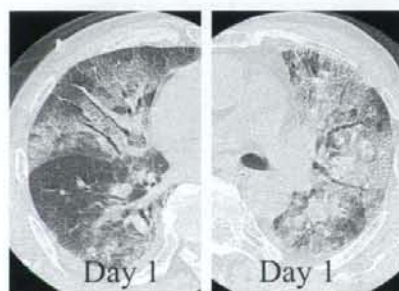
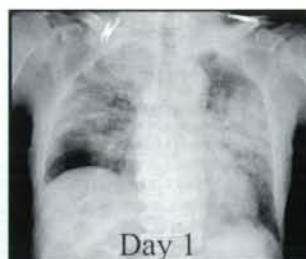
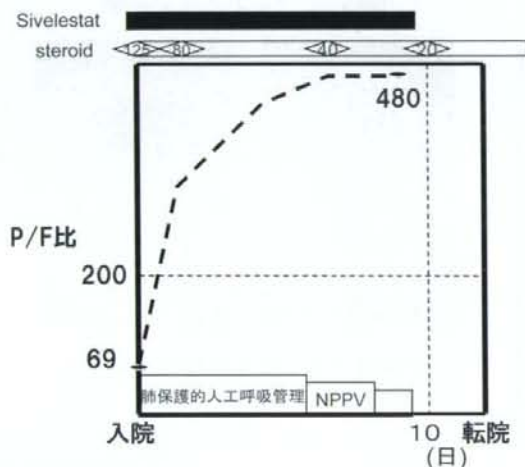


2007年8月末より発熱、低酸素血症が出現。  
 抗生剤投与も改善なく、9月4日に当科入院。

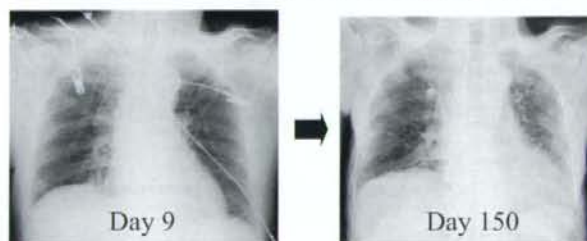
➡ 酸素離脱可能な状態まで改善し第12病日に  
 転院。ステロイドも転院後中止となった。



両側多小葉性の濃度上昇域と牽引性  
 気管支拡張像→滲出期～増殖期のARDS  
 (CTスコア= 217)

図3A. 症例3: 79歳男性(寛解再燃型)

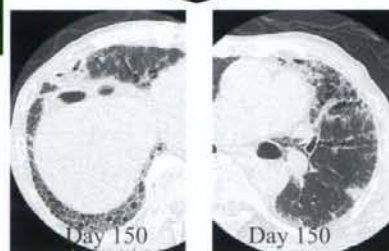
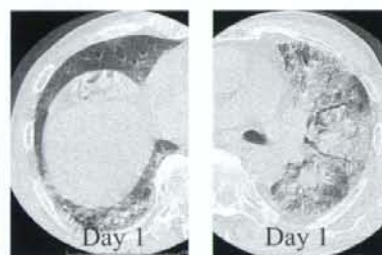
2008年に入り、労作時呼吸困難が出現。  
 徐々に増悪を認め、2月21日(第150病日)に再入院。



労作時低酸素血症  
 KL-6 614と高値



➡ ステロイド・CsAを導入し、第162病日に  
 転院。最終的には呼吸不全にて第240病日に死亡。



両側中下肺野背側に粗大網状影出現  
 →ARDS後肺線維症と診断

図3B.

行したことから、診断時の線維増殖性変化が、慢性肺線維症への移行の危険因子になることも示唆された。

今回の症例については、3症例ともに肺の組織診断が行えておらず、既存の慢性間質性病変の存在の否定は、HRCT上蜂巢肺所見などを認めなかった点と、ARDS診断時のKL-6値が低値であった点が挙げられる。Subclinicalな慢性経過の間質性肺炎の存在は完全には否定できない。また、3症例ともにAIPであったかどうかについては、それぞれ基礎疾患を有し、原因病態と思われる先駆エピソードが認められた点で否定した。

#### 参考文献

- 1) Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220-227.
- 2) Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 2003;48:683-693.
- 3) Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome.
- 4) Katzenstein ALA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18(2):136-147.
- 5) 一門和哉ほか, ARDS多施設前向き検討: HRCTによる線維増殖性変化の評価の意義 平成18年度厚生労働省科学研究補助金 びまん性肺疾患に関する調査研究班 総合研究報告書 p175-130

## びまん性肺疾患に対する生体肺移植

伊達 洋至\*

日本においては、脳死ドナーが少なく、多くの患者が脳死肺移植待機中に亡くなっている。生体肺移植は、健康なドナーが肺の一部を提供してレシピエントに移植するものである。

京都大学では、2008年6月から11月までの5ヶ月間に4例の重症びまん性肺疾患患者に対して生体肺移植を行った。2例は人工呼吸器管理中であり、2例はベッド上での生活を送っていた。いずれの症例も術前状態はきわめて重症であり、脳死ドナーの出現まで生存できないと考えられた。患者は2例の小児と、2例の大人であり、全員女性であった。原疾患は、閉塞性細気管支炎2例、間質性肺炎2例であった。3例に片側生体肺移植、1例に両側生体肺移植を行い、全例を救命した。

重症びまん性肺疾患に対する生体肺移植は有用な治療法である。

### Living-Donor Lobar Lung Transplantation for diffuse lung diseases

Hiroshi Date

*Department of Thoracic Surgery, Kyoto University*

Because of the severe scarcity of brain dead donors, many patients with end-stage lung diseases have died on the waiting list without receiving lung transplantation in Japan. Living-donor lobar lung transplantation (LDLLT) was developed to overcome this problem.

Between June and November 2008, four patients with diffuse lung diseases received LDLLT at Kyoto University Hospital. Two were on a mechanical ventilator and two were bed bound before LDLLT. We felt they would not survive the long waiting time for cadaveric lung transplantation. They were all female, two were children and two were adults. Three patients received unilateral LDLLT and one patient received bilateral LDLLT. They are all alive after LDLLT.

LDLLT is a viable option for patients with end-stage diffuse lung diseases.

## A. 研究目的

日本においては、脳死ドナーが少なく、多くの患者が脳死肺移植待機中に亡くなっている。生体肺移植は、健康なドナーが肺の一部を提供してレシピエントに移植するものである。<sup>1),2)</sup>びまん性肺疾患による重症呼吸不全に陥った患者に対する生体肺移植の有用性を検討することを目的として本研究を施行した。

## B. 研究方法

肺移植は、内科的治療では余命が限られている末期呼吸器疾患が適応となる。日本の脳死肺移植レシピエントの適応基準を表1にまとめた。一方、健康なドナーを通常二人必要とする生体肺移植は、脳死ドナー出現までの待機期間を生きてできないと思われる重症例が適応となる。しかしながら、あまりにも全身状態が悪くなってから(人工呼吸器やECMOが必要になってから)の移植手術は成功率が低いとされ<sup>3)</sup>、どの時点で脳死移植から生体移植に切り替えるかは、個々の症例で柔軟に対応しなくてはならない。

日本国内で行われた脳死肺移植と生体肺移植の原疾患を表2にまとめた。2008年12月までに行われ

た肺移植は130例であったが、生体肺移植は77例(59%)を占めており、脳死肺移植53例(41%)よりも多く行われていた。

頻度が多いのは、原発性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、閉塞性気管支炎である。とくに特発性間質性肺炎は脳死肺移植待機中の予後がもっとも悪い疾患であり、生体肺移植の比率が高くなっているのがわかる。

二人の健康なドナーがそれぞれの右あるいは左下葉を提供し、これらをレシピエントの両肺として移植するのが、両側生体肺移植である(図1a)。京都大学における生体肺移植ドナーの適応基準を表3に示した。家族内に二人のドナーがない場合に、まれに行われるのが一人のドナーから行う片側生体肺移植である(図1b)。

脳死肺移植と比べると、生体肺移植の利点は、比較的待機手術として行いうること、肺の虚血時間が短いこと、近親者からの臓器提供は拒絶反応が少ない可能性があること、脳死ドナーにしばしば見られるような誤嚥・感染・人工呼吸器による肺損傷がないこと、などである。

一方で最大の欠点は健康ドナー2人の肺葉切除が必要であることである。肺は肝臓と違って再生しないためドナーの肺機能は17-18%程度生涯にわたって低下する。この程度の肺機能低下は日常生活を

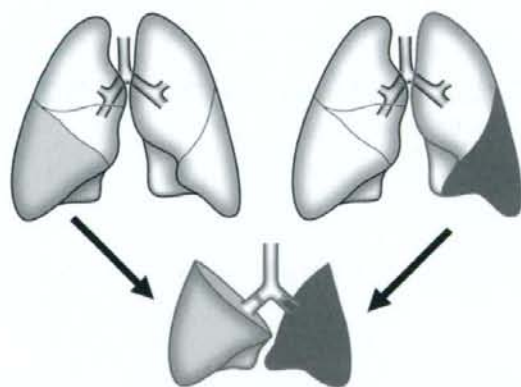


図1a. 両側生体肺移植  
健康なドナー二人が右あるいは左下葉を提供し、レシピエントの両肺として移植する

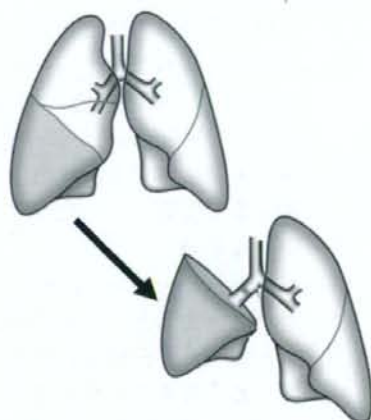


図1b. 片側生体肺移植  
ドナーが一人の場合に行われる、特殊な生体肺移植である。

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

表1. 脳死肺移植レシピエントの適応基準

## I. 一般的適応指針

- 1) 治療に反応しない慢性進行性肺疾患で、肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段が他にない
- 2) 移植医療を行わなければ、残存余命が限定されると臨床医学的に判断される
- 3) レシピエントの年齢が、原則として、両肺移植の場合 55 歳未満、片肺移植の場合には 60 歳未満である
- 4) レシピエント本人が精神的に安定しており、移植医療の必要性を認識し、これに対して積極的態度を示すとともに、家族および患者をとりまく環境に十分な協力体制が期待できる
- 5) レシピエント症例が移植手術後の定期的検査と、それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき、心理学的・身体的に十分耐えられる

## II. 適応となりうる疾患

- |                      |                                  |
|----------------------|----------------------------------|
| 1) 原発性肺高血圧症          | 9) 閉塞性細気管支炎                      |
| 2) 特発性肺線維症（特発性間質性肺炎） | 10) 肺好酸球性肉芽腫症                    |
| 3) 肺気腫               | 11) びまん性汎細気管支炎                   |
| 4) 気管支拡張症            | 12) 慢性血栓梗塞症性肺高血圧症                |
| 5) 肺サルコイドーシス         | 13) 多発性肺動静脈瘻                     |
| 6) 肺リンパ脈管筋腫症         | 14) $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損型肺気腫    |
| 7) アイゼンメンジャー症候群      | 15) 嚢胞性肺線維症                      |
| 8) その他の間質性肺炎         | 16) その他、肺・心肺移植関連学会協議会で承認する進行性肺疾患 |

## III. 除外条件

- 1) 肺外に活動性の感染巣が存在する
- 2) 他の重要臓器に進行した不可逆的障害が存在する  
悪性腫瘍、骨髄疾患、冠動脈疾患、高度胸郭変形症、筋・神経疾患、肝疾患  
(T-Bil>2.5mg/dl)、腎疾患(Cr>1.5mg/dl, Ccr<50ml/min)
- 3) 極めて悪化した栄養状態
- 4) 最近まで喫煙していた症例
- 5) 極端な肥満
- 6) リハビリテーションが行えない、またはその能力が期待できない症例
- 7) 精神社会生活上に重要な障害の存在
- 8) アルコールを含む薬物依存症の存在
- 9) 本人及び家族の理解と協力が得られない
- 10) 有効な治療法のない各種出血性疾患及び凝固能異常
- 11) 胸膜に広汎な癒着や癒痕の存在
- 12) HIV(human immunodeficiency virus)抗体陽性

表2. 日本の適応疾患別肺移植施行例 (2008年12月17日現在)

疾患名	脳死肺移植	生体肺移植	計
原発性肺高血圧症	12	24	36
肺リンパ脈管筋腫症	20	7	27
特発性間質性肺炎	5	16	21
閉塞性細気管支炎	3	14	17
気管支拡張症	2	5	7
間質性肺炎	4	4	8
肺気腫	2	1	3
アイゼンメンジャー	2	1	3
嚢胞性肺線維症	0	1	1
肺嚢胞症	0	1	1
肺好酸球性肉芽腫症	0	1	1
再移植	1	0	1
$\alpha$ 1アンチトリプシン欠損症	1	0	1
肺胞蛋白症	0	1	1
多発性肺動静脈瘻	1	0	1
慢性血栓塞栓性肺高血圧症	0	1	1
計	53	77	130

表3. 生体肺移植ドナーの適応基準 (京都大学)

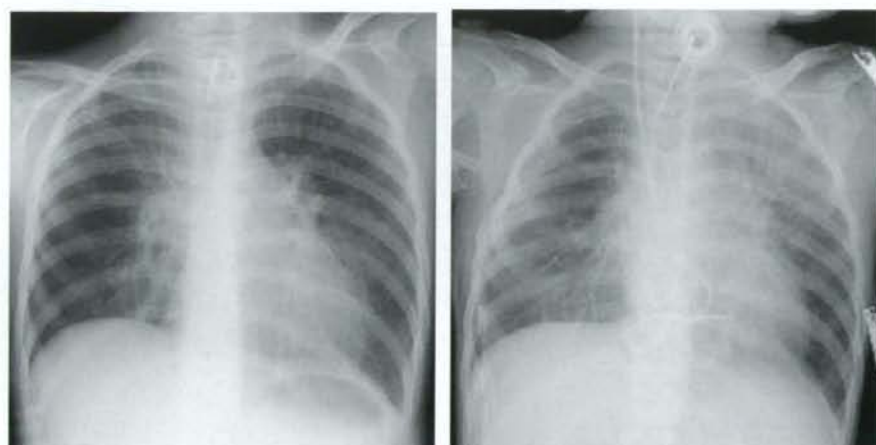
## (1) 医学的条件

基本的にドナーが安全に臓器提供手術を受けられること、および提供された臓器がレシピエントにとって満足すべきものであることが条件となる。

- 1) 年齢：20歳以上60歳以下。
- 2) ABO血液型：原則として血液型不適合の移植は行わないが、血液型的一致 (identical) だけではなく、適合 (compatible) も考慮する。
- 3) 臨床的に有意な既往症がないこと。
- 4) 最近ウイルス感染症に罹患していないこと。
- 5) 心電図・心エコー検査において心機能が正常と認められること。
- 6) 胸部X線・CT検査で提供する側の胸部に明らかな異常がないこと。
- 7) 室内気下で動脈血中酸素分圧が80mmHg以上であること。
- 8) 肺機能検査にて一秒量・努力性肺活量がともに予測値の85%以上であること
- 9) 臓器提供側の胸部手術歴がないこと。
- 10) ドナー希望者が喫煙者の場合、ドナー申し出の段階で禁煙し、術後も禁煙を守るもの。
- 11) レシピエントの配偶者あるいは、3親等以内の血族であること。

## (2) 社会的・倫理的条件

- 1) 精神的に正常であることが精神科専門医によって確認されること。
- 2) 本人の自発的意思による臓器提供申し出であることが確認されること。



移植前

生体肺移植直後

図2. 6歳女児，閉塞性細気管支炎に対する右片側生体肺移植  
母親の右下葉は患児の右胸腔の160%というオーバーサイズグラフトであったが，移植肺に無気肺はなく，透過性は良好である。

行う上で問題となることはなく，肺葉を提供したドナーに手術関連死亡は報告されていない。しかし，ドナーには，気管支瘻，出血，気管支狭窄，心膜炎などの合併症が報告されており<sup>3)</sup>，十分なインフォームド・コンセントを行うとともに慎重な適応決定が望まれる。

### C. 研究結果

京都大学においては，2002年から2006年までに8例の肺移植（脳死肺移植5例，生体肺移植3例）が行われた。2006年3月に肺リンパ脈管腫症患者に行われた脳死肺移植の際，患者に重篤な脳障害が生じた。特定の原因は不明であったが，安全に肺移植が再開できるまで，京都大学は肺移植を自粛することとなった。

2007年10月に伊達洋至（著者）が岡山大学から京都大学に赴任し，新しい体制での京都大学肺移植チームを構築した。そして，2008年6月に生体肺移植を再開し11月までに4例の生体肺移植を行った。

#### 症例1

6歳女児。身長113 cm，体重16.0 kg。Stevens-Johnson 症候群による閉塞性細気管支炎。生来健康であったが，感冒時に抗生物質や解熱剤の処方を受けた。全身の発疹および水泡，粘膜病変が出現し，

皮膚生検でStevens-Johnson 症候群と診断された。重篤な肝障害，閉塞性細気管支炎による呼吸障害を併発し，人工呼吸器管理となった。肝障害は改善したが，人工呼吸器からの離脱は不可能であった。血液型が適合したのは，35歳の母親（身長160 cm，体重58.0 kg）のみであり，片側生体肺移植を検討した。問題点として，1)すでに7ヶ月の人工呼吸器管理下にある。2)ドナーが一人である。3)レシピエントが小さいため，母親の右下葉はレシピエントの胸腔の160%というオーバーサイズグラフトである。という3点が挙げられた。

手術は右前側方切開で人工心肺を使用して，患児の右肺を摘出し，母親の右下葉を移植した。閉胸時に，循環動態は安定していた。胸部レントゲン（図2）では，オーバーサイズのグラフトの透過性は良好であり，移植後70日で退院した。移植後3ヶ月目の動脈血ガス分析では， $PaO_2 = 96.2$  mmHg， $PaCO_2 = 46.3$  mmHg（空気吸入下）と良好であった。

#### 症例2

54歳女性。皮膚筋炎に合併した間質性肺炎。膠原病に対してステロイド内服などの加療を受けたが，間質性肺炎が進行した。肺以外の病変に関しては，内科的治療によりよくコントロールされていた。肺活量900 ml（39.2%）と低下しており，酸素5L吸入下に $PaO_2 = 73.4$  mmHg， $PaCO_2 = 43.8$  mmHgであり，ベッド上での生活であった。心臓超音波検査で二次

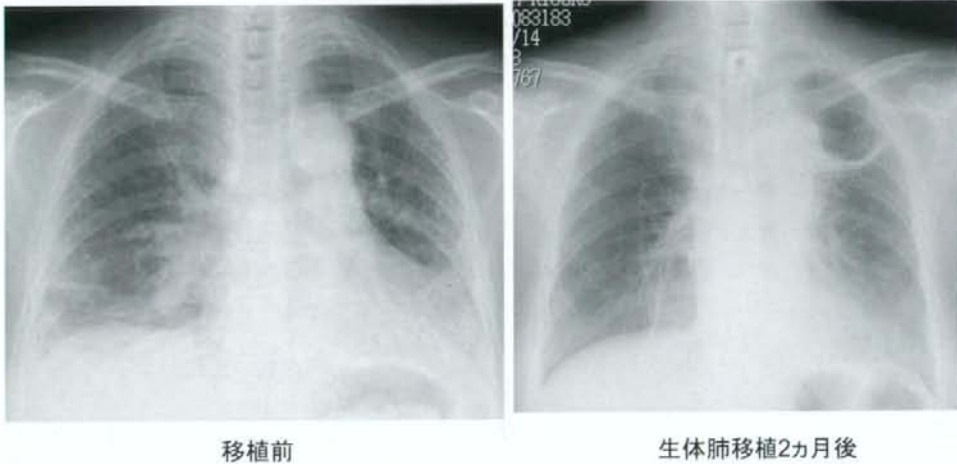


図3. 54歳女性、間質性肺炎に対する両側生体肺移植  
移植後に左グラフト肺尖部にう胞の形成を認めたが、感染は見られなかった。

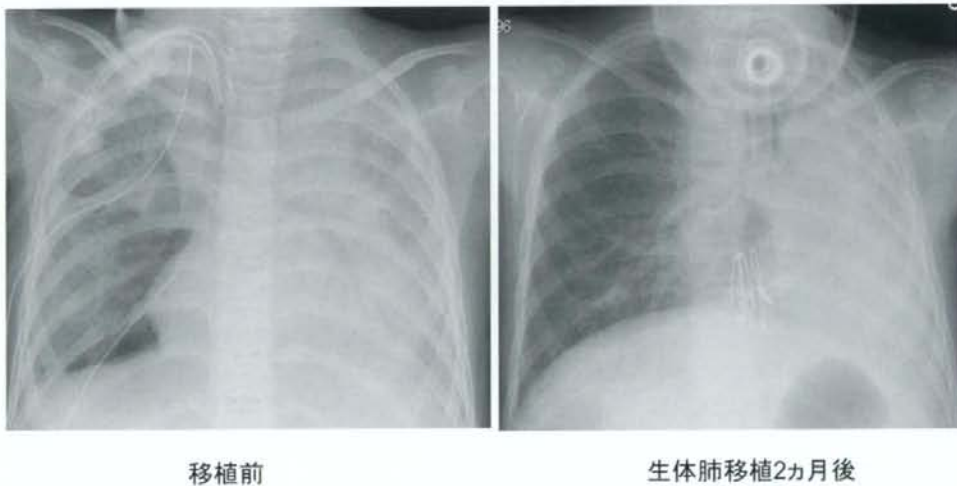


図4. 8歳女児、閉塞性細気管支炎に対する右片側生体肺移植+左肺全摘術  
母親の右下葉は、患児右胸腔の200%あり、患児の左肺全摘術を行うことによって、オーバーサイズグラフトを胸腔内に収めることが可能となった。

性の肺高血圧症(55.7 mmHg)がみとめられた。次女が左下葉、長女が右下葉を提供した。グラフトサイズは55.9%であった。術後経過は良好であったが、左グラフトの肺尖部に嚢胞の形成をみとめた(図3)。移植後5ヶ月経過した現在、酸素吸入から開放され、社会復帰している。

#### 症例3

8歳女児。身長111 cm、体重12.4 kg。臍帯血移植後の間質性肺炎+閉塞性細気管支炎。2歳5ヶ月で神経芽腫を発症し右副腎を含む腫瘍摘出術、化学療

法、放射線療法などを受けたが再発した。4歳10ヶ月で臍帯血移植を受けたが、その後上記の肺病変を併発し、2ヶ月間の人工呼吸器管理下にあった。入院時、PaCO<sub>2</sub>は100 mmHgを越えており、きわめて重篤であった。母親の右下葉は、患児の右胸腔の200%のオーバーサイズであった。移植手術時に、レシピエントの両肺を摘出することにより、オーバーサイズグラフトを右胸腔に挿入することが可能となった(図4)。移植後3ヶ月現在、酸素療法から開放され、自力歩行が可能となった。



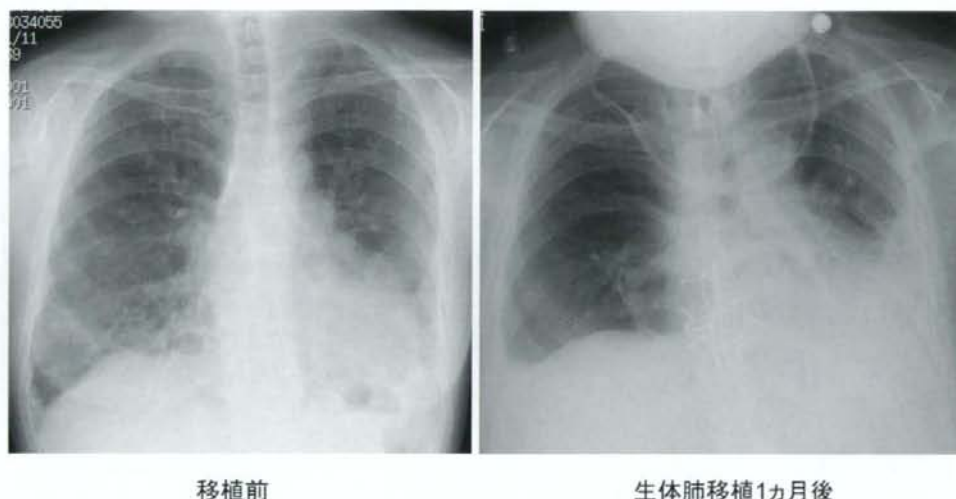


図5. 41歳女性、閉塞性細気管支炎に対する右片側生体肺移植  
右グラフトはアンダーサイズであったが、肺水腫や死腔はみられなかった。

表4. 京都大学肺移植プログラム再開後の生体肺移植症例

症例	年齢	性	疾患名	術式	移植日	予後
1	6	女	閉塞性細気管支炎	片側生体	2008/6/5	8か月生
2	54	女	間質性肺炎	両側生体	2008/8/21	5か月生
3	8	女	間質性肺炎	片側生体	2008/10/23	3か月生
4	41	女	閉塞性細気管支炎	片側生体	2008/11/27	2か月生

#### 症例4

41歳女性、原発性マクログロブリン血症に対する末梢血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎。5年5ヶ月前に妹から幹細胞移植を受け、原発性マクログロブリンは寛解した。閉塞性細気管支炎と気胸を併発し、PaCO<sub>2</sub>は100mmHgを越えるまでに上昇し、ベッド上での生活となった。原因不明の低身長(127.8 cm)があり、妹の右下葉のグラフトサイズは45.8%と予測されたため、片側生体肺移植を行った(図5)。肺ドナーと骨髄ドナーが同一人物であったことから、移植後の免疫抑制療法はタクロリムスの少量投与とした。移植後2ヶ月現在、歩行訓練などのリハビリテーションを行っている。

#### D. 考 察

表4に京都大学で、本研究の対象である肺移植再開後に施行した生体肺移植の4例をまとめた。これ

ら4例はいずれも術前状態は悪く、2例は人工呼吸器管理下にあった。2例は小さい小児であったために、オーバーサイズグラフトであった。一方大人症例はいずれもアンダーサイズグラフトであった。さらに、通常は二人のドナー肺を移植するが、4例中3例は片側生体肺移植となった。また症例2は、皮膚筋炎に対する間質性肺炎に対する世界で初めての報告と思われる。

このようにいずれもリスクの高い症例であったが、4例とも術後経過は良好であり、すでに3例が酸素療法なしで退院した。

#### E. 結 語

脳死ドナーの出現が待機できない、重症びまん性肺疾患に対する生体肺移植は有用な治療法と思われる。

文 献

- 1) Date H, Aoe M, Y Sano, et al. Improved survival after living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 28: 933-40.
- 2) Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. A decade of living lobar lung transplantation. Recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 114-22.
- 3) Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA, et al. A decade of living lobar lung transplantation: Perioperative complications after 253 donor lobectomies. *Am J Transplant* 2004; 4: 1283-8.

## イムノキャップ特異IgGキットを用いた ハトIgG抗体値測定を試み

羽白 高<sup>1</sup> 田口 善夫<sup>1\*</sup> 田中 榮作<sup>1</sup> 水口 正義<sup>1</sup> 橋本 成修<sup>1</sup>  
安田 武洋<sup>1</sup> 加持 雄介<sup>1</sup> 池添 浩平<sup>1</sup> 福永健太郎<sup>1</sup> 吉澤 靖之<sup>2</sup>

【背景】 鳥関連慢性過敏性肺臓炎(以下鳥関連CHP)の診断には、ハト血清リンパ球増殖試験や当該抗原に対する抗体試験が重要であるが、その検査は特定施設に限られる。

【目的】 イムノキャップ特異IgGキットを用いて、ハトに対する特異IgG抗体(以下ハトIgG抗体)値を測定し、鳥関連CHPの診断の有用性を検討する。

【対象】 健常人30名および鳥関連CHPと臨床診断した7名(後者は血清のpigeon dropping extracts(PDE)に対する抗体検査を東京医科歯科大学にて行っている)。

【方法】 イムノキャップ特異IgGキット(ファディア社)を用いて、ハトIgG抗体値を測定した(基準範囲は17.00mgA/L以下)。測定にはユニキャップシステムを使用した。

【結果】 健常人30名のハトIgG抗体値は全て基準範囲にとどまった。PDE抗体陽性2名のうち、1名のハトIgG抗体値が基準値を上回った。1名はPDE抗体陽性であったが、ハトIgG抗体値は基準範囲にあった。PDE抗体陰性の5名のハトIgG抗体値は基準範囲だった。

【結論】 イムノキャップ特異IgGキットを用いたハトIgG抗体値測定は、鳥関連CHPの診断に有用な可能性がある。PDE抗体検査との整合性を高めるため、更なる症例検討が必要である。

### Quantification of IgG antibodies to pigeon antigens by ImmunoCAP technology in normal population and in patients with bird related hypersensitivity pneumonitis

Takashi Hajiro<sup>1</sup>, Yoshio Taguchi<sup>1</sup>, Eisaku Tanaka<sup>1</sup>, Masayoshi Minakuchi<sup>1</sup>, Seishu Hashimoto<sup>1</sup>,  
Takehiro Yasuda<sup>1</sup>, Yusuke Kaji<sup>1</sup>, Kohei Ikezoe<sup>1</sup>, Kentaro Fukunaga<sup>1</sup>, and Yasuyuki Yoshizawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

<sup>2</sup>Department of Integrated Pulmonology, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

We evaluated the ImmunoCAP technique for measurement of IgG specific to pigeon antigens in 30 healthy volunteers and in 7 patients with clinical diagnosis of bird related hypersensitivity pneumonitis (HP). Criterion for diagnosis of bird related HP included either positive antibody to pigeon dropping extracts (PDE) or positive results of lymphocyte stimulation tests (LST) to pigeon serum. Quantification of IgG to pigeon antigens was done with the UniCAP 100 system in accordance with the manufacturer's instructions. Low concentrations of IgG to pigeon antigens were detected among 30 healthy subjects. The mean value was 7.70mg<sub>A</sub>/L and all values were below the threshold of 17.00 mg<sub>A</sub>/L. Out of 2 patients having positive antibody to PDE, one patients showed high level of IgG to pigeon extracts (26.3 mg<sub>A</sub>/L). All five patients who had negative antibody to PDE presented with low concentrations of IgG to pigeon antigens. Quantifying IgG to pigeon antigens may be beneficial to diagnose bird related HP. Further research in larger population may be warranted.

## 緒 言

慢性経過を示す特発性間質性肺炎(HIPs)の臨床診断において、鳥関連慢性過敏性肺炎(以下鳥関連CHP)の除外が重要である(1)。実際、HIPsと鳥関連CHPでは、臨床症状や経過、画像、さらに病理組織上の鑑別が難しいことが少なくない。鳥関連CHPの診断には、詳細な問診聴取が不可欠であるが、吉澤らの診断基準が示すように、ハト血清リンパ球増殖試験や当該抗原に対する抗体試験が重要な意味を持つ(2)。しかし、これらの検査の実施は特定施設に限られており、臨床現場の多くでは検査の実施そのものが難しいのが現状である。

最近、イムノキャップ特異IgGキットを用いて、ハトに対する特異IgG抗体(以下ハトIgG抗体)値を測定できるようになった。このキットは、ユニキャップシステムで全自動でIgG抗体値を測定することができるが、同システムは特異的IgE抗体測定に汎用されている検査装置である。今回我々は、イムノキャップ特異IgGキットでハトIgG抗体値を評価し、鳥関連CHPの診断における同検査の有用性を検討することとした。

## 対象・方法

対象は、鳥関連CHPが十分に否定できる健康人30名および鳥関連CHPと臨床診断できた7名とした。鳥関連CHPと診断された患者は、鳥接触歴のアンケートを用いて鳥との十分な接触歴が確認され、血清pigeon dropping extracts (PDE)に対する抗体検査で、ELISA法のO.D.値が0.3以上(東京医科歯科大学呼吸器内科で測定いただいた)を示すか、または、ハト血清LST陽性(200%以上)を示している(3)。

イムノキャップ特異IgGキット(ファディア社)を用いて、血清およびBALFのハトIgG抗体値を測定した。ハトの抗原は羽毛、血清蛋白、糞から抽出され、その抽出物がイムノキャップ内のセルローススポンジ固相に結合させてある。サンプルをユニキャップに通すことで、そのハト抗原と検体中の特

異IgGが反応する。酵素標識された抗ヒトIgG抗体は、固相上の特異IgG抗体と結合し、酵素と反応する基質液を添加し、この反応で生成した蛍光物質の蛍光強度を測定する。この蛍光強度が固相上の特異IgG抗体量と比例する。測定にはユニキャップシステム(ユニキャップ100)を使用した。このシステムは、全自動アレルギー検査装置で、イムノキャップの架設から結果報告までが自動化されている。この測定方法におけるハトIgG抗体値の参考基準範囲は17.00mg/L以下とされる(4)。

## 結 果

健康人30名(男16女14、平均年齢36歳)において、ハトIgG抗体の平均値は7.70mg/L(標準偏差3.4mg/L)で、最小値3.03、最大値16.4であった。全例、基準値17.00mg/Lを下回った。

鳥関連CHPの7症例における血清・BALFのPDE IgG抗体値とハトIgG抗体値を表1に示す。PDE抗体陽性2名のうち、1名がハトIgG抗体値が基準値を上回った(患者番号1)。PDE抗体陰性の6名のハトIgG抗体値は全て基準範囲だった。BALFでの分析は4例に行い、BALFのハトIgG抗体値は、全て測定感度以下であった。うち1例はBALFのPDE IgG抗体が陽性であった(患者番号3)。

血清PDE IgG抗体値を独立変数、ハトIgG抗体値を従属変数として単回帰直線を描くと図1のようになり、決定係数0.83と良好であった。なお、ハトIgG抗体値とハトLSTの値には有意な相関関係は見られなかった。

## 考 察

鳥関連CHPと診断するにせよ、あるいはHIPsの除外診断をするにせよ、鳥抗原に対する抗体検査やリンパ球増殖検査は重要な意味を持ち、診断のための判断材料として評価しておきたい項目である。ただわが国の現状では、検査を実施できる施設は限られている。

今回我々はユニキャップシステムを用いて、イムノキャップ特異IgGキットによるハトIgG抗体測定を試みた。症例数が少ないが、健康人で参考基準値を越えるものはなく、またPDE抗体陰性でハトIgG

1 天理よろづ相談所病院・呼吸器内科

2 東京医科歯科大学大学院統合呼吸器病学分野

3 びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1. 鳥関連CHP7例におけるハトIgG抗体値およびPDE IgG抗体値

Patient number	sample	IgG to pigeon antigens (mgA/L)	serum PDE IgG	BAL PDE IgG	LST to pigeon serum(%)
1	serum	26.3	0.52		100.4
2	serum	9.88	0.34		229.5
	BAL	L		0.09	
3	serum	12.5	0.29		277.3
	BAL	L		0.46	
4	serum	6.04	0.07		174.5
5	serum	4.79	0.22		209.4
6	serum	8.31	0.26		256.8
	BAL	L		0.25	
7	serum	4.86	0.11		267.1
	BAL	L		0.06	

L:測定感度以下.

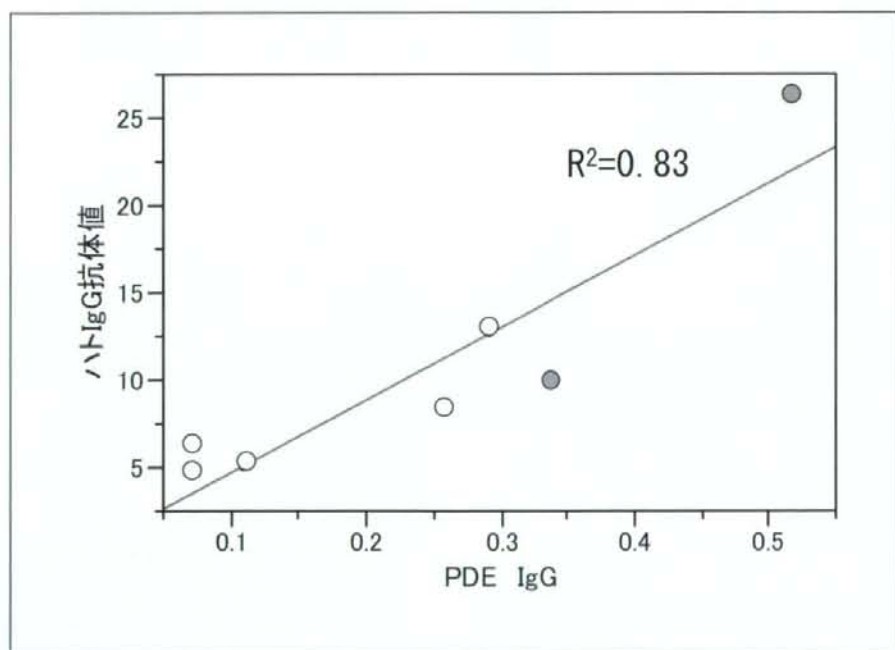


図1. 鳥関連CHP7例の血清PDE IgG抗体値とハトIgG抗体値の散布図

抗体陽性となった症例もなかった。さらなる症例数を要するが、ハトIgG抗体検査は、特異度の高い検査である可能性がある。また、PDE抗体値とハトIgG抗体値は、値だけでみれば有意な相関関係があ

り、ハトIgG抗体測定がPDE抗体測定の代替法としての可能性が示唆された。

PDE抗体値を基準としたが、鳥関連CHPでは、PDE抗体が必ずしも陽性にならず、ハト血清LST検

査が陽性となることも多い。今回の検討では、ハトIgG抗体とハト血清LST検査の関連については有意な相関関係にはなかった。今後症例数を重ねて分析をしたい。

イムノキャップ特異IgGキットは、研究用試薬として種々の抗原が用意されている。鳥関連CHPでいえば、セキセイインコやオウムについても試薬がある。現在商業ベースにはなっていないが、ユニキャップシステムがアレルギー特異IgE抗体測定のため汎用されていることを鑑みると、今後、一般病院でのIgG抗体測定ができるようになる可能性を秘めている。

まとめると、イムノキャップ特異IgGキットを用いたハトIgG抗体値測定は、鳥関連CHPの診断に有用な可能性がある。PDE抗体検査との整合性を高めるため、更なる症例検討を行う予定である。

## 文 献

- 1) 田口善夫. : IPFの多くは慢性過敏性肺炎か、呼と循2008;56:1021-26.
- 2) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 大谷善夫, 古家正: 特発性肺線維症とその周辺. 類縁疾患と治療. 3. 慢性過敏性肺炎. 最新医学2005;60:2617-24.
- 3) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本稔, 水口正義: 鳥関連慢性過敏性肺炎8例の臨床的検討. 日呼吸会誌2006;44:550-55.
- 4) Hoeyveld EV, Dupont L, Bossuyt X: Quantification of IgG antibodies to *Aspergillus fumigatus* and pigeon antigens by ImmunoCAP technology: an alternative to the precipitation test? Clinical Chemistry 2006;52:1785-93.

I . 特発性間質性肺炎  
(2) 治療と予後に関する研究

# 特発性の fibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP) の運動耐容能に関する諸指標の検討

谷口 博之<sup>1\*</sup> 近藤 康博<sup>1</sup> 木村 智樹<sup>1</sup>  
西山 理<sup>1</sup> 加藤 景介<sup>1</sup> 片岡 健介<sup>1</sup>  
小川 智也<sup>2</sup> 渡邊 文子<sup>2</sup> 有菌 信一<sup>2</sup>

特発性の fibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP)の運動能力低下の機序に関する報告は少ない。本研究では特発性f-NSIPの運動耐容能に関する諸指標の検討を行った。外科的肺生検により診断された特発性f-NSIP(24例)の6分間歩行距離(6MWD)と最大酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ max)を測定し、肺および骨格筋の諸指標を検討した。6分間歩行距離は肺活量、全肺気量、最大呼気圧、大腿四頭筋筋力と有意に相関した。最大酸素摂取量は肺活量、全肺気量、肺拡散能、最大呼気圧、大腿四頭筋筋力と有意に相関した。ステップワイズ法による重回帰分析では6分間歩行距離では肺活量、最大酸素摂取量では肺活量と大腿四頭筋筋力が独立した予測因子となった。大腿四頭筋筋力は特発性のf-NSIPの運動耐容能を規定する因子の一つであると結論される。この結果は下肢筋力のような骨格筋に対する運動療法はf-NSIP患者の運動耐容能を改善する可能性があることを示唆する。

## Assessment for potential determinants of exercise capacity in patients with idiopathic f-NSIP.

Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>, Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>, Tomoki Kimura<sup>1</sup>, Osamu Nishiyama<sup>1</sup>, Keisuke Kato<sup>1</sup>,  
Kensuke Kataoka<sup>1</sup>, Tomoya Ogawa<sup>2</sup>, Fumiko Watanabe<sup>2</sup>, and Shinichi Arizono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital,

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation, Tosei General Hospital.

There have been few reports that have studied mechanisms of exercise limitation in idiopathic fibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP). In this study, we investigated potential determinants of exercise capacity in patients with idiopathic f-NSIP. Six-minute walk distance (6MWD) and Maximum oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$  max) were evaluated in 24 consecutive patients with idiopathic f-NSIP diagnosed by surgical lung biopsy, along with potential determinants of exercise capacity, both in the lungs and in the skeletal muscles. Significant correlates of 6MWD reduction were vital capacity (VC), total lung capacity(TLC), maximum expiratory pressure (MEP), quadriceps force(QF). Significant correlates of  $\dot{V}O_2$ max reduction were VC, TLC, diffusion capacity, MEP, QF. In stepwise multiple regression analysis, VC was independent predictors of 6MWD, and VC and QF were independent predictors of  $\dot{V}O_2$ max. We conclude that QF is a potential predictor of exercise capacity in idiopathic f-NSIP. The results of the present study imply that the exercise training of skeletal muscles, especially in the lower extremities, might increase exercise capacity of patients with idiopathic f-NSIP.



## はじめに

非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia; NSIP)は外科的肺生検による病理学的診断過程において、組織学的に既存の間質性肺炎に分類されない間質性肺炎を検討する過程で提唱された疾患概念であるが<sup>1)</sup>、現在では特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)の分類の中で特発性NSIPは独立した疾患であると位置づけられ、特に特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)との鑑別の重要性が指摘されている<sup>2-5)</sup>。特発性NSIPは肺の炎症と線維化の程度からcellular NSIP(c-NSIP)とfibrosing NSIP(f-NSIP)に細分類されるが、f-NSIPでは予後不良例があるとの報告もある。

我々はIPFでは運動耐容能の低下に関して、肺機能のみならず、呼吸筋力や大腿四頭筋筋力 (Quadriceps force: QF)も関与することを報告した<sup>6)</sup>。f-NSIPは現在、IPFと共に線維化性間質性肺炎として肺機能低下や運動時低酸素血症の意義が検討されてきたが<sup>7,8)</sup>、運動耐容能に関する詳細な検討は少ない。今回、特発性のf-NSIPを対象に運動耐容能に関与する因子の検討を行った。

## 研究目的

特発性のf-NSIPにおける運動制限のメカニズムを明らかにするため、f-NSIP患者の運動耐容能に肺機能のみならず呼吸筋力や下肢筋力が関連すると仮定し、検討を行った。

## 研究方法

対象は2000年3月から2007年8月の間に公立陶生病院にて診断され、研究参加に同意を得られたf-NSIP患者24例。不安定な心疾患、重度の脳血管障害、神経障害などにより歩行困難な症例やエルゴメーターを施行できない症例は除外した。

各症例とも、肺機能検査、動脈血液ガス分析、呼吸筋力、下肢筋力、6分間歩行距離 (6MWD) 心

肺運動負荷試験による最大酸素摂取量 ( $\dot{V}O_{2max}$ ) を測定した。心肺運動負荷試験はCHEST社製、CENTAURA-1において自転車エルゴメーターを用いた漸増運動負荷にて行った。負荷方法は厚生省呼吸不全班により作成された標準法<sup>9)</sup>に従い、運動負荷量を0Wattから開始し、1分間に10Wattずつ増加させ、症状限界まで検査を行った。

呼吸筋力の測定は、CHEST MI社製バイタロパワー-KH101を使用し、口腔内圧を測定した。口腔内圧の測定はBlackらの方法<sup>10)</sup>に従い、残気量レベルから最大吸気を行った吸気圧と (P<sub>I</sub>max)、また全肺気量レベルから最大呼気を行った呼気圧 (P<sub>E</sub>max) をそれぞれ3回測定し、最大値をとった。大腿四頭筋筋力 (QF) はCybex 350; Lumex社を用い、角速度60deg/secにおけるpeak torqueを測定した。左右それぞれ3回ずつ測定し、最大値をとった。

運動耐容能と各因子との相関は、Pearsonの相関係数を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また運動耐容能に最も強く影響する因子を明らかにするため、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。

## 研究結果

患者背景はTable 1に示す。平均年齢61.5 ± 10.1歳、VC(%pred)は83.1 ± 17.6%、DLco(%pred)は60.9 ± 24.6%であった。P<sub>I</sub>maxは112.4 ± 42.3cmH<sub>2</sub>O、P<sub>E</sub>maxは155.5 ± 52.3cmH<sub>2</sub>O、QFは94.2 ± 34.9Nm、6MWDは558.4 ± 83.7m、最大酸素摂取量  $\dot{V}O_{2max}$  は921.6 ± 327.2ml/minであった (Table 1)。

6MWDはVC、TLC、P<sub>E</sub>max、QFと有意に相関した (Table 2)。  $\dot{V}O_{2max}$  はVC、TLC、DLco、P<sub>E</sub>max、QFと有意に相関した。 (Table 3)

ステップワイズ分析では6MWDの規定因子としてVCが選択された ( $R^2=0.47, p=0.0192$ )。また  $\dot{V}O_{2max}$  の規定因子としてはVCおよびQFが選択された ( $R^2=0.84, p<0.0001$ )。

## 考 察

本研究では6MWDおよび  $\dot{V}O_{2max}$  を運動耐容能の指標として評価したが、両者は肺機能のみならず、下肢筋力や呼吸筋力と有意に相関していた。一般に間質性肺疾患ではVC、TLC、DLco、安静時の

1) 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

2) 公立陶生病院中央リハビリテーション部

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1 Patient characteristics

	Mean±SD
Gender, M/F	11/13
Age, yr	61.5 ± 10.1
VC, L	2.32±0.60
VC, %pred	83.1±17.6
TLC, L	3.50±0.85
TLC, %pred	79.0±17.4
DLco, mL/min/mmHg	11.0±3.8
DLco, %pred	60.9±24.6
PaO <sub>2</sub> , mmHg	85.5±10.9
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	41.3±4.6
Plmax, cmH <sub>2</sub> O	112.4±42.3
PEmax, cmH <sub>2</sub> O	155.5±52.3
QF, Nm	94.2±34.9
6MWD, m	558.4±83.7
$\dot{V}O_{2max}$ , mL/min	921.6±327.2

Table 2 Pearson's Correlation Coefficients Between 6MWD and Various Physiological Parameters

	r	p
VC	0.47	0.0182
TLC	0.43	0.0363
DLco	—	NS
PaO <sub>2</sub>	—	NS
Plmax	—	NS
PEmax	0.43	0.0351
QF	0.44	0.0311

Table 3 Pearson's Correlation Coefficients Between  $\dot{V}O_{2max}$  and Various Physiological Parameters

	r	p
VC	0.74	<0.0001
TLC	0.53	0.0071
DLco	0.55	0.0043
PaO <sub>2</sub>	—	NS
Plmax	—	NS
PEmax	0.42	0.0393
QF	0.75	<0.0001

PaO<sub>2</sub>などが運動制限因子になるとされている<sup>11,12</sup>。我々は既にIPF患者において $\dot{V}O_2\text{max}$ による運動耐容能はVC, TLC, DLcoと有意な相関があることを報告したが, f-NSIPでも同様の結果となった。また, 6MWDによる運動耐容能にも着目し, 同様の検討を行った。6MWDはVC, TLCと有意な相関を示したが, DLcoとの有意な相関は認められなかった。DLcoの低下は運動時低酸素血症を惹起し運動制限因子となると考えられ, 肺機能検査値の中では $\dot{V}O_2\text{max}$ ともっとも良く相関するという報告も見られる。6MDとDLcoとの相関性の有無については今後症例数を増やし, さらに検討が必要と思われる。

COPDにおいて運動耐容能は肺機能検査値のみならず呼吸筋力やQFと相関することが示されている。我々は既にIPFにおいて,  $\dot{V}O_2\text{max}$ がPEmaxやQFと相関することを報告しているが, 今回, f-NSIPにおいてもPEmaxおよびQFは $\dot{V}O_2\text{max}$ , 6MWDの両者ともに有意な相関を示した。近年, COPDは全身性疾患であると認識され, 骨格筋機能異常の存在が注目されている<sup>13</sup>。この原因として全身性炎症や酸化ストレス, deconditioningなどの関与が検討され, IPFの骨格筋機能異常においても同様の機序が推定されている。また, 今回対象となったf-NSIPはステロイド未使用例であるが, f-NSIPはステロイドや免疫抑制薬で治療されることも多く, これらの薬剤が骨格筋機能異常を招来する可能性も検討してゆく必要がある。今後f-NSIPの骨格筋機能異常に対する呼吸リハビリテーションの有効性の検討も必要となろう。

## 参考文献

- 1) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-147
- 2) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-1019
- 3) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 4) 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 診断と治療の手引き 南江堂, 2004
- 5) Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338-1347
- 6) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Yet al. Quadriceps Weakness is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2005; 127: 2028-2033.
- 7) Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:639-644.
- 8) Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90.
- 9) 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究版編集: 呼吸不全 診断と治療のためのガイドライン 第1版. メディカルビュー社, 1999.
- 10) Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702
- 11) Burdon JG, Killian WKJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax* 1983; 38:778-784
- 12) Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109:1566-1576
- 13) American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(Suppl):S1-S40.

I. 特発性間質性肺炎  
(3) 病態に関する基礎的研究