

Fig. 7 急性増悪に対するステロイド投与量(mg/kg)と予後

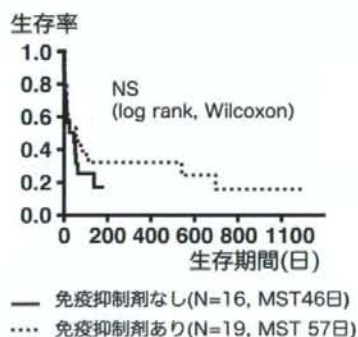


Fig. 8 急性増悪に対する免疫抑制剤併用の有無と予後

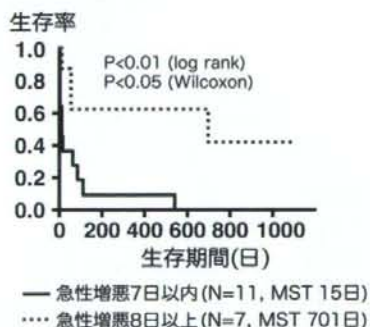
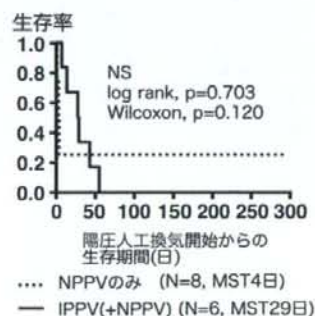


Fig. 9 急性増悪に対する免疫抑制剤の併用開始時期と予後

2群間で比較したところ、8日以後に併用を開始した症例で有意に予後が良好であった(Fig. 9)。この2群の症例を7日目の呼吸状態が改善した例と非改善(悪化または不変)に分けてみると(Fig. 10)、7日以内に併用を開始した症例で有意に7日目の呼吸状態の改善例が少なかった。したがって、経過の好ましくない症例で早期に免疫抑制剤の併用が開始されたために、7日以内に免疫抑制剤を併用した例で予後が不良となったと考えられる。



Fig. 10 急性増悪治療開始7日後の呼吸状態の変化と免疫抑制剤併用時期


Fig. 11 陽圧人工換気併用からの予後  
NPPV: non-invasive positive pressure ventilation  
IPPV: invasive positive pressure ventilation

#### 5) 急性増悪に対する陽圧換気療法と予後

陽圧人工換気療法の併用は14例で行われた。陽圧人工換気併用の有無で、予後に有意差を認めなかった(data not shown)。また、陽圧人工換気療法の詳細に関しては、NPPVのみを行った症例とIPPVのみ、またはNPPVで管理不能となってIPPVへ切り替えた症例の間で、陽圧人工換気の開始後からの予後に有意差を認めない(Fig. 11)が、生存期間の中央値はIPPVを行った症例の方が長かった。しかし、NPPVのみであっても2例においては、長期生存が得られた。

#### 6) 急性増悪に対するPMX療法と予後

35例をPMX療法施行例と非施行例に分けて予後を比較したところ、有意差を認めなかった(Fig. 12)。しかし、PMX療法施行例においては、予後不良因子である、IgG低値例、好酸球低値例が有意に多く認められたため、背景の重症度を一致させる意味で陽圧人工換気を行った例に関して検討を行った。PMX療法施行例、非施行例で予後に有意差を認めなかったが、全期間でPMX施行例の生存例が

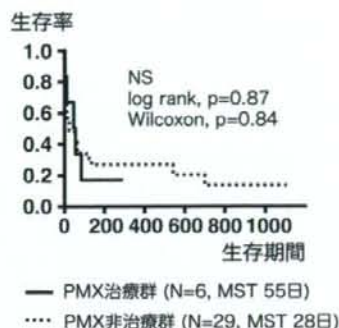


Fig. 12 PMX療法と予後(全例)

PMX非施行例を上回った(Fig. 13).

## 結論と考察

特発性肺線維症の急性増悪の予後については、我々のCox proportional hazard analysisを用いた検討とは異なり、主に生存例と死亡例を比較する方法で、我が国において様々な検討がなされてきた。塚本ら<sup>10)</sup>は特発性間質性肺炎慢性型の35症例において1年以上の生存例と死亡例を比較し、死亡例では初診時からステロイド投与が行われている例が多く、増悪時のPaCO<sub>2</sub>が低く、増悪時の炎症反応の増加が乏しいことを示した。我々の検討では方法が異なるため、単純な比較は困難であるが、ステロイド前治療の有無で明らかな予後の相違を認めなかった。また、CRPに関して有意差は認めないものの、CRP低値例の予後が不良な印象であった。我々の検討では有意な予後不良因子は末梢血好酸球数低値、血清IgG低値であった。血清IgGについては急性増悪前治療歴のある症例で有意に低値を示すことから、前治療との関連は否定できない。好酸球数は前治療歴の有無で有意差を認めない。急性炎症の際には好酸球が減少することは知られており、炎症の程度を反映するのではないかと考えられる。

治療法と予後に関する検討も過去に報告されている。高橋らは<sup>11)</sup>特発性間質性肺炎急性増悪17例の検討でステロイドパルス療法後2週間後の効果から長期予後の予測は困難であると報告した。我々の検討では、治療開始3日後、すなわちステロイドパルス療法終了時に、治療開始時に比較して呼吸状態が悪化するかどうかにより、その後の予後に有意差が認められた。この結果は初期治療を強力に行うことで

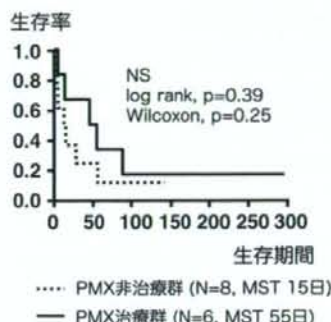


Fig. 13 PMX療法と予後(陽圧人工換気例)

急性期に病状の悪化を抑制できれば予後の改善につながる可能性を示唆するものであり、PMX療法に対する期待は大きい。今回の我々の検討ではPMX療法の有無により急性増悪例の予後に有意差を認めなかった。しかし、陽圧人工換気を要する例に限定して比較すると全期間でPMX施行例の生存率は非施行例の生存率を上回っており、PMX療法の意義に関しては症例数を増やして再検討する必要があると考えられる。その他の治療の因子としては、ステロイド投与量、免疫抑制剤併用は予後規定因子とはならなかったが、長期生存例はステロイド高容量例に多かった。陽圧人工換気施行例の予後は不良であったが、NPPVのみでも長期生存は確認された。救命できる症例は、NPPVのみでも救命できるのかもしれない。

症例数が少なく、比較試験が容易ではない特発性間質性肺炎の急性増悪例の治療の有効性を判断する手法としては、様々な因子を含めた今回の方法は、慎重な判断を要するが有用なものと考えられ、今後も症例を蓄積して検討を加えて行きたい。

## 参考文献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812
- 2) Martinez FJ, Safran S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967
- 3) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J*

- Respir Crit Care Med 2007; 176: 636-643
- 4) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Inter Med 2006; 45: 1033-1038
- 5) Park IN, Kim DS, Shin TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 132: 214-220
- 6) 塚本克紀, 千田金吾, 早川啓史, 他. 急性増悪を呈した特発性間質性肺炎(慢性型)の臨床像の検討. 日胸疾会誌1997; 35: 746-754
- 7) 高橋亨, 棟方充, 大塚義紀, 他. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するステロイドパルス療法施行例の予後. 日胸疾会誌1997; 35: 9-15



# 造血幹細胞移植(HSCT)後cGVHDのHRCT所見の検討

楊川 哲代<sup>1,2</sup> 酒井 文和<sup>3\*</sup> 鎌田 憲子<sup>1</sup>  
比島 恒和<sup>4</sup> 武村 民子<sup>5</sup> 大橋 一輝<sup>6</sup>

都立駒込病院にて2004年11月から2008年3月の期間に慢性GVHDと診断された22症例、35エピソードのHRCT画像、呼吸機能、病理所見、臨床的な特徴、治療抵抗性病変の画像的な特徴、複数回のエピソードを有する症例における病変の傾向について後ろ向き調査方法にて評価検討し報告した。肺慢性GVHD病変を画像所見により以下の4群に分類した。Group 1: 気道障害群(気管支炎、細気管支炎、閉塞性細気管支炎(BO))、Group 2: 胸膜下浸潤影を呈する群、Group 3: 気管支血管束周囲あるいは小葉間隔壁周囲に広がるスリガラス影ないし浸潤影を主所見とする群、Group 4: その他。Group 2,3はいずれも間質障害を呈する群だが両者の間には臨床的な傾向に違いがあった。Group 2は移植から発症までの期間は短く(平均9.5ヵ月)、複数のエピソードを有する症例ではその前期にのみ発症し、いずれも治療によって病変は消失し、病理所見はOPだったのに対しGroup 3は移植から発症までの期間が長く(平均34.3ヵ月)、複数のエピソードを有する症例ではその後期に発症する傾向があり、治療抵抗性病変を認め(17例中9例)、呼吸機能検査上%VCの低下(10例中8例)を認め、病理所見はOPよりも上皮障害の強い壁在型の線維化を示していた。画像特徴によって今回のような2群に分けると臨床的に異なる傾向をもつ病変群の識別が可能と考えられた。

## High-resolution computed tomography in 22 cases of pulmonary chronic graft-versus-host disease (cGVHD) following hematopoietic stem cell transplantation

Noriyo Yanagawa, MD<sup>1,2</sup>; Fumikazu Sakai, MD<sup>3</sup>; Noriko Kamata, MD<sup>1</sup>;  
Tsunekazu Hishima, MD<sup>4</sup>; Tamiko Takemura, MD<sup>5</sup>; and Kazuteru Ohashi, MD<sup>6</sup>

Departments of <sup>1</sup>Radiology, <sup>2</sup>Pathology and <sup>3</sup>Hematology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Department of Radiology, Tsukuba Memorial Hospital, Tsukuba, Japan

<sup>5</sup>Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, Hidaka, Japan

<sup>6</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

We retrospectively analyzed the chest computed tomography (CT) findings of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) compared with clinical features, histological findings, and results of pulmonary function tests (PFTs) in order to investigate roles of HRCT in the evaluation of cGVHD. Disease was correlated with pathologic and pulmonary function findings. Our study group comprised 35 episodes in 22 cases of late noninfectious lung complications following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) that were diagnosed at Tokyo metropolitan Komagome hospital. CT scans were assessed based on the distribution and characteristics of lesions. PFTs were obtained in 26 episodes. Histopathologic specimens were obtained in 11 episodes, 12 times. CT findings of cGVHD were classified into 4 groups: (i) airway injury group, (ii) Subpleural consolidation pattern, (iii) peribronchovascular / periseptal GGO pattern, and (iv) unclassified group. Ten episodes (Bronchiolitis obliterans (BO) pattern in 8, bronchitis and bronchiolitis pattern in 2) were included in Group 1, 6 in Group 2, 17 in Group 3, and 2 in Group 4. A pathological diagnosis of organizing pneumonia (OP) was made in both Groups 2 and 3, but the clinical features differed between the 2. The features of Group 2 were of short-term onset, initial onset, reversible, and with normal pattern on PFTs. In contrast, the features of Group 3 were of long-term onset, frequently occurred later periods, with deteriorated lesions despite therapy (9/17) and with restrictive pattern on PFTs. The CT pattern of cGVHD has specific relationships among clinical features. CT pattern appears to be useful in predicting the degree of lung damage and prognosis.

## A. 研究目的

CGVHDは造血幹細胞移植(HSCT)後の後期合併症として感染や腫瘍再燃と並び患者様の予後を左右する重要な合併症である。CGVHD肺病変としてどのような病変が肺内に出現するかについて多く報告されている。この中で間質性肺障害として器質性肺炎(OP)とNSIPを初めとする線維性病変が報告されている。前者はCOP類似の良好な臨床経過をとることが予想されるがOPと病理学的に診断された症例でも経過線維化をきたす群があり病理所見と臨床経過の解離に遭遇する。治療によって病変が消失する群とそうでない群について画像的な特徴を検討することは診療を行う上で重要になると考えられる。今回我々は都立駒込病院にてcGVHDと診断された肺病変についてどのような病変が認められるのか、それら病変の画像所見、呼吸機能、病理学的な特徴と臨床的な特徴、間質性肺障害を呈する病変のうち治療抵抗性を示す病変の画像的な特徴、複数回のcGVHDエピソードを有する症例における特徴について検討を行った。

## B. 研究方法

研究対象は2004年11月から2008年3月の期間に都立駒込病院にてcGVHD肺病変と診断された22症例、35エピソード(男性10人、女性12人;年齢18-65歳;平均38.6歳)である。1回のエピソードだった症例は15症例、2回、3回、4回のエピソードを有していた症例はそれぞれ2症例ずつだった。呼吸機能検査実施は26エピソード、病理学的検査施行例は11エピソード12回(TBLB 8, VATS 2, 剖検2)だった。対象症例はHSCTの既往がありかつ移植後3ヵ月以降に乾性咳、呼吸苦、発熱などの症状が出現しCTにて異常陰影を呈した症例で病理学的、臨

床的経過がcGVHDとして矛盾せず感染症が血液学的検査にて否定され、経過臨床的に腫瘍浸潤が否定されたものを選択した。肺以外にcGVHDを認める場合はこの病変の増悪と肺病変の出現、悪化に相関が見られる症例のみ選択した。撮影に使用したCT装置は4-channel multidetector-row CT(MDCT)と16-channel MDCT unit (GE Medical systems)でHRCT(thickness 1.25 or 0.65mm, interval 12.5mm, window level -600-700 HU, Width 1300-1500 HU)画像を作成した。全例移植前、発症時に撮影を行った。病変の評価は2名の胸部を専門とする放射線科医が行った。病変は気道病変と間質性病変にわけ気道病変は気道の壁変化、病変の広がりについて、間質性病変はスリガラス影、浸潤影、胸膜下病変、縦隔気腫について評価した。間質性病変については治療効果の有無を検討し病変が可逆性で消失したものはR, 進行性で非可逆性であったものはIRとして評価した。呼吸機能は閉塞性障害  $FEV1.0\% < 70$  and  $\%VC \geq 80$ , 拘束性障害  $FEV1.0\% \geq 70$  and  $\%VC < 80$ , 混合性障害  $FEV1.0\% < 70$  and  $\%VC < 80$ , 正常  $FEV1.0\% \geq 70$  and  $\%VC \geq 80$  とし評価した。

## C. 研究結果

HRCT画像所見をもとにcGVHD病変を4群に分類した。

Group 1 気道障害型; 気管支炎, 細気管支炎, BO (10エピソード)

Group 2 間質障害型; 胸膜下浸潤影を呈するグループ (6エピソード)

Group 3 間質障害型; 気管支血管束周囲あるいは小葉間隔壁周囲に広がるスリガラス影ないし浸潤影を主所見とするグループ (17エピソード)

Group 4 その他 (2エピソード)

Group 1 (10エピソード)の画像所見は気管支+細気管支炎が2エピソード、BOが8エピソードだった。呼吸機能は8エピソードで施行され混合型障害パターンは6エピソード、閉塞性障害パターンは2エピソードだった。病理検査は2エピソードで施行され細気管支炎BOはそれぞれ1エピソードだった。移植から発症までの平均期間は18.8ヵ月だった。

Group 2 (6エピソード)の画像所見は胸膜下浸潤影でいずれも中心にむかう縮みのないタイプの病変

<sup>1</sup> 東京都立駒込病院放射線科

<sup>2</sup> 筑波記念病院放射線科

<sup>3</sup> 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

<sup>4</sup> 東京都立駒込病院病理科

<sup>5</sup> 日赤医療センター病理部

<sup>6</sup> 東京都立駒込病院血液内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者



だった。病変は治療後いずれも消失するRタイプだった。呼吸機能検査は1例のみ施行され正常だった。病理組織検査は2エピソードで施行(TBLB)されいずれもOPだった。移植後から発症までの平均期間は9.5ヵ月だった。

Group 3(17エピソード)の画像所見は気管支血管束周囲あるいは小葉間隔壁周囲のスリガラス影ないし浸潤影を特徴とする。浸潤影は11エピソードで認められうち中心に向かう縮みをもつ浸潤影は4エピソードにて認められた。胸膜下約1cmの範囲に広がる粒状影ないし帯状の浸潤影は13エピソードで、気胸/縦隔気腫3エピソードで認めた。9エピソードの症例は治療に対し抵抗性を示した。呼吸機能は10エピソードにて施行され、拘束性障害型は7エピソード、混合性障害型は1エピソード、正常は2エピソードだった。病理検査は7エピソードにて施行され線維化は4エピソード、器質化肺炎(OP)所見は2エピソード、線維化+OP所見は1エピソードだった。線維化病変は細気管支周囲と小葉間隔壁周囲の分布を特徴としいずれも壁在型の線維化パターンを呈していた。移植後から発症までの平均期間は34.3ヵ月だった。

治療抵抗性病変はGroup 3にのみ認め、縮みのある浸潤影あるいは胸膜下病変が顕著な所見を有する病変は治療抵抗傾向があると考えられた。

複数回のエピソードを有する症例の傾向は1回のエピソードで認める画像パターンは1パターン、エピソード後期に出現する間質障害型画像パターンはGroup 3パターンだった。

## D. 考 察

画像特徴で分類したGroup 2と3は臨床経過に違いがあった。Group 2は移植から発症までの期間が短く(平均9.5ヵ月)、複数のエピソードをもつ症例ではその前期に発症し、治療によって全例消失す

るRタイプの病変を特徴とするのに対し、Group 3は移植から発症までの期間が長く(平均34.3ヵ月)、複数のエピソードをもつ症例では後期に発症を認め、治療抵抗性症例を含む特徴を示していた。呼吸機能はGroup 2では1エピソード(正常パターン)のみの検査のため両者の比較は難しいがGroup 3では%VCの低下を認めた症例が10エピソードのうち8例あった。

病理検査にてOP所見を認めた症例はGroup 2で全例、Group 3で3エピソード4回だった。Group 3の3エピソードのうち2エピソードの病変は治療抵抗性を示していた。Group 3の病理検体は2例がTBLBにて1例がTBLBと剖検にて評価されていた。TBLBと剖検が施行された症例ではTBLBでは線維化、剖検では線維化+OP所見が認められた。TBLBのような小さな検体で採取された前2例も剖検を施行された症例同様の病理所見を呈していた可能性が示唆され、TBLBのような部分的な評価では混在するOPのみが抽出される可能性があると考えられた。

同じ肺内にOPと線維化が混在するようなcGVHD病変の場合画像ではOPと線維化病変を正確に分け指摘することは難しいが、今回画像分類は臨床的に異なる傾向をもった病変群の識別が可能と考えられた。

## E. 結 論

cGVHD肺病変を画像所見から4群に分類した。Group 1は気道障害を主とする群、Group 2,3は間質障害を主とする群、Group 4はその他とした。間質障害を示す2群では臨床的な特徴に違いがあった。Group 3は治療抵抗性病変を有し(9/17)呼吸機能で%VC低下傾向があり(8/10)、病理所見では線維化(5/7)を特徴としていた。

今回の画像分類は、治療抵抗を示す線維化を主とする病変群の把握に役立つと考えられる。

# びまん性肺疾患の病態における 呼気凝縮液中の増殖因子測定の意味

大林 王司<sup>1</sup> 小山ひかり<sup>1</sup> 幸山 正<sup>2</sup> 山内 康宏<sup>2</sup> 滝澤 始<sup>1\*</sup>

特発性間質性肺炎の肺局所の病態を臨床的に把握することは、診断や治療管理上重要であるが、気管支内視鏡検査や肺生検は侵襲性があり、稀にこれらを契機として急性増悪がありうる。呼気凝縮液は気道被覆液の一部が呼気と共に回収されると推定され、最近では肺末梢の変化も反映しうるものとして注目される。そこで、びまん性肺疾患、特に特発性間質性肺炎を対象にして、呼気凝縮液(EBC)を採取し、その含有する各種因子、特に増殖因子を測定して、病態における意義を解明することを目的とした。健常ボランティア及びびまん性肺疾患患者において、当施設の倫理委員会の承認のもと、同意を得てR-tube(Respiratory Research Co, Charlottesville, VA)を用いて、呼気凝縮液採取を行った。従来のELISAの検出下限濃度より、高感度に検出可能なMUSTag法(Synthera Technologies, Tokyo, Japan)を用いてEBC内の微量なサイトカインや増殖因子を測定した。その結果、一部の症例で検体採取ができないため測定できなかったが、他は測定が可能であった。今後は各サイトカインなど各種変数と画像所見や呼吸機能検査、KL-6値などとの相関の検討、びまん性肺疾患とくにIIPsにおけるEBC中の増殖因子測定の実用性と意義について検討する必要があると考える。

## Airway growth factor expression measured by means of MUSTag method in exhaled breath condensate is important for patients with interstitial lung disease.

Ohji Ohbayashi<sup>1</sup>, Hikari Koyama<sup>1</sup>, Tadashi Koyama<sup>2</sup>, Yasuhiro Yamanouchi<sup>2</sup>, and Hajime Takizawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine Mizonokuchi Hospital Teikyo University School of Medicine, Japan

<sup>2</sup>Tokyo university school of Medicine, Japan

**Background:** Measurement of inflammatory mediators in exhaled breath condensate(EBC) is an easy and noninvasive diagnostic method, therefore, the aim of this study was to estimate airway growth factor expression by means of MUSTag method in exhaled breath condensate.

**Methods:** In 16 patients with interstitial lung disease and 7 healthy subjects, 25 asthma patients, IL-1a, IL-8, EGF, FGF, HGF, and VEGF were measured in EBC by means of MUSTag method.

**Results:** In small part of patients, EBC was not gotten at all. And measurements wasn't done. For asthma patients, VEGF, HGF, basic FGF score was higher than those of patients with interstitial lung disease.

For interstitial lung disease patients, IL-1Ra, IL-8, EGF was higher than those of patients with asthma group. But Statistical significance was not found.

VEGF, HGF, basic FGF score was higher in the severe state of patients with interstitial lung disease.

**Conclusion:** The levels of IL-1Ra, IL-8, and EGF are elevated in EBC patients with interstitial lung disease. These markers may suggest the severity in those of patients with interstitial lung disease.



## A. 研究目的

特発性間質性肺炎の肺局所の病態を臨床的に把握することは、診断や治療管理上重要であるが、気管支内視鏡検査や肺生検は侵襲性があり、稀にこれらを契機として急性増悪がありうる。呼気凝縮液は気道被覆液の一部が呼気と共に回収されると推定され、最近では肺末梢の変化も反映するものとして注目される。炎症性気道・肺疾患の病態の解明診断、治療、評価に際し気道・肺から直接情報を得ることが極めて重要である。従来までの、気道・肺の炎症の評価法には、剖検組織(死後症例)や気管支鏡下生検組織(侵襲的)を用いることが有用であるが、極めて専門性が高く、反復の検査が難しいこと、たとえ気管支洗浄液採取でさえ侵襲的であり、反復検査が難しい状況である。誘発喀痰採取は比較的非侵襲的である。また反復検査が可能である。

今後 望まれる評価法とは非侵襲的で、繰り返し検査が行えるような検査法である。また新たな病態の評価、治療効果や治療による気道の反応、病状のモニター・治療法の検討、リアルタイムに情報が得られることなどである。注目される検査法に呼気ガス分析、呼気凝縮液が有望である。

通常、安静呼吸により採取が可能で特に患者負担なく、繰り返しの検査が可能である。採取時間は約5～10分と短い時間である。

そこで、びまん性肺疾患、特に特発性間質性肺炎を対象にして、呼気凝縮液(EBC)を採取し、その含有する各種因子、特に増殖因子を測定して、病態における意義を解明することを目的とした。またEBC sampleにより気道炎症を評価し、非侵襲的に病態の把握および治療のモニターを行うことが主たる目的である。

### 1: 検査法の確立

呼気凝縮液の採取法の検討

EBC sampleのサイトカイン・増殖因子の測定

EBC sampleの酸化ストレスマーカーの測定

### 2: 間質性肺疾患の患者のEBCを評価

### 3: 病勢評価(安定期・急性増悪期)、および治療

(ビルフェニドン・NAC療法など)に伴う効果の評価

上記の評価を行うことを課題とし、検討した。

## B. 研究方法

従来のELISAの検出下限濃度より、 $10^{-1} \sim 10^{-2}$ の濃度まで検出可能なMUSTag法(Synthera Technologies, Tokyo, Japan)を用いることにより、EBC内の微量なサイトカインを検出可能とした。健康成人における検討によって、EBCの採取量は、時間とともに増加すること。

またEBC採取は、呼吸回数には依存しないことがわかった。

MUSTag法では、健康人ではIL-1a, IL-8, EGF, VEGFは検出感度以下の例が多いが、一方でMUSTag法では、FGF, HGFは健康人でも測定可能であった。また、検出された個々のデータにおいては、採取時間に影響されないことなどがわかった。

今回の検査結果により、呼気凝縮液採取時間は、5分間で妥当と考えられた。

このよう健康人の基礎データをもとに、今回はEBC中のサイトカイン測定についてMUSTag法を用いサイトカイン測定を行い、測定項目としてはIL-1a, IL-8, EGF, FGF, HGF, VEGFを測定項目とした。R-tubeによる呼気凝縮液の採取を行い、R-tubeを用いて5分間の呼気凝縮液を採取した。

当院受診中のIIPsを対象とした。診断は厚生労働省特定疾患調査研究班第4次改定基準に準じた。健康者非喫煙者7例、気管支喘息25例、IIP16例、このうち、液が回収されなく、6項目すべての測定ができなかったサンプルを除いた。54サンプルを解析の対象とした。この中には同一患者で、複数回の測定例を含む。

## C. 結 果

特発性間質性肺炎の呼気凝縮液を採取し増殖因子やサイトカインの測定が可能であることが分かった。健康者、特発性肺疾患、喘息患者らの各群間での有意差が登録症例数が増えればありそうな結果である。

一部の患者では検体採取が全くできず、測定不可

<sup>1</sup> 帝京大学溝口病院第四内科

<sup>2</sup> 東京大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



の者がいた。測定結果で、以下の様な変動パターンを認めた。喘息患者でより陽性に変動する傾向があり、測定値が健常者<特発性間質性肺炎<喘息を示すものにVEGF, HGF, basic FGFの検査項目があり、特発性間質性肺炎患者でより変動する傾向があり変数が健常者<喘息<特発性間質性肺炎の順に高くなるものとしてIL-1Ra, IL-8, EGFで認められた。VEGF, HGF, basic FGFは重症例で高い傾向を認めた。

#### D. 考 察

高率に肺気腫・慢性気管支炎、咳喘息、逆流性食道炎など他疾患(これは間質性肺炎の原因ともされる報告あり)などを合併することが知られている。これら合併疾患に対する評価、健常喫煙者のEBCも測定も必要である。

気道粘膜には気道上皮被覆液が存在しておりさまざまな可溶性物質が含有される。気道には多くの分岐が存在しており、呼吸時に分岐部で乱流が発生する。この際に被覆液をエアロゾル化することで呼吸中水蒸気とともに体外に呼出される。

呼吸は100%近い湿度であり冷却されると水滴となる。エアロゾル化された被覆液も水滴内へ移行する。

従って呼吸凝縮液:EBCとは気道上皮被覆液を回収し、その含有物質を反映する方法と言い換えることができる。

ところが古典的には、気流が乱流になるか層流になるかは、“Reynolds' number” ( $RN=2r \cdot V / \mu$ ,  $r$ : 気道半径)により決まり、2000以上で乱流となるとされる。

すなわち、気道内径に比較して気流速度が速いほど乱流が発生しやすくなる。

末梢気道では気道の断面積の和が非常に大きくなり気流速度は低下するため、Reynolds numberは2000以下となり、層流となる。そのため、EBCには、「末梢気道の情報を反映していない可能性がある。」との指摘もある。従来COPD、気管支喘息などでEBCが測定され、この報告が多い。一方でIPFでのEBC検証は不十分である。

最近では各種びまん性肺疾患でのEBCの報告が散見されはじめている。酸化ストレスマーカー、H2O2 and 8-isoprostaneはEBC中で上昇し重症度評

価に有用との報告がある。

間質性肺炎の成因に誤嚥・胃酸逆流の存在が示唆される報告もある。EBCに関連する因子(喘息的・COPDなどの合併例)も検討を要する。極細気管支鏡を使用・BALFを比較することで、末梢気道レベルでの病態の比較が可能となる。

#### E. 結 論

現在のところ、EBC採取にあたり、golden standardな採取方法はないとされ、本法の標準化が期待される。

Temperature: 現在のところ、多くのマーカーの採取の最適温度ははっきりせず、不安定な物質があるので冷たい採取の方がよいかもしれない。

Duration of collection: 採取量、分時量、採取の時間は、相関のある存在的な値はそれぞれの研究で、検討されるべき。

Nose clip: はっきりした根拠はない、呼吸NOとは異なる。吸入の気流に鼻にある液体を混入させるのを最小限にすることと、呼吸を口からだけにする目的ではnose clipも勧められる。

Rinse the mouse: 30mlで2回、また、予め炎症巣がないか確認。

Storage: 可能な限り低い温度で保存

各種臨床指標との相関関係を調べるうえでは、今後さらにエントリー症例を増やす必要がある。

現在のところ、EBC採取にあたり、golden standardな採取方法はないとされる。(Eur Respir J. 2005 Sep;26(3):523-48.)

H2O2 and 8-isoprostaneはEBC中で上昇していた。しかしPFT値、pO2 or BALF中細胞数との有意な相関は認めなかった。これら酸化ストレスの測定を行うことで、重症度評価に有用な可能性が報告されている。(Exhaled markers of oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Clin Invest. 2006. May;36(5):362-7)

NSIP、悪性疾患、肺炎・COPD、othersなどn数を増やすことが必要で、より多くの疾患でEBCの検討を要する。ステロイド、免疫抑制剤、新規治療薬・ビルフェニドンなどの治療効果判定、治療開始時期の決定

急性増悪の鑑別に有用なマーカーの同定や、各

マーカーを複数組み合わせることでの診断が可能となるか。

HRCT上画像変化の乏しいもの、IPF非典型例、発症素因の有する群、家族性発症例でのEBCの検討が可能となることが期待される。

気管支肺胞洗浄液の各種サイトカインを検証した結果によると、(小島ら、帝京医学雑誌32巻1号2009年)MCP-1の増加は炎症細胞遊走を惹起、VEGFの低下は産生細胞である上皮細胞が損傷され、産生障害を生じた結果を反映すると考えられ、IL-1raは線維化病態を反映しIL-1の受容体を競合阻害し抗炎症作用を発揮するとされる。現在慢性関節リウマチのanakinraとして臨床応用されている。今後は例えば、極細気管支鏡を使用することで、EBCのデータとの相関を比較検討したい。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

Takizawa H, Ito K, Umeda A : Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease : Am J Respir Crit Care Med. 2001 ; 163(6) : 1476-83  
Takizawa H : Bronchial epithelial cells in allergic

reactions. : Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005 4(3) : 305-1

渡部真人, 小山ひかり, 大林王司, 松井克之, 吉田稔, 村川裕二, 滝澤始 : 最近経験した抗菌薬による薬剤性肺炎2例 : 平成20年5月10日 第179回日本呼吸器学会関東地会(東京)

大林王司, 小山ひかり, 大田健, 滝澤始 : IPGA問診票の検討・統計について : 平成20年6月12日 第20回日本アレルギー学会(春季臨床大会)お台場・ホテル日航 ;

渡部真人, 小山ひかり, 大林王司, 松井克之, 吉田稔, 村川裕二, 滝澤始, 藤野昇三 : レクチノールによる薬剤性肺炎 : 平成20年7月19日第125回日本呼吸器内視鏡学会(東京)

大林王司, 小山ひかり, 幸山正, 山内康宏, 大田健, 滝澤始  
中等症以上の気管支喘息患者におけるモンテルカストの臨床的有用性とその気道炎症病態に及ぼす効果の検討 : 平成20年11月27日 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会(東京)

吉嶋友之, 大林王司, 村川裕二, 滝澤始 : 気胸・胸水を合併した Wegener 肉芽腫の一例 : 平成19年12月15日 第123回 日本呼吸器内視鏡学会関東支部会(東京)

# sialyl Lewis<sup>a</sup>を有するKL-6のびまん性肺疾患患者血清における測定値の臨床的意義についての検討

服部 登 吉岡 宏治 田中惣之輔 石川 暢久  
藤高 一慶 春田 吉則 村井 博 河野 修興\*

びまん性呼吸器疾患患者95例の血清中のsialyl Lewis<sup>a</sup>を有するKL-6(以下SLAKとする)濃度を測定し、その臨床的意義について検討した。先行研究の結果から算定したカットオフ値を用いて、間質性肺疾患85例のみを対象として検討した場合、血清SLAKの陽性率は25.8%であったが、慢性過敏性肺炎に限れば62.5%と他の疾患と比べて高い陽性率を示した。一方、急性過敏性肺炎やニューモシスチス肺炎では血清SLAKは全て測定感度以下であり、高い陽性率を示したKL-6との大きな解離が認められた。予後に関する検討では、血清SLAK高値群は低値群と比べて予後不良である傾向を認めた。びまん性肺疾患患者の血清SLAKを測定することが、間質性肺疾患間における鑑別や予後の予測に有用である可能性が示唆された。

## Analysis of circulating KL-6 carrying sialyl Lewis<sup>a</sup> (SLAK) levels in patients with diffuse lung diseases

Noboru Hattori, Kouji Yoshioka, Sonosuke Tanaka, Nobuhisa Ishikawa,  
Kazunori Fujitaka, Yoshinori Haruta, Hiroshi Murai, and Nobuoki Kohno

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

We have already reported that KL-6 carrying sialyl Lewis<sup>a</sup> named SLAK can be detected in sera of lung adenocarcinoma patients and its serum level serves as a prognostic factor. In the present study, we hypothesized that SLAK could be also detected in sera of patients with diffuse lung diseases and its level would show a different significance from KL-6. To measure SLAK levels, we developed a double-sandwich electro chemiluminescence immunoassay using anti-CA19-9 (sialyl Lewis<sup>a</sup>) and anti-KL-6 antibodies. The cut-off value for serum SLAK level was determined by the levels measured in healthy subjects. Serum levels of KL-6 and SLAK were measured in the sera from 85 patients with interstitial lung diseases (16 idiopathic pulmonary fibrosis; IPF, 17 nonspecific interstitial pneumonia; NSIP, 5 cryptogenic organizing pneumonia; COP, 17 collagen-vascular disease associated interstitial pneumonia; CVD-IP, 5 acute hypersensitivity pneumonia; AHP, 16 chronic hypersensitivity pneumonia; CHP, 5 acute eosinophilic pneumonia; AEP, 4 pneumocystis pneumonia; PCP), bacterial pneumonia (5 patients), and bronchiectasis (5 patients). Positive rates of KL-6 and SLAK in the 85 patients with interstitial lung diseases (ILD) were 82.3% and 25.8%, respectively. The positive rate of SLAK in CHP was shown to be significantly high (62.5%) compared with those in other ILD. Although high positive rates of KL-6 were observed in AHP and PCP patients (100% and 75%, respectively), SLAK was not detected in the sera of these patients. Furthermore, the ILD patients with higher SLAK levels showed a trend to have shorter survival. We believe that the serum levels of SLAK in diffuse lung diseases may provide useful information to make distinguishment among ILD and predict clinical outcomes.



## 背景

KL-6はMUC1ムチンにクラスター分類される高分子量糖蛋白であり、我々の研究室はKL-6が間質性肺炎の診断、活動性の評価、予後推定に有用なバイオマーカーであることを報告してきた(1-5)。

大腸癌や乳癌のMUC1上にはセレクチンと結合可能なルイス血液型物質が存在するという報告を基に(6,7)、実際にセレクチンリガンドを有するKL-6が存在するのかを検討したところ、sialyl Lewis<sup>x</sup>を有するKL-6(以下SLAKとする)が肺癌細胞株PC-3の培養上清中に検出されることを見出した。この結果を受けてまず、SLAKがELISA法にて肺癌患者の血清中で測定可能であり、遠隔転移群では高値を示すとともに肺癌患者の独立した予後不良因子となりうることを報告した(8)。また、Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS)患者血清中にもSLAKが検出され、その値が予後を推定しうるマーカーであることを明らかとした(論文準備中)。

本研究では、このようにKL-6の重分子としてその存在が同定されたSLAKが、びまん性肺疾患においてKL-6とは別の動向を示すのではないかと仮

説をもとに、各種びまん性肺疾患患者血清中における濃度を測定しその臨床的意義について検討した。

## 対象と方法

2001年から2008年までに広島大学病院を受診した特発性肺線維症(IPF)16例、非特異的間質性肺炎(NSIP)17例、特発性器質化肺炎(COP)5例、膠原病関連間質性肺炎(CVD-IP)17例、急性過敏性肺炎(AHP)5例、慢性過敏性肺炎(CHP)16例、急性好酸球性肺炎(AEP)5例、ニューモシスチス肺炎(PCP)4例の間質性肺疾患計85例に、細菌性肺炎5例、気管支拡張症(BE)5例を加えた計95例の非腫瘍性呼吸器疾患患者を対象とし、安定期と考えられる診断時の血清を用いてSLAKを測定した。また経過中に急速な症状の増悪をきたしたIPF3例およびCHP3例については、急性増悪時の血清も検討に用いた。

血清SLAK値はサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法(ECLIA: Electro chemiluminescence Immunoassay)にて測定した。抗sialyl Lewis<sup>x</sup>抗体を結合させたビーズを固相とし、ルテニウム標識抗KL-6抗体を検出抗体として用いた。測定装置はビ

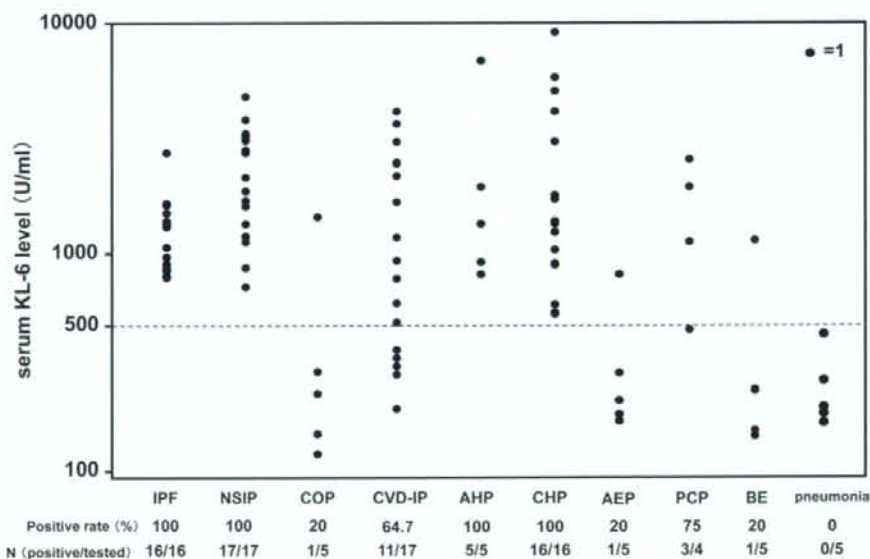


図1 Serum KL-6 levels in patients with diffuse lung diseases

広島大学大学院分子内科学

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

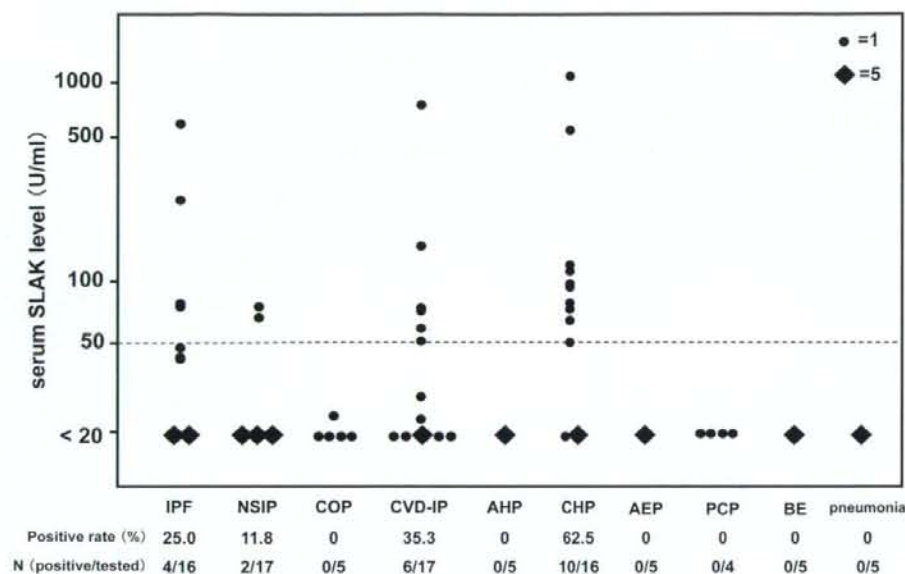


図2 Serum SLAK levels in patients with diffuse lung diseases

コルミ 8220(三光純薬株式会社)を使用した。肺腺癌細胞株PC-3の培養上清を用いて標準曲線を作成し、Cut off値は健康人血清中の測定値を基に50 U/mlとした(8)。なお、ELISA法とECLIA法に関して良好な相関関係を示すことは確認している。血清KL-6値はピコルミKL-6(エーザイ・三光純薬株式会社)を用いて測定した。

統計学的解析に関しては、対応のある2群間の検定にはWilcoxon testを用いた。データの相関にはSpearman's rank correlation coefficient analysisを用いた。生存分析はKaplan Meier法にて行い、群間の比較はlog rank testを用いた。

## 結 果

### 1) 各疾患における血清KL-6値の分布(図1)

血清KL-6の陽性率はそれぞれIPF:100%, NSIP:100%, COP:20%, CVD-IP:64.7%, CHP:100%, AHP:100%, AEP:20%, PCP:75%, 気管支拡張症:20%, 細菌性肺炎:0%であり、間質性肺疾患85例における陽性率は82.3%であった。

### 2) 各疾患における血清SLAK値の分布(図2)

血清SLAKの陽性率はそれぞれIPF:25.0%,

NSIP:11.8%, COP:0%, CVD-IP:35.3%, CHP:62.5%, AHP:0%, AEP:0%, PCP:0%, 気管支拡張症:0%, 細菌性肺炎:0%であり、間質性肺疾患85例での陽性率は25.8%であった。CHP症例では62.5%と他疾患と比べて高い陽性率を認めた。AHPおよびPCP症例では全てSLAKは測定感度以下であった。

### 3) 安定期および急性増悪時の血清KL-6およびSLAK値の変化(図3)

安定期および急性増悪時の検体が得られたIPF:3例, CHP:3例での検討では、血清SLAK値は急性増悪時に有意に上昇することを確認した。今回の検討では、血清KL-6値は急性増悪時に有意な上昇は認めなかった。

### 4) 血清KL-6およびSLAK値と呼吸機能検査所見との関連に関する検討(図4及び図5)

IPF, NSIP, CVD-IP, CHPの計68例における血清KL-6およびSLAK値と呼吸機能検査所見との関連について検討した。血清KL-6高値を示す症例では%VCおよび%DLCOが低値となる傾向を認めた。また同様に血清SLAK高値を示す症例では%VCが低値となる傾向を認めた。

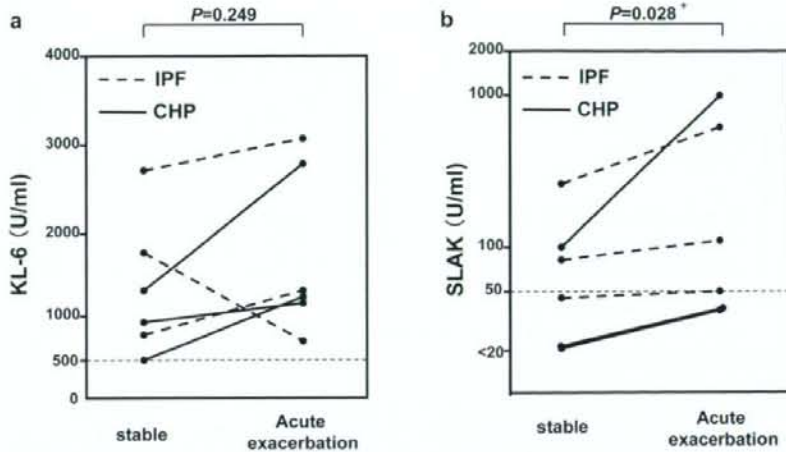


図3 Changes of serum KL-6 (a) and SLAK (b) levels in patients with acute exacerbation of IPF or CHP.

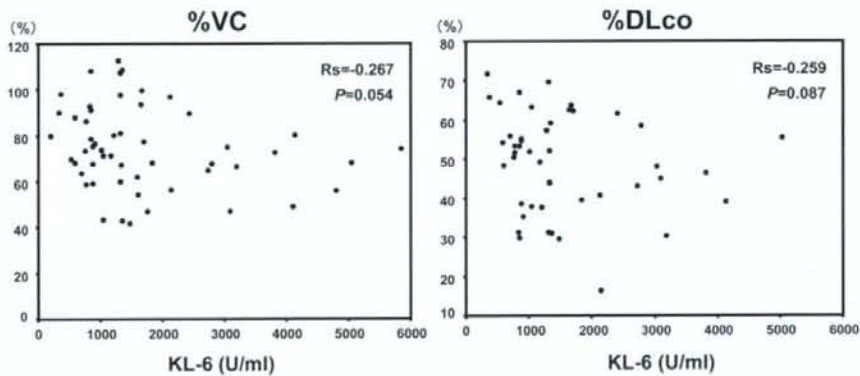


図4 Correlation between serum KL-6 levels and pulmonary functions of patients with IPF, NSIP, CVD-IP or CHP.

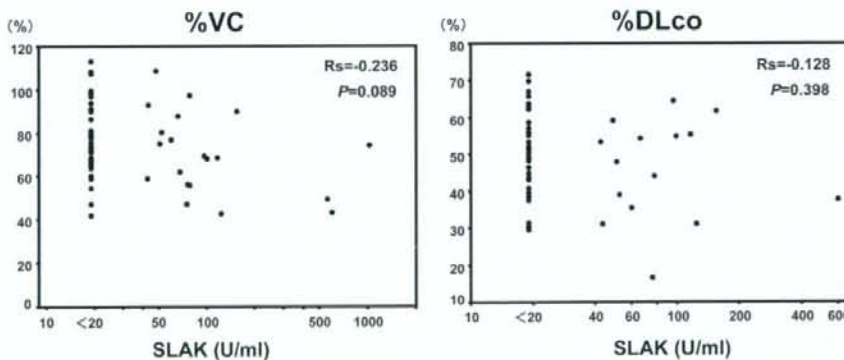


図5 Correlation between serum SLAK levels and pulmonary functions of patients with IPF, NSIP, CVD-IP or CHP

##### 5)血清KL-6およびSLAK値と予後に関する検討(図6)

IPF,NSIP,CVD-IP,CHP の計 68 例における 血清 KL-6 および SLAK 値と予後との関連について検討 するため、測定時からの生存曲線を Kaplan-Meier 法

を用いて作成した (Fig.5). 血清 KL-6 は Yokoyama ら の報告 (5) と同様に 1000 U/ml を cut off 値とし、血清 SLAK は 50 U/ml を cut off 値とした。SLAK 高値群は SLAK 正常群と比較して有意に予後不良であったが



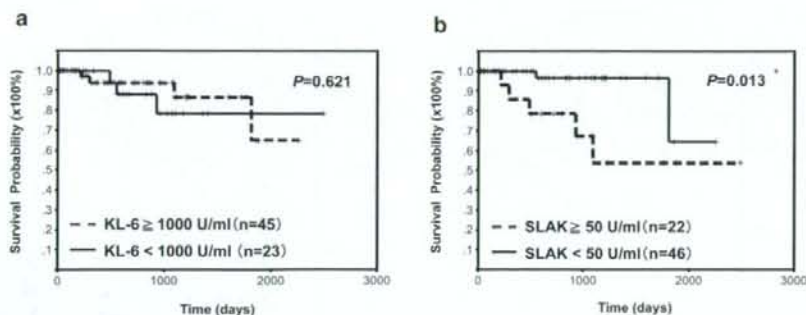


図6 The overall survival of the 68 patients with IPF, NSIP, CVD-IP or CHP in relation to the KL-6 (a) and SLAK (b) levels. Differences between the two groups were evaluated using the log-rank test.

( $p=0.013$ ), 血清KL-6値と予後との間に有意な関連は認められなかった。

## 考 察

我々は、過去に間質性肺疾患血清中におけるKL-6とセレクトリンリガンドであるCA19-9(sialyl Lewis<sup>x</sup>), SLX(sialyl Lewis<sup>x</sup>)の測定を行い、CA19-9やSLXは間質性肺疾患患者の30-60%において上昇を認めるものの、KL-6と比べて感度が低いことを報告している(9)。本研究での間質性肺疾患におけるSLAKの陽性率は約25%であり、診断マーカーとしての有用性は高くないと考えられる。しかしながらIPFやNSIP症例でのSLAK陽性率は約10～20%であるのに対してCHP症例での陽性率は約60%と高く、SLAKはKL-6が上昇する間質性肺疾患の中でも限られた疾患でのみ上昇しており、間質性肺疾患におけるsubtypeの鑑別に有用である可能性があると考えられる。

今回の検討では、血清KL-6が高値であるAHP、PCP症例において血清SLAK値はいずれの疾患についても全て測定感度以下であり、SLAKはKL-6と大きく異なる動態を示した。一般に、治療によって肺の既存構造の破壊を伴わず治療可能であるこれらの疾患でSLAKが上昇しないということは、SLAKが肺の線維化などの構造改変を反映している可能性があると考えられる。これまでの非腫瘍性呼吸器疾患におけるCA19-9の検討では、血清およびBAL中のCA19-9はびまん性汎細気管支炎(DPB)、気管支拡張症、IPFおよびCVD-IPにて上昇を認め、特にDPBで高値を示すこと(10)、また特発性間質性肺炎

における免疫組織学的な検討でCA19-9は線維化領域内の拡張気管支を被覆する円柱上皮に局在すること(11)が報告されている。今回の結果でも気道病変を伴いやすいCHPやCVD-IP症例においてSLAKの陽性率は他の疾患と比べて高く、SLAKが気道病変の存在を反映している可能性が示唆された。

これまでも血清CA19-9が高値を示す間質性肺疾患は予後不良であると報告されている(12)。今回、慢性の経過をとるIPF、NSIP、CVD-IP、CHP症例において、血清SLAK値と生存期間について検討した結果、SLAK高値群では予後不良であった。この理由は明らかではないが、SLAKは急性増悪時に上昇を認めることから、疾患活動性を反映している可能性が考えられ、その結果予後に影響を及ぼしているのかもしれない。

## 結 論

間質性肺疾患における血清SLAKは、KL-6とは異なる動態を示した。血清SLAKを測定することは間質性肺疾患のsubtypeの鑑別や、間質性肺疾患の予後予測に有用である可能性があることが示唆された。

## 参考文献

- 1) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. Chest 1989; 96: 68-73.
- 2) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, et al: KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage

- fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637-642.
- 3) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al: Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-1684.
- 4) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-381.
- 5) Yokoyama A, Kondo k, Nakajima M, et al: Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164-168.
- 6) Fernandez-Rodriguez J, Dwir O, Alon R, et al: Tumor cell MUC1 and CD43 are glycosylated differently with sialyl-Lewis a and x epitopes and show variable interactions with E-selectin under physiological flow conditions. *Glycoconj J* 2001; 18: 925-930.
- 7) Sikut R, Zhang K, Baeckstrom D, Hansson GC: Distinct sub-populations of carcinoma-associated MUC1 mucins as detected by the monoclonal antibody 9H8 and antibodies against the sialyl-Lewis a and sialyl-Lewis x epitopes in the circulation of breast-cancer patients. *Int J Cancer* 1996; 66: 617-623.
- 8) Inata J, Hattori N, Yokoyama A, et al: Circulating KL-6/MUC1 mucin carrying sialyl Lewis a oligosaccharide is an independent prognostic factor in patients with lung adenocarcinoma. *Int.J.Cancer* 2007; 120: 2643-2649.
- 9) Yokoyama A, Kohno N, Kondo K, et al: Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9, and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirology* 1998; 3: 199-202.
- 10) Mukae H, Hirota M, Kohno S, et al: Elevation of tumor-associated carbohydrate antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 744-751.
- 11) 塩田雄太郎, 古谷敬三, 北出公洋, 他: 特発性間質性肺炎に於ける肺局所のCEAおよびCA19-9の検討. *日胸疾会誌* 1989; 27: 887-893.
- 12) Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, et al: Serum Levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. *J.Clin.Lab.Analysis* 2007; 21: 103-106.

## ARDS 後進行性肺線維症症例の検討： ARDS 前向き 69 症例の検討から

一門 和哉 久田 友哉 村中 裕之 具嶋 泰弘  
岩本 範博 高木 誠 本田美津子 荒川 尚子  
一口 修 吉岡 正一 菅 守隆\*

ARDS 生存症例の長期拡散能および運動能低下は報告されており，その原因として，呼吸筋・四肢筋力低下が示唆されている。これまで ARDS 後進行性肺線維症の報告はない。我々は，2004/10 月から ARDS 69 症例の前向き検討を行なう中で，急性期生存 41 例の中に進行性肺線維症の経過を示した 3 症例を報告する。既存の間質性病変はなく，それぞれ急性進行・再燃後進行・寛解後進行という経過を呈し，治療抵抗性で転帰不良であった。



## はじめに

急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の生存率は大規模臨床試験にエントリーされた症例に限ると約30%前後まで改善している(1)。高齢者の発症例の死亡率は依然高いものの(1)、1980年代の死亡率が60%台であったことを考えると、生存する症例の方が多くなっているのも確かである。このような急性期生存例を長期予後を検討した報告(2,3)では、生存例の呼吸機能は、6ヵ月後には予測肺活量は正常域まで回復するものの、拡散能や6分間歩行における運動能の低下は、12ヵ月後であっても障害が遷延し、12ヵ月後の仕事復帰率も50%に満たないと述べられている。この原因として、ARDS発症時の長期臥床による四肢・呼吸筋の筋力低下が原因として予測されている。我々は、これまで2004/10月より継続してきたARDS前向き検討にて、ARDS診断時のHRCT上の線維増殖性病変の広がりが、人工呼吸器離脱を遷延させ、多臓器不全への進展を誘発することで、予後不良因子となることを報告してきた。この検討の中で、急性期生存41症例の中に肺線維症への移行が確認できた3症例を報告し、診断時の線維増殖性病変の程度と肺線維症進展について今後検討を有する症例であると判断される。

## 症例と方法

2004年10月から2008年7月31日までに当院で前向きに集積されたARDS 69症例のうち、急性期治療が奏功し、生存退院もしくは転院となった41症例を対象とした。このうち、ARDS後に画像上線維化の進行が確認され、進行性肺線維症病態を示し、再入院となった症例は3症例であった(7.3%)。この3症例について、ARDS診断時の臨床所見の特徴、進展経過について検討した。

## 結 果

### 3症例に共通した特徴

#### 1. HRCTにて既存に慢性経過の間質性肺炎の存在が

済生会熊本病院呼吸器科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

なく、経過の中で、画像上non-UIPパターンの線維化所見を示した。

2. ARDS診断時のKL-6は、1000以下であった。
3. 急性進行(図1)・再燃後進行(図2)・寛解後進行(図3)と3型に分類された。
4. 3症例全例でARDS診断時のHRCT上の線維増殖性病変の広がりを示すHRCTスコアは高値(HRCTスコア>200)であった。
5. 3症例中急性進行・寛解進行の経過を示した2症例は、ステロイドとシクロスポリンAの併用にも関わらず、肺線維症の進行によりそれぞれ88日、243日目に呼吸不全死した。
6. 再燃進行した1症例は、在宅酸素療法の導入が必要であった。
7. 3症例ともに、病理組織学的検索は施行できず、既存にsubclinicalな間質性肺炎病変の存在は否定できないが、臨床的には強く示唆する所見は認めなかった。

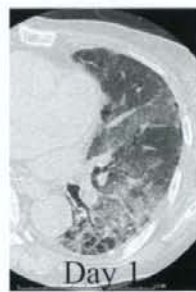
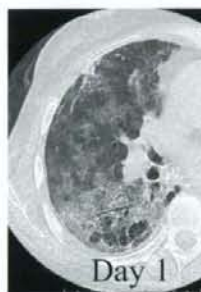
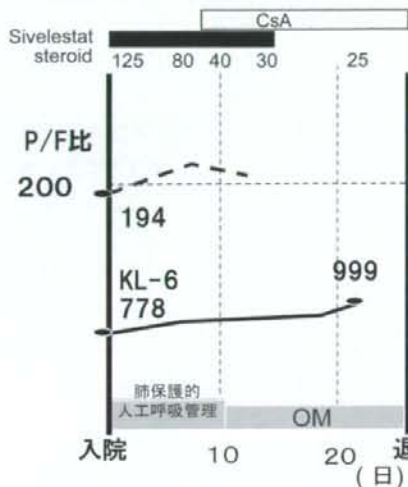
## 考察と結語

我々は、ARDS前向き検討69症例の急性期生存例41例の中で、約7%にあたる3症例にARDS後の進行性肺線維症が確認された。これまで、ARDS後の肺線維症の頻度の報告は検索し得た範囲では、検出することができなかった。Katzensteinら(4)は、1994年に発表したnon-specific interstitial pneumonia (NSIP)の概念の中で、64症例のNSIPの原因病態として、2症例にARDS後の経過を報告している。今回の症例群も、再入院時の肺線維症診断時には、non-UIPパターンのHRCT所見を呈しており、現状ではNSIPパターンとしか分類できないものであった。しかしながら、3症例中2症例は、ステロイドやシクロスポリンAに効果なく進行し、呼吸不全死に転帰するという臨床経過を示しており、通常のNSIPの反応性とは全く異なるものであった。

これまで、我々は、ARDS診断時のHRCT上の線維増殖性病変の広がりを示すHRCTスコアが高値であることが、人工呼吸器離脱を遷延させ、多臓器不全への進展、さらに予後不良の独立した因子であることを報告してきた(5)。今回の3症例とも診断時のHRCTスコアが>200を超える高値であり、急性期を乗り越えたにも関わらず、進行性肺線維症へ移

2006年2月末より発熱・咽頭痛が出現。  
 抗生剤投与も改善せず、低酸素血症が  
 出現・増悪し、3月6日に当院入院。

→ 26病日に転院となったが、酸素は  
 離脱できない状態だった。

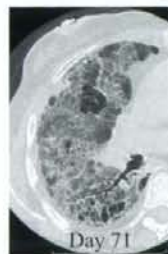
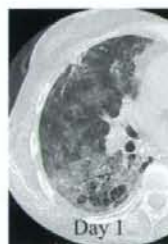
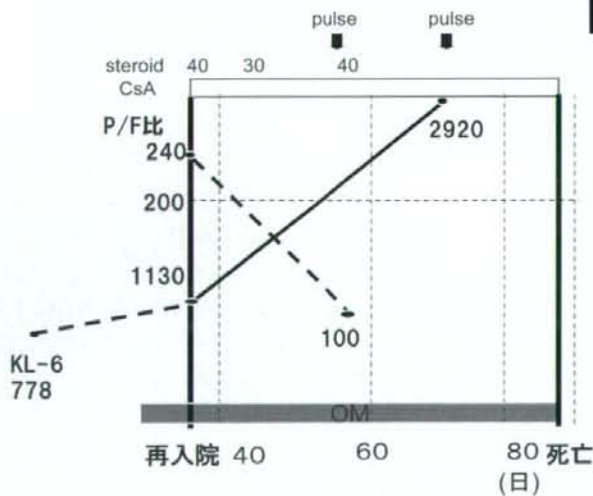


両側すりガラス影+牽引性気管支拡張  
 → 滲出期～増殖期のARDS (CTスコア=231)

図1A. 症例1: 65歳女性 (急性進行型)

4月11日(第37病日)に再度の発熱と低酸素  
 血症の増悪を認め、同日再入院。

→ CsA・ステロイドパルスを含めた  
 治療を行うも改善なく、第88病日  
 に死亡



牽引性気管支拡張を伴う  
 濃度上昇域の拡大  
 → 線維化の進行を認める

図1B.

2008年3月18日、局所麻酔下に右手根幹症候群手術施行(その際CTM1回投与)。その後発熱・呼吸困難が増悪し、3月27日に紹介入院。

→ ステロイド中止の上、第33病日に転院したが、酸素は離脱できなかった。

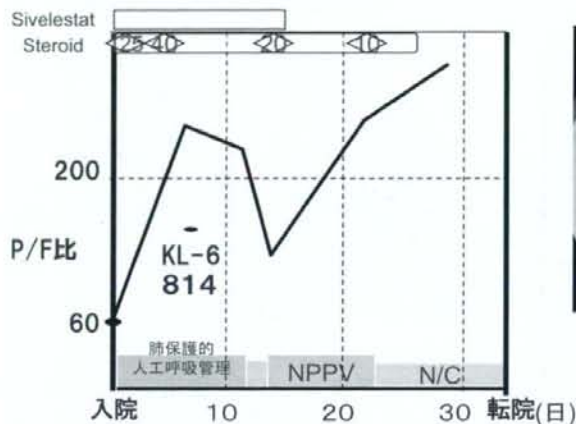
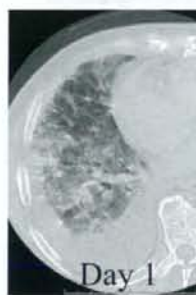
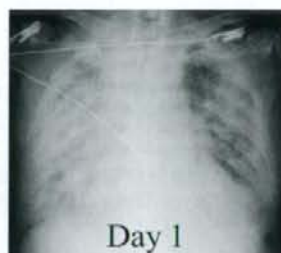


図2A. 症例2：80歳女性(再燃進行型)



両側胸水+びまん性すりガラス影  
→ 滲出期のARDS (CTスコア=207)

5月3日(第38病日)より再度の発熱と低酸素血症を認め、当院へ再入院。



→ ステロイド導入の上、第71病日に転院したが、酸素離脱は困難であった

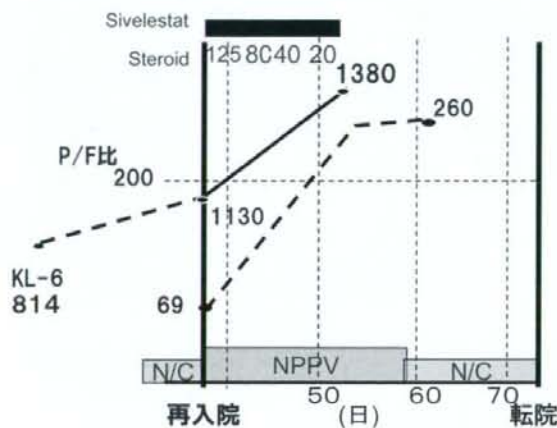


図2B.



濃度上昇内部に牽引性気管支拡張の進行→増殖期への進行