic hypersensitivity pneumonia (CHP).

Autoantibody testing plays a central role in both screening for and diagnosis of CVDs. Since these tests have limitations, often leading to erroneous conclusions, the interpretation about a positive titer for rheumatoid factor and antinuclear antigen should be standardized between laboratories. And also it should be noted that the diseases such as undifferentiated connective tissue disease (UCTD) and systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial pneumonia (SSc sine scleroderma) may be misdiagnosed as one form of IIPs.

ですり抜ける細胞質に多く存在する抗SS-A抗体と抗Jo-1抗体を追加している。

リウマトイド因子はヒトIgG被覆ラテックス凝集法で測定しカットオフ値を20 IU/mLとすると、関節リウマチ患者の20-25%で陰性例が存在する。またカットオフ値以上を陽性とするが、20-50 IU/mL, 50-100 IU/mL, 100-500 IU/mL, 500 IU/mL以上では、その意味合いに大きな違いがある。しかしながら判定にこれらは考慮されていない。

ii) 抗核抗体について

抗核抗体は間接蛍光抗体法によるANA (fluorescent ANA ; FANA) で行われる。FANAは不溶性・可溶性成分との反応をすべてカバーするため一次スクリーニングとして適しているとされるが、一方で過剰診断を招来しやすいといえる。40倍をカットオフとすると健康人の31.7%で陽性になるといわれている²⁾。80倍では13.3%、160倍では5.0%、320倍では3.3%で陽性になる。このためANA80倍で、膠原病を示唆する理学所見 (-) かつ臓器特異的自己抗体 (-) である場合、特発性とする施設、膠原病疑いとして特発性とは別枠に置く施設、膠原病随伴性間質性肺炎として対応する施設、とさまざまであるのが現状である。

iii) undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の扱いについて

Kingら³⁾のグループがUCTDについて診断基準を策定し、特発性間質性肺炎の診断がなされている75例についてこの診断基準に合致する28例を検討した。その結果、組織が検討可能であった18例のうち15例がNSIP所見、1例がOP、1例がUIP、1例は分類不能であったとし、NSIPは自己免疫疾患であると報告した。

UCTDの概念は決して新しいものではなく、1980年LeRoyが報告⁴⁾して以来多くの報告がなされている。その意義は膠原病の診断を特定できない一群があり、一括してUCTDとして経過観察を続けるというのが主旨である。UCTDと診断された疾患群が、その後どのような疾患を呈してきたかについて、Calvo-Alenら⁵⁾は143例のUCTDのうちSLEが13%、RAが10%、SScが4%、PM/DMが2%となったと報告した。Danieliら⁶⁾は165例のうち

表2 当院における組織型があきらかな特発性間質性肺炎症例でのMPO-ANCA陽性化率

	MPO-ANCA	
	陰性	陽性
Clinical IPF	20	1
UIP/IPF	45	5
NSIP/IIPs	9	1
DIP/IIPs	2	0

SLEが3%、シェーグレン症候群が2%、MCTDとPM/DMがいずれも0.6%であったとしている。665例の多数例をみたBodolayの報告⁷⁾ではSLEが4%、RAが13%、シェーグレン症候群が7%、SScが3%、MCTDが4%、PM/DMが0.4%、血管炎が3%であった。Moscaのレビュー⁸⁾に提示された13の報告について、後に確定的な膠原病の診断がついたものは5-68%と幅があり、平均25.7%であった。従って間質性肺炎を呈する疾患について、UCTDか否かについて詳細に検討することは四分の一程度の膠原病類似の疾患を除外できることになる。

iv) MPO-ANCAについて

当科における組織型があきらかにできた特発性間質性肺炎症例での経過中のMPO-ANCA陽性化例は(表2)、clinical IPFでは20例中1例のみであったが、外科的肺生検例(UIP/IPF)では45例中5例に上り、外科的肺生検所見を要するようなIPFでは膠原病様の病態が混じる可能性が高いといえた。

v) Systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial pneumonia (SSc sine scleroderma)

Poornoghimら⁹⁾はびまん性皮膚硬化がない555例を、限局型皮膚硬化がみられた507例(91%)とSSc sine scleroderma 48例(9%)を分けて検討し、SSc sine sclerodermaの臨床経過は平均18.6年で、31例(65%)に呼吸困難が存在し、限局型皮膚硬化や他の膠原病に移行しなかったと報告している。Fisherら¹⁰⁾は6例のSSc sine sclerodermaを報告し、HRCT所見ではNSIP様が4例、NSIP/UIP様が1例、UIP様が1例、自己抗体では5例で抗Th/Toが陽性であったという。

表3 不全型あるいはボーダーライン膠原病

以下の, 少なくとも一つ 以下の, 少なくとも一つ

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> レイノー症状 | <input type="checkbox"/> 抗核抗体 |
| <input type="checkbox"/> 関節痛 / 多発関節腫脹 | <input type="checkbox"/> リウマチ因子 |
| <input type="checkbox"/> 日光過敏 | <input type="checkbox"/> 抗Scl-70抗体, 抗7-2RNP抗体 |
| <input type="checkbox"/> 意図しない体重減少 | <input type="checkbox"/> SS-A, SS-B |
| <input type="checkbox"/> 朝のこわばり | <input type="checkbox"/> Jo-1抗体 |
| <input type="checkbox"/> 乾燥症状 | <input type="checkbox"/> 赤沈値(正常の2倍以上) |
| <input type="checkbox"/> 嚥下困難 | <input type="checkbox"/> CRP |
| <input type="checkbox"/> 繰り返す原因不明の発熱 | <input type="checkbox"/> 補体価 |
| <input type="checkbox"/> 胃食道逆流 | <input type="checkbox"/> MPO-ANCA |
| <input type="checkbox"/> 皮膚の変化(発疹) | |
| <input type="checkbox"/> 口腔潰瘍 | |
| <input type="checkbox"/> (非男性)脱毛 | |
| <input type="checkbox"/> 近位筋力低下 | |

表4 (慢性)過敏性肺炎(病歴から)

- 職歴
- 風邪様症状の繰り返し
- 家庭環境 高温多湿の住居
- トリ飼育
- 羽毛の使用
- 最近の空調・加湿器の使用
- 職業 酪農, 塗装, キノコ栽培
- 疑わしい抗原からの回避で改善する
- 疑わしい環境下の誘発で症状の再現がある

2. 慢性過敏性肺炎

特発性間質性肺炎の中からの確に慢性過敏性肺炎を除外することは容易でない。吉澤ら¹¹⁾が示している診断基準案のうち、環境誘発あるいは抗原誘発試験は過敏性肺炎であることを確実にするものであるが、慢性型では通常の数日環境暴露期間では不十分であり、我々の検討では¹²⁾1週間以上で6例中5例にはじめて陽性結果を得た。病歴を十分に聴取して疑うことにより長期の環境暴露試験が可能になる。

3. 提言のまとめ

次の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きの改訂時には、診断手引きのフローチャートに、①最低限の病歴聴取事項、②測定する自己抗体の検査項目の設定、③自己抗体陽性の判定基準の設定を明示する必要があろう。

膠原病と過敏性肺炎の除外のために、表3と表4のようなチェック項目のうちを提案する。

- 1) Matsu T, et al : Anti-endothelial cell antibodies in patients with interstitial lung diseases. *Respir Med* 2008 ; 102 : 128-33.
- 2) Tan EM, et al : Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1601-11.
- 3) Kinder BW, et al : Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease ? *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 691-7.
- 4) LeRoy EC, et al : Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23 : 341-3.

- 5) Calvo-Alen, et al : Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. J Rheumatol 1996 ; 23 : 469-75.
- 6) Danieli, et al : Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. Clin Exp Rheumatol 1999 ; 17 : 585-91.
- 7) Bodolay, et al : Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Clin Exp Rheumatol 2003 ; 21 : 313-20.
- 8) Mosca M, et al : Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. Best Practice Research clin Rheumatol 2007 ; 21 : 1011-23.
- 9) Poormoghim H, et al : Sytemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 444-51.
- 10) Fisher A, et al : Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. Chest 2006 ; 130 : 976-81.
- 11) 吉澤靖之ほか：慢性過敏性肺炎－その臨床的意義。呼吸器科 2003 ; 4 : 349-55,.
- 12) 三輪清一ほか：慢性過敏性肺炎の臨床的検討。日呼吸会誌 2002 ; 40 : 732-7.

間質性肺炎の早期線維化巣に出現する細胞と細胞外基質

福田 悠* 富樫真由子 康 徳東 高橋美紀子 山元 滋樹 功刀しのぶ

間質性肺炎(IP)では、共通して早期線維化巣はおもに肺胞腔内に形成されるが、その形態像や予後はIPのパターンごとに異なっている。今回は、早期線維化巣に出現する再生上皮、間葉系細胞、細胞外基質に注目し、間質性肺炎のパターンごとの違いを明らかにする。材料は、通常型IP(UIP)、非特異性IP(NSIP)の生検肺、びまん性肺胞傷害(DAD)の剖検肺である。一般光顕染色の他に、電顕的検索、ケラチン、 α -平滑筋アクチン、I, III, IV型コラーゲン、MMP・TIMPに対する免疫組織化学を行った。一部で、I型コラーゲンに対する免疫電顕的検索、IV型コラーゲンに対する*in situ hybridization*を行い検討した。その結果、間葉系細胞は、UIP、DADでは筋線維芽細胞が主体であり、NSIPよりも多く認められた。再生上皮は、NSIP、DADでは肺胞上皮が主体で、UIPでは肺胞上皮に加えて重層扁平上皮が多くみられた。早期線維化巣の細胞外基質では、共通してI, III型コラーゲンがみられ、NSIPでは弾性線維が、UIP、DADではIV型コラーゲンが目立って認められた。DADの*in situ hybridization*で、筋線維芽細胞におけるIV型コラーゲンの産生が確認された。UIPの蜂巣肺は肺胞の消失と細気管支化とされているが、UIPの早期線維化巣ですでに細気管支化が始まっていることが明らかとなった。UIP、DADの早期線維化巣に出現するIV型コラーゲンは間葉系細胞のTIMP優位な筋線維芽細胞化とともに出現し、肺胞構造の改築、予後に関連している可能性がある。

Cells and extracellular matrices in early fibrotic lesions of interstitial pneumonia

Yuh Fukuda, Mayuko Togashi, Dedong Kang,
Mikiko Takahashi, Masuki Yamamoto, and Shinobu Kunugi

Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

In interstitial pneumonia (IP), early fibrotic lesions are mainly formed in the intraalveolar spaces. The morphology and prognosis of IP is known to depend on the pathological pattern of IP. In this study, we investigated the pathological characteristics mainly in the cells and the extracellular matrices (ECM) appearing in the early intraalveolar fibrotic lesions of each pattern of IP. We used the biopsy cases of UIP and NSIP, and the autopsy cases of DAD. Light microscopy, electron microscopy and immunohistochemistry for keratin, α -SMA, I-, III-, IV-collagen, MMPs and TIMPs were performed. We used a statistical analysis in some of these findings. In some cases, immunoelectron microscopy for I-collagen and *in situ hybridization* for IV-collagen were done. In the results, myofibroblasts were more prominent in the early fibrotic lesions of UIP and DAD than NSIP. The regenerated epithelial cells on the early fibrotic lesions of NSIP and DAD were mainly alveolar epithelial cells, but many metaplastic squamous epithelial cells were found in the cases of UIP. Elastic fibers were more frequently found in the early fibrotic lesions of NSIP than UIP and DAD. IV collagen deposition was more frequently found in the early fibrotic lesions of UIP and DAD than NSIP. *In situ hybridization* showed the production of IV collagen by the myofibroblasts of DAD. Although the characteristics of honeycombing of UIP are known to be the disappearance of alveoli and bronchiolization, the early fibrosis already showed a beginning of bronchiolization. IV collagen in early fibrotic lesions may appear associated with myofibroblastogenesis of mesenchymal cells and prominent TIMPs in mesenchymal cells in UIP and DAD, and they probably correlate with the remodeling and the prognosis of these IP.

はじめに：

間質性肺炎(IP)は、肺胞の間質をおもな場とする炎症性肺疾患であり、国際的および国内でその分類が提示されている¹⁾²⁾。その中で、通常型間質性肺炎(UIP)、非特異性間質性肺炎(NSIP)、急性間質性肺炎(AIP)、特発性器質化肺炎(COP)が頻度も高く、予後、治療、鑑別の面で特に重要であると考えられる。これらのIPに共通して、線維化は、おもに肺胞腔内に形成されることが明らかにされており、腔内線維化の型の違いが、診断的にまた、肺胞構造の改変に重要であることが示唆されている³⁻⁶⁾。また、UIPなどの治りがたい間質性肺炎とNSIP,OPなどの治りやすいIPの病理学的所見の特徴が、しだいに明らかとなりつつある^{7,8)}。すなわち、早期では、治りがたいIPとしては、早期肺胞腔内線維化を形成する間葉系細胞が筋線維芽細胞化しており、⁹⁾MMP/TIMPではTIMPが優位であり¹⁰⁾、扁平上皮化生の出現があり、後期では、平滑筋増生と細気管支化による蜂巢肺に至るなどである。しかしながら、これらのデータは、我々の報告も含め目で観察した

所見をまとめたものであり、客観性には不十分な面がある。今回の検討では、早期線維化巣に出現する細胞と細胞外基質に注目し、統計処理により客観的検討を行った。病理学的側面から治る間質性肺炎と治らない間質性肺炎の特徴を明らかにし、治療への応用を目指す。

症例と方法：

症例は、UIPのVATS生検例：10例、NSIPのVATS生検例：11例、DADの剖検例：12例である。剖検例は、DADの増殖期から線維化期のもので、感染症がなく、死後時間が5時間以内の症例とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片についてHE染色、Elastica Masson染色、Al-PAS染色を行った。免疫組織化学では、抗ケラチン抗体、抗 α 平滑筋抗体、抗IV型コラーゲン抗体を用いた。検討項目として、1)早期線維化巣を再生・被覆する上皮細胞のうち、扁平上皮化生、増生肺胞上皮細胞の出現の程度、2)早期線維化巣(線維芽細胞巣)に出現する間葉系細胞の α 平滑筋アクチンが陽性筋線維芽細胞の割合

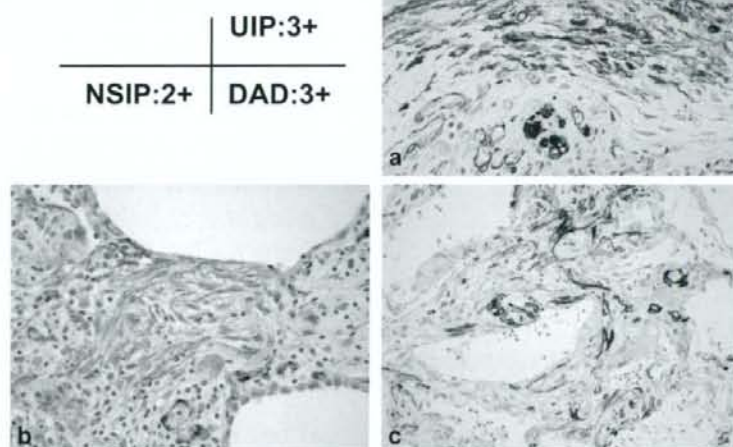


図1 早期線維化巣の α 平滑筋アクチン陽性筋線維芽細胞
 a: UIPで、多数の筋線維芽細胞を認める：3+。
 b: NSIPで、中等度陽性の筋線維芽細胞を認める：2+。
 c: DADで、多数の筋線維芽細胞を認める：3+。

αSMA-positive Miofibroblasts in Intraalveolar Fibrosis

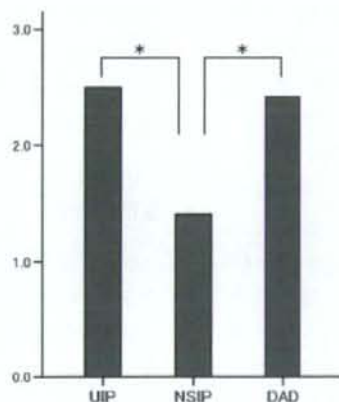


図2 早期線維化巣のα平滑筋アクチン陽性筋線維芽細胞の統計処理の結果
UIP, DADでは, NSIPに比し, 優位に多くの筋線維芽細胞を認める。

と染色性の程度とした。また、細胞外基質としては、3) 早期線維化巣に沈着する弾性線維の出現の程度、4) 早期線維化巣の底部にあるIV型コラーゲン陽性の本来の上皮基底膜の保存の程度、5) 早期線維化巣に沈着するIV型コラーゲンの出現の程度、などを観察した。1)から5)の各々の程度について、症例ごとに±, 1+, 2+, 3+の4群に分けて記録した。1)から5)について、統計的処理を行い、IPパターン間に差がないかを検討した。DADの一部の症例では、未固定凍結保存組織の薄切片においてIV型コラーゲンのmRNAをプローブとして*in situ hybridization*を行い、さらに同一切片で抗α平滑筋アクチン抗体による蛍光抗体法を行い、産生細胞の性格を同定した。

結 果：

1) 早期線維化巣(線維芽細胞巣)に出現する間葉系細胞のα平滑筋アクチンが陽性な筋線維芽細胞の割合と染色性の程度は、図1, 2に示すように、UIP, DADで、NSIPよりも優位に多く認められた。UIPとDADには差は認められなかった。

2) 早期線維化巣を再生・被覆する上皮細胞のうち、扁平上皮化生、増生肺胞上皮細胞の出現(図3)については、扁平上皮細胞の出現は、UIPで、NSIP, DADよりも優位に多く認められた。逆に増生肺胞上皮細胞はNSIP, DADで、UIPよりも優位に多く認

められた。

3) 早期線維化巣に沈着する弾性線維の出現(図4)の程度は、NSIPで、UIP, DADよりも優位に多く認められた。また、UIPでは、DADに比し優位に多く認められた。

4) 早期線維化巣の底部にあるIV型コラーゲン陽性の本来の上皮基底膜の保存(図5)の程度は、DADで、UIP, NSIPよりも優位に多く認められた。

5) 早期線維化巣に沈着するIV型コラーゲンの出現(図5)の程度は、UIP, DADで、NSIPよりも優位に多く認められた。

6) IV型コラーゲンの*in situ hybridization*の結果は、早期線維化巣の紡錘型の間葉系細胞に強陽性で、同一切片のα平滑筋アクチンも陽性であることから、筋線維芽細胞でのIV型コラーゲン産生であることが確認された。その他にIV型コラーゲンは、被覆上皮細胞での産生が確認された。

考 察：

IPの病理学的診断は、非特異的な所見の集まりからなされるが、その病理学的特徴から分類診断された各IPパターンは、その患者さんの臨床症状、画像、予後、治療反応性などと多くの場合、一致している。また、病理医は、標準化を目指して診断をするように努めるが、各IPパターンにみられる所見に、自らの経験からある程度の重み付けをして診断してい

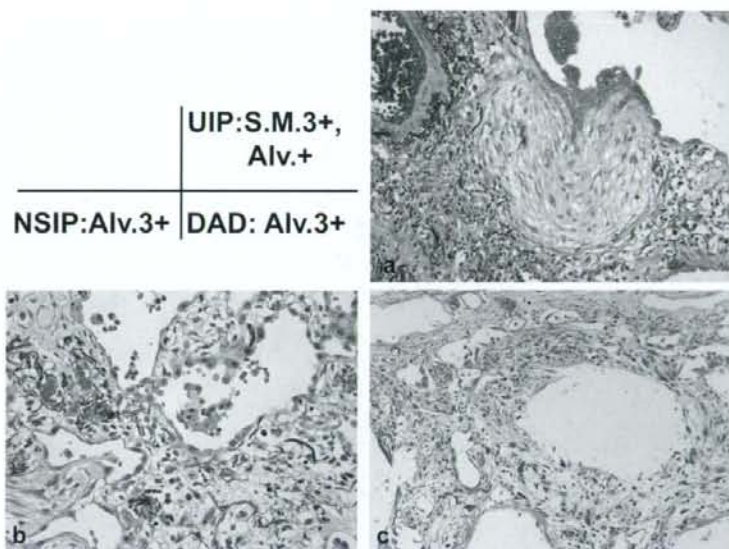


図3 早期線維化巣の再生被覆上皮細胞
 a: UIPでは、化生扁平上皮細胞が多く認められ、一部で肺胞上皮細胞も認められる: SM3+, Alv.+。
 b: NSIPでは、肺胞上皮細胞が主体である: Alv. 3+。
 c: DADでは、肺胞上皮細胞が主体である: Alv. 3+。

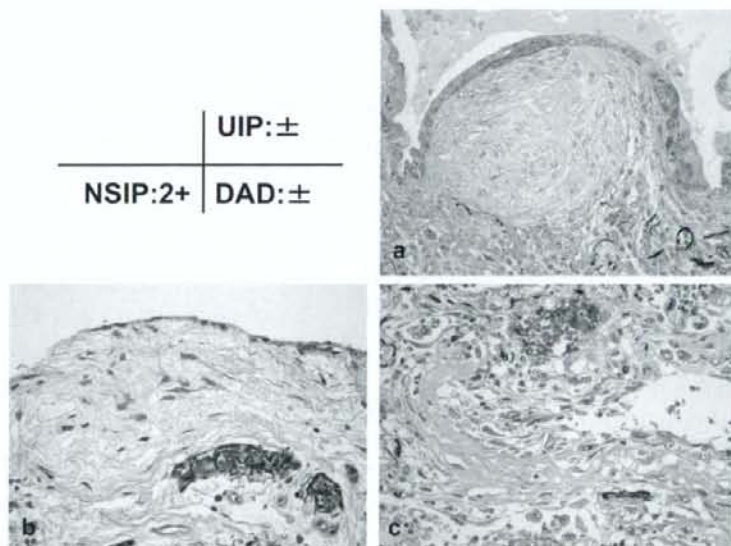


図4 早期線維化巣での弾性線維沈着
 a: UIPでは、ほとんど観察されない: ±。
 b: NSIPでは、細いが比較的多く認められる: 2+。
 c: DADでは、ほとんど観察されない: ±。

るものである。その中で、所見によっては合意されたものもあるが、一方で、果たして鑑別に役立つかどうか不明なものが多いのが現状である。ここでは、一般に受け入れられているものと、我々がそうであ

ろうと考えていた所見の一部について、統計的な処理を行い、客観的なものにする試みを行った。その結果、多くの病理医が考えていたUIPやDADの早期線維化巣、いわゆる線維芽細胞巣の構成間質細胞

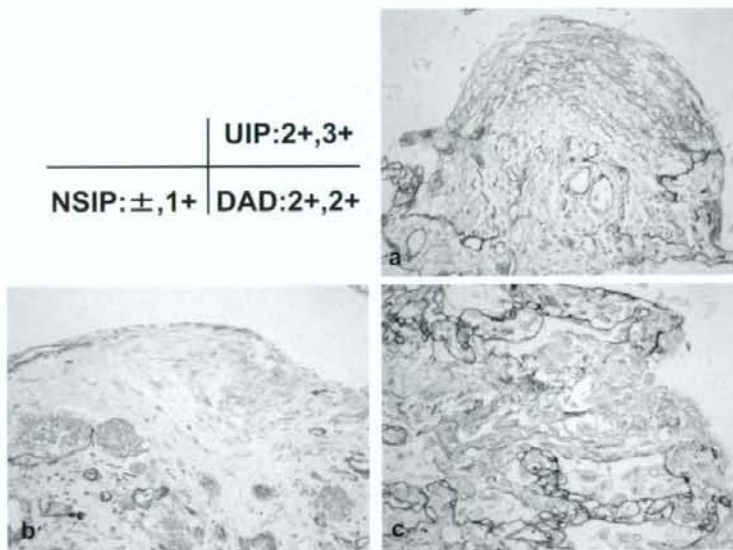


図5 早期線維化巣の基底部でのIV型コラーゲン陽性の基底膜の保持、および早期線維化巣でのIV型コラーゲンの沈着
 a: UIPでは、基底部のIV型コラーゲン陽性の基底膜は、ほぼ保持される:2+。
 早期線維化巣でのIV型コラーゲンの沈着は、顕著である:3+。
 b: NSIPでは、基底部の基底膜は、ほとんど認められない:±。
 早期線維化巣でのIV型コラーゲン沈着は、軽度である:1+。
 c: DADでは、基底部の基底膜は、ほぼ保持される:2+。
 早期線維化巣でのIV型コラーゲン沈着は、顕著である:3+。

は皮膚のケロイドなどと同様に、やはり筋線維芽細胞化が顕著であった。同時に観察された早期線維化巣のIV型コラーゲンの沈着の増加は、筋線維芽細胞化とともに産生がみられ、線維芽細胞から基底膜に囲まれた平滑筋細胞様の細胞への形質転換の一端と理解される。皮膚のケロイドなどでもみられる収縮による改築に関連した所見と判断される。一方、早期線維化巣底部の本来の肺胞上皮基底膜の保存に関しては、MMP/TIMPの検索でUIP, DADで優位であることが示唆されているTIMPの働きにより、IV型コラーゲンの保存が起こっている可能性が考えられる。

今回検討した早期線維化巣で観察された弾性線維が、NSIPでUIP, DADに比し優位に多く観察された。肺の発生過程でも、肺の間質細胞の培養でも、弾性線維の産生は皮膚などと比較し多く認められる。^{11,12)} 肺疾患では、ブラ、ブレイブ形成基部の肺胞腔内に顕著な弾性線維新生所見が観察される。¹³⁾ 肺線維症では、プレオマイシンモデルで、線維化巣での新生が報告されている。¹⁴⁾ プレオマイシンモデルは、壁在型腔内線維化に加え、ポリープ型腔内線維化も

示し、経過とともに線維化も吸収される傾向があり、ヒトの肺線維症ではNSIPが一番近いモデルである。弾性線維の存在は、呼吸運動を行う肺胞には必須であり、治る肺線維症では、おこって当然と考えられる。すなわち、治る肺線維症とは、正常な創傷治癒過程であろうことが推測される。

早期線維化巣を再生・被覆する化生扁平上皮細胞の出現は、UIPでNSIP, DADよりも優位に多く認められた。化生扁平上皮細胞は、実験的観察から細気管支上皮細胞由来であり、肺胞上皮細胞の傷害が高度の時に、細気管支から遊走して来ることが明らかにされている。さらに、UIPの蜂巣肺は、肺胞の消失と細気管支化により特徴づけられる。UIPの早期線維化巣ですでに、細気管支化が始まっているものと理解される。

各IPでの所見の違いが統計的にも明らかとなったが、それでは、それらの形成をつかさどる機序はどうか、IPの病態にどのような意味を持つのか、予後により重要な所見は何かなど、さらに検討をすすめる必要がある。

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, 2002 23)
- 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編集. 特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き. 南江堂 2004
- 3) Basset, F., Ferrans, V.J., Soler, P. et al.: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 122: 443, 1986
- 4) Fukuda, Y., Basset, F., Ferrans, V.J. et al.: Significance of early intraalveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsies from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Human Pathol* 126:53, 1995
- 5) Fukuda, Y., Basset, F., Soler, P. et al.: Patterns of pulmonary structural remodeling following experimental paraquat toxicity: The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. *Am J Pathol* 118:452, 1985
- 6) Usuki J, Fukuda Y: Evolution of three patterns of intraalveolar fibrosis produced by bleomycin in rats. *Pathol Intern* 45:552, 1995
- 7) Fukuda, Y., Mochimaru, H., Terasaki, Y., Kawamoto, M., Kudoh S.: Mechanism of structural remodeling in pulmonary fibrosis. *Chest* 120:41S-43S, 2001
- 8) 福田 悠：病理形態像からみた治る間質性肺炎と治らない間質性肺炎. 特集：特発性間質性肺炎の診断と治療. 呼吸器科(総説)1:485-491, 2002
- 9) Kuhn, C., McDonald, J.A. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 138:1257, 1991
- 10) Fukuda, Y., Ishizaki, M., Kudoh, S. et al.: Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. *Lab Invest* 78:687, 1998
- 11) Fukuda, Y., Nakazawa, N., Yamanaka, N.: Interactions of elastin and microfibrils in elastogenesis of human pulmonary fibroblasts in culture. *Connect Tissue Res* 29:301-310, 1993
- 12) Fukuda, Y., Ferrans, V.J., Crystal, R.G.: The development of alveolar septa in fetal sheep lung: Ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Anat* 167:405-439, 1983
- 13) Haraguchi, S., Fukuda, Y.: Histogenesis of abnormal elastic fibers in blebs and bullae of patients with spontaneous pneumothorax: Ultrastructural and immunohistochemical studies. *Acta Pathol Jpn* 43:709-722, 1993
- 14) Usuki J, Fukuda Y: Evolution of three patterns of intraalveolar fibrosis produced by bleomycin in rats. *Pathol Intern* 45:552, 1995

特発性間質性肺炎急性増悪例の臨床的検討

新井 徹 井上 義一* 橘 和延 井上 康
西山 明秀 杉本 親寿 松田 能宣 辻 泰佑
西江 健一 佐々木由美子 香川 智子 源 誠二郎
鈴木 克洋 北市 正則 林 清二 坂谷 光則

当院にて2004年9月から2007年8月に特発性間質性肺炎と診断され、第4次改訂基準にしたがって急性増悪と診断された35例、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)30例、組織学的に診断された特発性nonspecific interstitial pneumonia 1例、IPFとしては非典型的な画像所見を示す5例を対象とした。治療は急性増悪前治療あり8例、ステロイドパルス療法34例、ステロイド維持療法35例、免疫抑制剤併用14例、陽圧人工換気併用14例、polymyxin B-immobilized fiber column (PMX)療法併用6例であった。単因子解析では急性増悪発症時の末梢血好酸球数減少、血清IgG低値、治療開始後3日目の呼吸状態増悪が有意な予後不良因子であった。これら3因子による多変量解析では末梢血好酸球数減少、治療開始後3日目の呼吸状態が有意な予後因子であった。ステロイド投与量、免疫抑制剤併用、陽圧人工換気併用、PMX療法併用の有無は有意な予後規定因子ではなかった。

Clinical examination of idiopathic interstitial pneumonia complicated with acute exacerbation

Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsuda Y, Tsuji T, Nishie K, Sasaki Y, Kagawa T, Minamoto S, Suzuki K, Kitaichi M, Hayashi S, and Sakatani M.

National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

Thirty five cases of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) complicated with acute exacerbation was diagnosed according to the guideline of JRS 2004 and 30 cases of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 1 case of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and 4 cases of IIP with atypical radiological findings for IPF were included. Treatment for acute exacerbation was high dose methylprednisolone in 34 cases, maintenance steroid therapy in 35 cases, immunosuppressive drugs other than steroid in 14 cases, positive pressure ventilation in 14 cases and polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) therapy in 6 cases. For 8 cases, steroid therapy was commenced before acute exacerbation. Decrease of peripheral blood eosinophils, serum immunoglobulin G, and deterioration of oxygenation 3 days after the initiation of the therapy were negative prognostic factor by univariate analysis. Multivariate analysis showed that decrease in counts of peripheral eosinophils and deterioration of oxygenation were negative prognostic factors. Amount of steroid, additional therapy with immunosuppressants, positive pressure ventilation and PMX therapy were not significant prognostic factors.

はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の急性増悪は、Kondoh¹⁾によってその存在が世界に発信されたにも関わらず、世界的に認知されるには至らなかった。しかし、IPFを対象としたインターフェロン γ の臨床試験を契機として²⁾、IPFに認められる病態としてその存在が注目を集め、2007年にはAmerican Thoracic Societyより急性増悪に関するperspectiveが出されるに至った³⁾。また、近年、polymyxin B-immobilized fiber column (PMX)を用いた治療が急性増悪に有効であるとする報告⁴⁾がなされることとも相まって、我が国においても、その病態、治療を見直す動きが高まっている。さらに、当初、特発性肺線維症に特徴的と考えられていた急性増悪が、特発性nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) や膠原病肺においても認められる⁵⁾ことが報告されている。したがって、今回、我々は特発性肺線維症を含めた、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) に発生した急性増悪の予後を規定する治療前の臨床所見について検討を加え、さらに各種治療が予後に及ぼす意義についても解析を行った。

対象と方法

対象は当院にて2004年9月から2007年8月に臨床的にIIPsと診断され、第4次改訂基準にしたがって急性増悪と診断した35例を対象とした。胸腔鏡下肺生検でNSIPと診断された1症例や、画像的に典型的なIPF以外の所見を示したIIP症例4例についても、IPFの急性増悪の診断基準に基づいて診断し、対象症例とした (Table 1)。急性増悪の契機としては、上気道炎5例、気胸2例、骨折2例などが挙げられたが、23例 (65.7%) では、契機となる明らかな背景因子を認めなかった。急性増悪前に加療を開始していた症例は8例で、全例でステロイド維持療法が行われ、7例で免疫抑制剤の併用が行われた。

急性増悪の治療開始から、3日後、7日後の呼吸状態の変化を評価した。3L/分以上の酸素吸入量の

増加、または陽圧人工換気の開始、または陽圧人工換気症例については10%以上のFiO₂の増加、のいずれかを認めた例を悪化、3L/分以上の酸素吸入量の減少、または陽圧人工換気からの離脱、または陽圧人工換気症例に関しては10%以上のFiO₂の減少、のいずれかを認めた場合を改善、悪化のいずれでもない場合を不変と定義した。

これらの対象症例の臨床所見をretrospectiveに検討し、急性増悪に対する治療や、急性増悪時の臨床所見のうち、予後を規定する因子について検討した。各種予後因子については、log rank test, Wilcoxon検定にて単因子解析し、risk ratioはCox proportional hazard analysisで算出した。単因子解析で有意差を認めた因子については、多変量解析にて、その意義について検討を加えた。P値が0.05未満を統計学的に有意差ありと判定した。

Table 1 患者背景(1)

年齢	58~83歳 (median 70歳)
性別	男性29例, 女性6例
喫煙歴	CS 10例, EX 18例, NS 7例
急性増悪時の症状	
呼吸困難	35例
咳	32例
発熱	31例
血痰	3例
診断	
IPF	30例 (VATS 8例)
NSIP	1例 (VATS 1例)
Non-IPF	4例

CS: current smoker, EX: ex-smoker, NS: non-smoker
 IPF: idiopathic pulmonary fibrosis
 NSIP: nonspecific interstitial pneumonia

Table 2 患者背景(2)

急性増悪の契機	
不明	23例
上気道炎	5例
気胸	2例 (うち1例はビシパニール注入後)
骨折	2例 (肋骨1例, 大腿骨骨折の手術後1例)
縦隔気腫	1例
心筋梗塞後	1例 (ステント留置後)
VATS後	1例
急性増悪前治療有り	8例
ステロイド維持療法	8例
免疫抑制剤	7例 (CyA 5例, AZP 2例)

CyA: cyclosporine, AZP: azathiopurine

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

結 果

1) 急性増悪全例の生存

今回対象とした35例、全例の生存曲線を示す(Fig.1)。生存期間の中央値は46日で、1年生存率は24.8%であった。35例のうち、急性増悪に対して治療後、一旦退院できたのは10例で、前治療歴のある8例中1例退院、前治療歴のない27例中9例退院と、前治療歴の有無で急性増悪後の退院率に有意差は認めなかった。

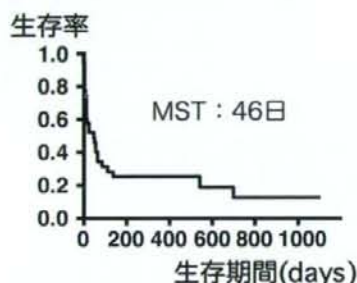


Fig. 1 全急性増悪症例の生存曲線

2) 急性増悪に対する治療

急性増悪の治療は、Table 3に示すように、1例を除いてステロイドパルス療法が行われ、ステロイド維持療法は全例で行われた。免疫抑制剤は19例に投与された。陽圧人工換気は14例に行われたが、invasive positive pressure ventilation (IPPV)まで行われる例は6例で、non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)までで管理されることが多かった。

Table 3 急性増悪に対する治療。

ステロイドパルス療法:	34例
プレドニン維持療法:	35例
0.789±0.330mg/kg	
免疫抑制剤併用:	19例
CyA	4例
CPAパルス療法	4例
AZP	11例
エラスポール併用:	5例
PMXカラム併用:	6例
陽圧人工換気併用:	14例
NPPV:	8例
IPPV:	2例
NPPV+IPPV:	4例

CyA: cyclosporine, CPA: cyclophosphamide, AZP: azathiopurine, NPPV: Non-invasive positive pressure ventilation, IPPV: Invasive positive pressure ventilation

3) 急性増悪時の臨床所見と予後因子

急性増悪時の臨床所見を示す(Table 4)。白血球数

(WBC)、好中球数(Neu)、CRPといて炎症所見は低値のものから高値を示すものまで、様々であった。これらの因子のうち血清IgG、CRPは、前治療歴のある症例で有意に低値を示した(data not shown)。

Table 4 急性増悪発症時の各種臨床所見

項目	Median	Min.-Max.
WBC (/ μ l)	10000	2600-21400
Neu (/ μ l)	8400	2000-19800
Ly (/ μ l)	1000	200-3100
Eo (/ μ l)	100	0-2100
LDH (U/ml)	358	201-599
ALB (g/dl)	3.3	2.3-4.4
CRP (mg/dl)	10.7	0.19-38.67
IgG (mg/dl)	1641	543-3192
KL-6 (U/ml)	1550	367-3810
SP-D (ng/ml)	231	28.2-3250
PaO ₂ /FIO ₂	158.8	64.8-323.9

3) 急性増悪発症時の因子と予後

急性増悪時の臨床所見の予後因子としての意義をCox proportional hazard analysisにて解析した。末梢血好中球数低値群(Fig. 2)、血清IgG低値群(Fig. 3)で有意に予後が不良であった(Table 5)。有意差はないが、末梢血好中球高値例では予後不良な傾向が認められた。前治療歴の有無は有意な因子ではなかった(data not shown)。

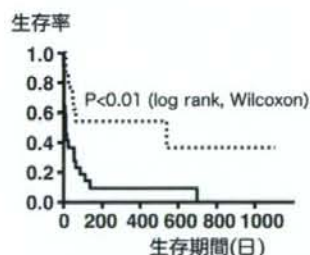


Fig. 2 末梢血好中球数(Eo)と急性増悪後の予後

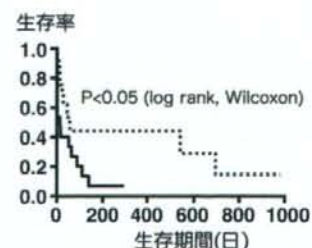


Fig. 3 血清IgGと急性増悪発症後の予後

Table 5 急性増悪発症時の各種臨床所見の予後因子としての意義: Cox proportional hazard analysisによる単因子解析

Factor	Group	Risk ratio	p-value
Age	≤ 70	1.023	0.954
	70 <	1	
WBC (/μl)	≤ 10000	0.566	0.136
	10000 <	1	
Neu (/μl)	≤ 8400	0.521	0.089
	8400 <	1	
Ly (/μl)	≤ 1000	1.339	0.447
	1000 <	1	
Eo (/μl)	≤ 100	3.221	0.005
	100 <	1	
LDH (IU/L)	≤ 358	0.991	0.982
	358 <	1	
ALB (g/dl)	≤ 3.3	0.859	0.696
	3.3 <	1	
CRP (mg/dl)	≤ 10.7	1.830	0.118
	10.7 <	1	
IgG (mg/dl)	≤ 1641	2.446	0.034
	1641 <	1	
KL-6 (U/ml)	≤ 1550	0.783	0.519
	1550 <	1	
SP-D (ng/ml)	≤ 231	0.933	0.857
	231 <	1	
PaO ₂ /FiO ₂	≤ 150	1.245	0.285
	150 <	1	

Table 6 多変量解析による予後因子の検討
Cox proportional hazard analysis, *: 方法参照

Factor	Group	Risk ratio	p-value
IgG (mg/dl)	≤ 1640	1.50	0.435
	1640 <	1	
Eo (/μl)	≤ 100	4.25	0.031
	100 <	1	
3日目呼吸状態*	悪化	10.02	<.0001
	悪化せず	1	

末梢血好酸球低値例、血清IgG低値例では、一般に間質性肺炎の悪化時に上昇すると考えられる血清LDHは高値を示した(Fig. 4)。また、好酸球はPaO₂/FiO₂が低値の呼吸状態悪化症例で低値を示した。

治療開始3日後の呼吸状態が悪化した例と改善または不変の症例の予後を比較したところ、悪化群の予後は有意に不良であった(Fig. 5)。

急性増悪発症時の因子で生存に有意差を認めた、末梢血好酸球数と血清IgG、治療開始3日後の呼吸状態の3因子に関して多変量解析を行った(Table 6)。末梢血好酸球数と治療開始3日後の呼吸状態の変化が有意な予後規定因子であった。

4)急性増悪に対する薬物療法と予後

急性増悪治療としての体重あたりのステロイド初期投与量の低容量群(≤0.5mg/kg)と高容量群(0.5mg/kg<)の2群間では、予後に有意差を認めず(Fig. 7)、生存期間の比較(t検定)でも有意差を認めなかった。

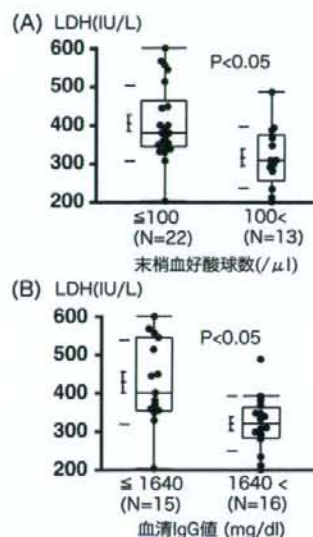


Fig. 4 急性増悪発症時の末梢血好酸球数(A)、血清IgG(B)と血清LDH

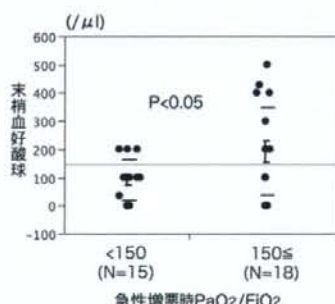


Fig. 5 PaO₂/FiO₂と末梢血好酸球数

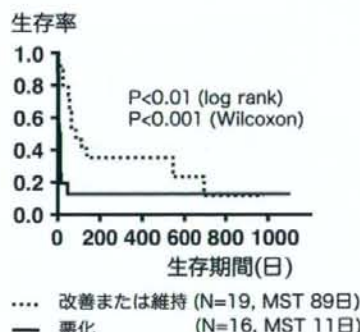


Fig. 6 急性増悪治療開始3日後の呼吸状態と予後

が(data not shown)、長期生存例は高容量群のみであった。

免疫抑制剤併用に関しても、併用の有無で生存に有意差を認めなかった(Fig. 8)。免疫抑制剤併用例に関して、併用の開始時期が7日以内と8日以後の