

症例5:72歳 男性 IPF/UIP

自覚症状

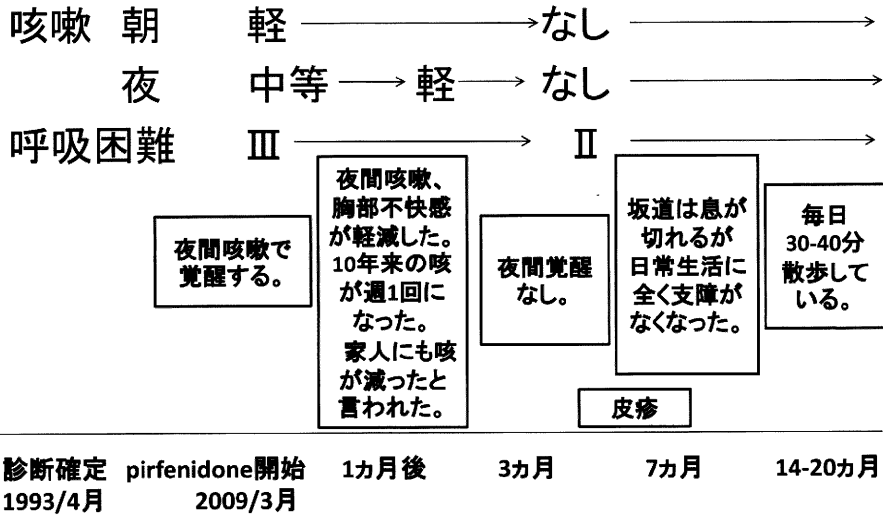


図10 症例5の自覚症状

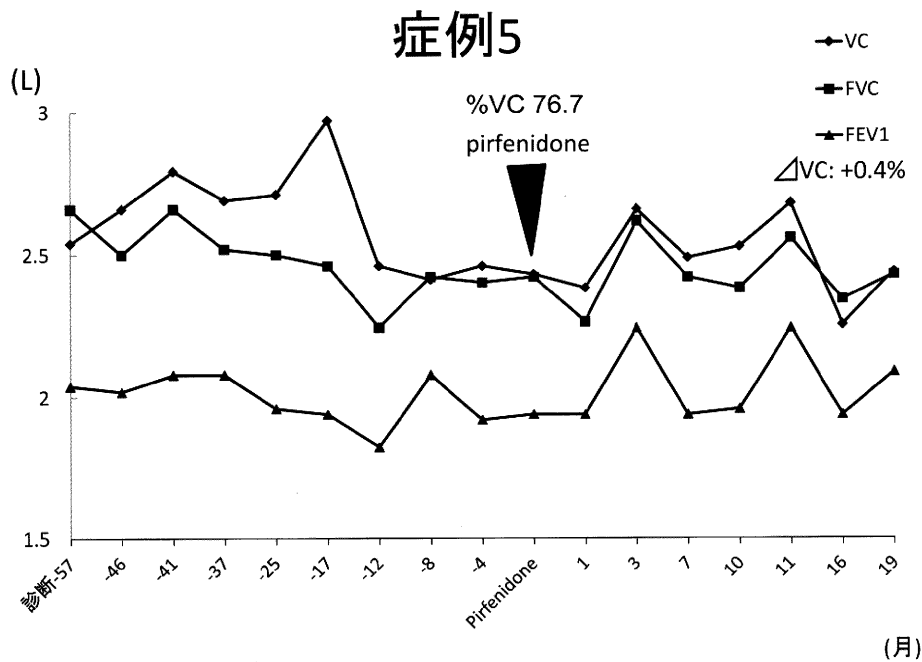


図11 症例5の呼吸機能の推移

症例7 67歳 男性 (IPF/UIP)

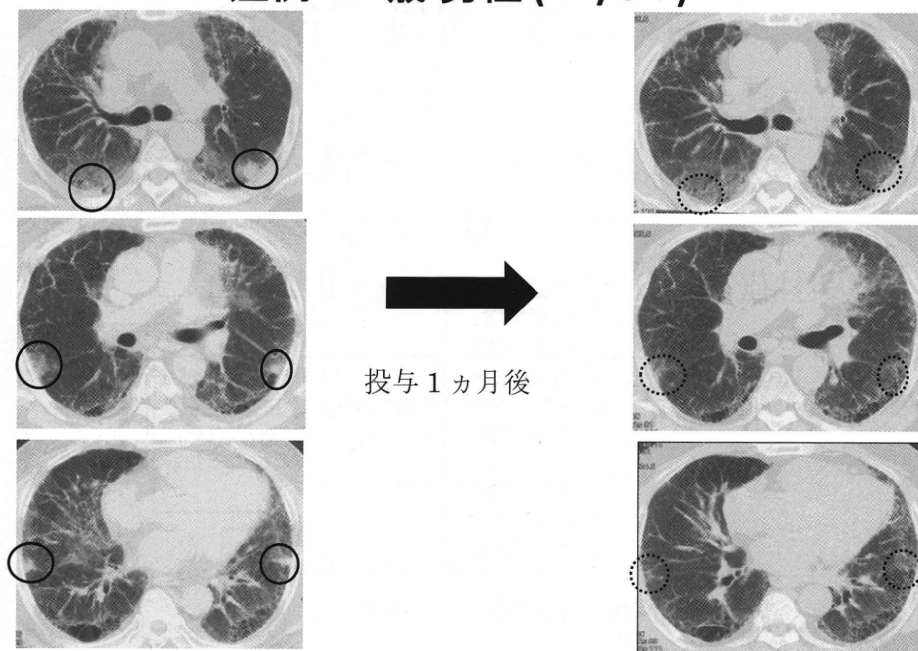


図12 症例7

症例8 84歳 女性 (IPF/UIP)

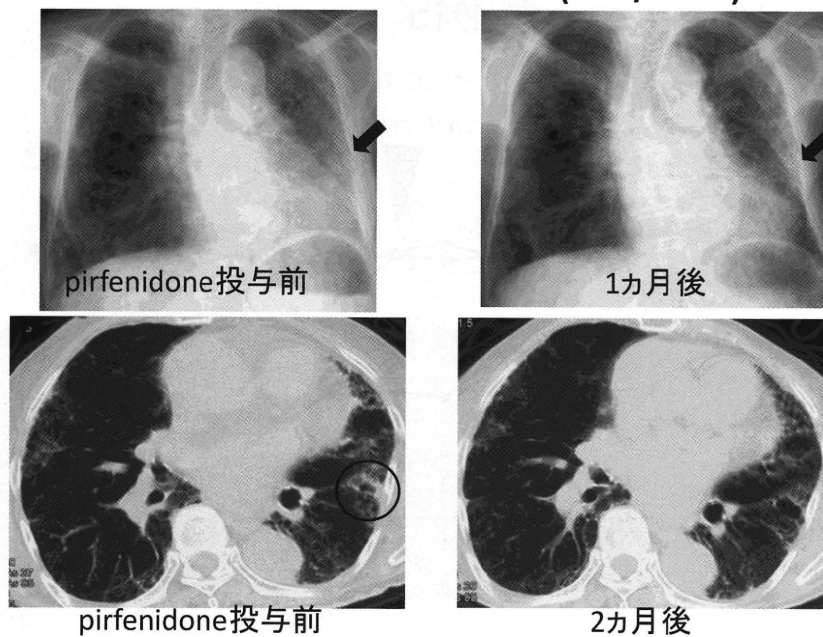


図13 症例8

症例9 73歳 女性 (IPF/UIP)

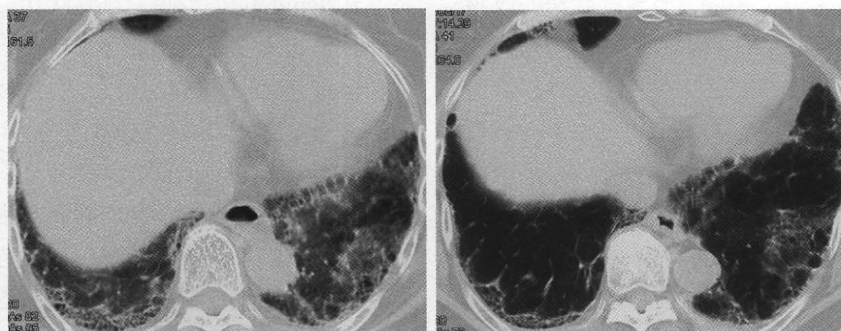


pirfenidone投与前

7カ月後

図14 症例9

症例10 68歳 女性 (UCTD)



pirfenidone投与前

2カ月後

図15 症例10

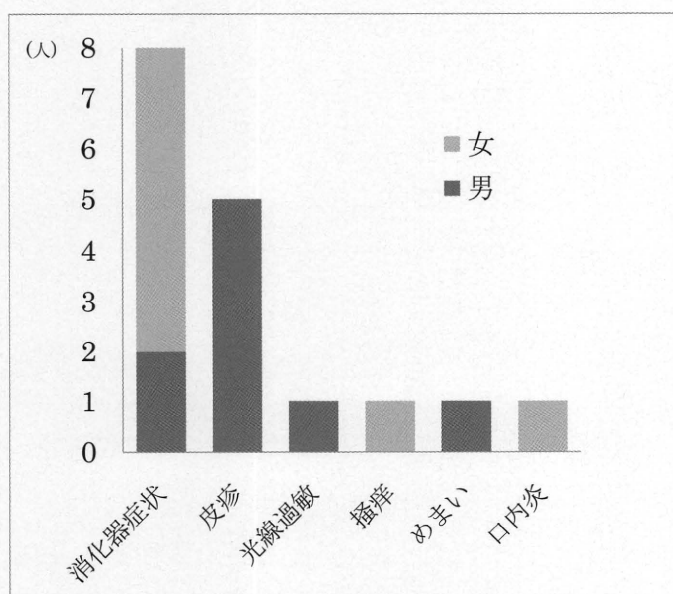


図16 副作用

考 察

Pirfenidoneの効果を、呼吸困難を指標にして評価したところ、VCとSP-Dは有意差を持って改善し、自覚症状と相関すると考えられた。特にSP-Dは、自覚症状著効例では、全例改善した。今回、画像、病理学的にUIPと診断した症例を対象としたが、臨床的には強皮症、undifferentiated connective tissue disease: UCTDと診断された患者においても自覚症状の改善を認めており、それらの症例のVCは2例を除いて改善していたことより、IPF/UIP以外の間質性肺炎においても効果がある可能性が示唆された。第Ⅲ相試験では、比較的軽症の患者において高い有効性が示されたが、自験例においては、投与前の%VCが70%未満の患者や、重症度Ⅳの症例でも自覚症状が改善しており、実際、自覚症状著明改善例の投与前%VCの平均は63.7%で、VCも有意に改善した。以上より、進行例においても有効性が期待でき、少なくとも進行は抑えられる可能性が考えられた。また、図表では示していないが、VCが悪化している例においても、自覚症状は軽度改善した例を認めていること、pirfenidone投与後より投与前と比較してVCの低下が緩徐になっている例が多いこ

とから、評価指標が改善しなくても進行は抑制されるのではないかと考えられた。画像の改善については、自覚症状が改善している症例で認めており、自覚症状悪化例においては画像が改善した症例は1例も認められなかったことより、自覚症状と画像も相関する可能性が考えられた。症例数は少ないが、投与する時期については、図で示したように、自覚症状著効例のVCの推移を見ると、VCが最も低下した時期にpirfenidoneの投与が開始され、投与後はVCの改善または安定を得ており、自覚症状やVCの悪化が、投与開始を考慮する指標になり得ると考えられた。

結 論

Pirfenidoneの効果を自覚症状により評価したところ、%VC、経過観察期間1カ月あたりのVCの変化率、SP-Dが相関性をもって、有意に改善した。今回、自覚症状の改善からQOLが著明に向上した症例を通じて、pirfenidoneがより多くの患者に恩恵を与えられるよう、自覚症状の評価方法、治療指標を確立しつつ、適切な投与対象、投与時期や、長期効果について、更なる検討が必要であると考えられた。

当院に於ける pirfenidon の特発性肺線維症にたいする 臨床効果の検討

瀬戸口靖弘* 山口 公一

【背景】特発性肺線維症の治療薬として抗線維化薬 pirfenidon(PFD)が認可されて実臨床で用いられるようになった。今回我々は当院における特発性肺線維症の PFD 使用例を調査し、再度その有用性に関して考察を行った。

【方法】当院において画像的、病的に特発性肺線維症と診断された重症度Ⅲ度6例(年齢：73.5 ± 8.3 男：4人 女：2人)に対し、投与前、投与後6ヶ月の各パラメーター(VC, LDH, KL6)に関して比較検討を行い、更に臨床試験報告(AJRCCM 2005;171:1040)と比較を行った。又CTによる画像変化、運動時呼吸困難度(修正 Borg scale)についても比較を行った。

【結果】以上の結果より特発性肺線維症に対して、投与前、投与後6ヶ月における PFD の効果は VC, LDH, KL-6, CT 画像上も明らかではなかった。しかしこの症例の検討を行うと改善1例、不変2例、悪化2例であった。また、治療前の呼吸機能、KL-6, SP-D の評価から治療後6ヶ月の効果を評価することは困難であった。今後長期的観察と症例蓄積が必要と考えられる。

Effects of Pirfenidone for patients with IPF in our hospital

Yasuhiro Setoguchi and Kouichi Yamaguchi

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal lung disorder without an effective therapy to date. Basic insight into mechanism of fibroproliferation has been translated into novel investigational agents. In this environment, a clinical trial using new anti-fibrotic agent, Pirfenidone resulted in a significant reduction in the rate of decline in vital capacity and a longer extension of progression free survival compared to placebo group. Based on this result, therapeutic effects of Pirfenidone to IPF patients with grade III severity in a daily clinical field have been evaluated in disease progression. This study was done in six patients (73.5 ± 8.3 yrs of age; 4males, 2 females) with IPF diagnosis based upon either pathological or radiological analysis, indication grad III in Japanese severity score of IIPs. Pharmacological effects were evaluated in the change of pulmonary function (VC), serum LDH, serum KL-6, serum SP-D, findings in HRCT and Borge scale in 6-month interval following administration of Pirfenidone, resulting in no significant amelioration in each parameter. Longitudinal analysis in effects of Pirfenidone resulted in improvement for one case, static disease for two cases and worsening for two cases. Based upon this result in this study, initial %VC or serum marker value could not predict therapeutic effects of Pirfenidone.

はじめに

これまで有効な治療法のなかった特発性肺線維症 (IPF) の治療薬として TGF- β 産生抑制作用を有する Pirfenidone が注目され、世界に先駆けて本邦で臨床試験がなされた。その結果として重症度 II 度, III 度の患者に対して肺機能試験における FVC において差の検出が認められ、臨床の場で使用可能となった (1)。しかし、本剤は、薬剤費の負担から IPF の特定疾患医療給付制度の対象となる重症度 III 度以上の患者に多く使用されているのが現状である。このような状況を踏まえ当院で Pirfenidone 投与を行っている重症度 III 度以上の症例について投与後 6 ヶ月に於ける種々の臨床的パラメータについて効果を検討した。

対象と方法

対象は、画像、病理学的に IPF と診断され、治療

目的に Pirfenidone を投与された厚生労働省研究班重症度分類 III 度の男性 4 名, 女性 2 名の計 6 名 (年齢 73.5 ± 8.3 歳) を対象に各種臨床項目について投薬前後 6 ヶ月の変化を検討した。臨床項目は、呼吸困難度として MRC, 呼吸機能検査 (特に VC, DLco), 6 分間歩行時酸素飽和度 (SpO₂), バイオマーカー検査 (KL-6, SP-D), 胸部単純 CT (HRCT), 忍容性を取り上げた。また、悪化改善の基準は、「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」第二版の治療効果判定基準 (表 1) を参考にした。

結 果

対象症例の投薬前の呼吸困難度 MRC は, 3.2, %VC, %DLco は, それぞれ $68.7 \pm 15.1\%$ (最小値 39.8%), $60.6 \pm 22.2\%$ (最小値 30.7%), KL-6, SP-D は, それぞれ 1401 ± 923.8 U/ml, 353.3 ± 321.5 U/ml であった。投与 6 ヶ月後の変化は、画像上は有意な変化はないものの、呼吸困難度, 呼吸機能, バイオマーカー

表 1

治療効果判定基準 (治療開始後 3~6 ヶ月後に評価)	
改善 (以下の 3 項目中 2 項目を満たす場合)	
1	症状の改善: 特に呼吸困難、或いは咳嗽
2	画像所見の改善: 胸部 X 線或いは HRCT での陰影の減少
3	呼吸機能の改善 (以下の 2 項目以上)
	TLC 或いは VC の 10% 以上の改善 (或いは 200 mL 以上の改善)
	DLco の 15% 以上の改善 (或いは 3 mL/分/mmHg 以上の改善)
	運動負荷試験時の酸素飽和度 4% 以上、或いは PaO ₂ 4 mmHg 以上の改善或いは正常化
安定 (以下の 3 項目中 2 項目以上を満たす場合) (6 ヶ月後に評価)	
1	TLC 或いは VC の 10% 未満 或いは 200 mL 未満
2	DLco の 15% 未満 或いは 3 mL/分/mmHg 未満
3	運動負荷試験時の酸素飽和度 4% 未満、或いは PaO ₂ 4 mmHg 未満
悪化 (以下の 3 項目中 2 項目以上を満たす場合) (6 ヶ月後に評価)	
1	症状の悪化: 特に呼吸困難、或いは咳嗽
2	画像所見の悪化: (特に蜂巣肺への進行) 或いは肺高血圧の徴候
3	呼吸機能の悪化 (以下の 2 項目以上)
	TLC 或いは VC の 10% 以上の悪化 (或いは 200 mL 以上の悪化)
	DLco の 15% 以上の悪化 (或いは 3 mL/分/mmHg 以上の悪化)
	運動負荷試験時の酸素飽和度 4% 以上、或いは PaO ₂ 4 mmHg 以上の悪化

東京医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

の変化は、表2に示すように改善を示したものの1例、安定3例、悪化2例となった。IPFの改善例は表2の症例1(図1), 悪化例は、表2の症例2と5(図2)である。症例2については、図1に示すようにVCが240ml(12%)増加、DLcoは0.71ml/min /mmHg (4.2%)増加、呼吸困難度もMRC3から2へと改善傾向を示した。血清中のKL-6、SP-Dも著しい改善を示した。

症例5の悪化症例は、図2に示すようにVCが140ml(5%)減少、DLcoが3.32ml (23%)減少をしめし、呼吸困難度もMRC 3から4へと悪化した。血清中KL-6、SP-Dも増加し悪化傾向を示した。症例2の悪化症例は、VCが370ml (13%) 低下し、呼吸困難度もMRC4と改善なかった。しかし、血清中KL-6、SP-Dはいずれも減少し改善傾向を示した。安定例

改善症例 (62歳 男性)

パラメータ	変化	改善率
VC	1.95 → 2.19	+0.24 (12%)
DLco	7.26 → 7.97	+0.31 (4.2%)
MRC	3 → 2	
KL-6	3240 → 1365	- 1875
SP-D	975 → 736	- 239

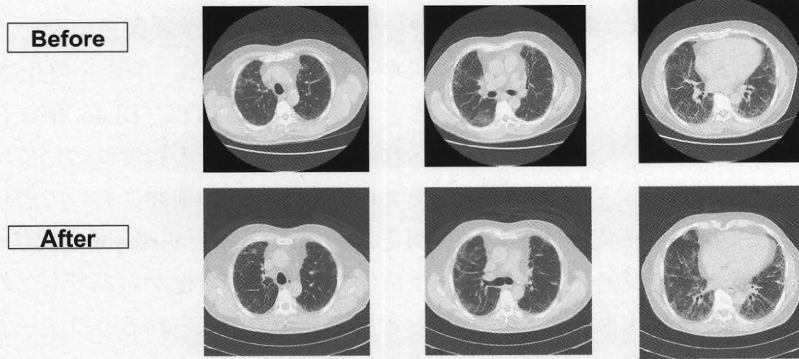


図1：改善症例

悪化症例(67歳 男性)

パラメータ	変化	改善率
VC	2.78 → 2.64	- 0.14 (5%)
DLco	14.41 → 11.09	- 3.32 (23%)
MRC	3 → 4	
KL-6	1080 → 1140	+60
SP-D	267 → 281	+14

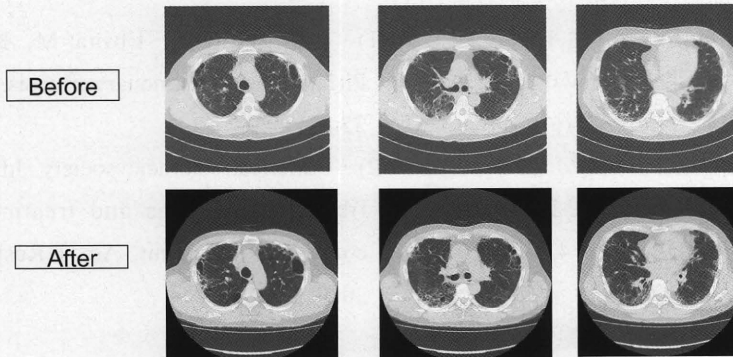


図2：悪化症例

表2

症例	Initial %VC	VC	D _{Lco}	KL-6	SP-D	MRC
1	68.7	+0.24(12%)	+0.31(4.2%)	-1875	-239	3→2
2	39.8	-0.37(13%)	nd	-63	-114	4→4
3	71.9	+0.02(1%)	+0.94(11.5%)	-299	-91	3→3
4	82.2	+0.14(5%)	+1.23(14%)	352	0	3→2
5	79.2	-0.14(5%)	-3.32(23%)	-164	18	3→4
6	70.2	-0.02(1%)	nd	32	14	3→3

とした症例3, 4, 6については, 特に症例3, 4では, DL_{co}は, 10%以上の改善を示したが, VC, 酸素化, 呼吸困難度は変化なく安定例とした(表2).

考 察

Pirfenidoneの第II相臨床試験では, 肺機能の改善特に9ヶ月目の肺活量VCに有意な差を認めたことが報告された. また引き続き第III相臨床試験においても実薬群で有意な差を持ってVCの低下の抑制が認められたことが報告されている(1). 今回当科においてPirfenidoneで治療が行われた6症例について投薬6か月後の肺機能検査を中心にCT画像, 血清マーカーKL-6, SP-D, 自覚症状について呼吸困難度MRCで投与前との比較検討を行った結果, 横断的解析ではいずれのパラメータをとっても有意な改善は認めなかったが, 個別比較では, 改善1例, 変化の無かった安定症例3症例, 悪化2症例となった. 悪化症例の1例は, 投薬治療前のVCも40%でありDL_{co}も測定できないほどで重症度分類でもIIIからIVに相当する症例であるため効果を見るのは, 困難であるのかもしれない. しかし, 悪化と評価したもう一例については, 投薬治療前のVCは, 79.2%とほぼ正常に近く, また%DL_{co}も60.7%であった. 一方改善例では, VCは, 68.7%, DL_{co}は, 41.4%と悪化症例よりも肺機能は悪く, また, 血清KL-6, SP-Dの値についても改善例の方が高く間質性肺炎

としての活動性も高いことが推測される. これまでIPFの予後や病状の進展因子については, 多くの報告が存在している(2). 予後を悪化させるパラメータとしては, FVC, TLC, DL_{co}, 酸素化の低下があげられているが, 低下の程度については一定の見解はでていない. 今回の検討において悪化症例と改善症例を比較してみるとPirfenidone投与前の呼吸機能, 血清学的検査, 酸素化からみてもこれまでの見解からすると改善が期待されるパラメータを有していた症例が悪化をたどり全く逆の結果となっている. この傾向は, 今回の検討だけでなく多施設においても同様の傾向が認められている. Pirfenidoneに対するresponder, non-responderの予測は, 先に挙げたように従来の悪化や病状の進展に関わるパラメータだけでは決定できず, 今後遺伝学的, 生物学的マーカーを探索する必要もあるかもしれない.

参考文献

- 1) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010, 35:821-829.
- 2) American thoracic society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:646-664.

Ⅲ. トピックス

肺線維症と Endothelial-mesenchymal transition(Endothelial-MT) を介した血管内皮由来肺線維芽細胞の可能性

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科
橋本 直純 今泉 和良 長谷川好規

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は、fibroblastic foci の病理学的特徴を有する。線維化病変における線維芽細胞は組織リモデリング、細胞外マトリックスの過剰沈着、そして肺胞上皮との相互作用などで重要な役割を担うと考えられている。近年、線維化病変で多様な表現型を示す線維芽細胞の中に、骨髄由来や epithelial – mesenchymal transition (EMT) を介した上皮細胞由来の線維芽細胞が同定された。我々は、線維化病変で多様な表現型を示す線維芽細胞の中に、新たに微小血管内皮細胞由来の線維芽細胞の存在を同定した。また、血管内皮細胞における Endothelial-mesenchymal transition (Endothelial-MT) の process に Ras の活性化と TGF β の共刺激が重要であることも明らかにした。早期の Ras の活性化と TGF β の共刺激に対するものの制御が Endothelial-MT を介した血管内皮細胞由来線維芽細胞の成立とそれによる線維化病変の形成に対する治療戦略の糸口になる可能性を示した。

Lung fibrosis and possible existence of endothelial-derived lung fibroblasts through endothelial-mesenchymal transition

Naozumi Hashimoto, Kazuyoshi Imaizumi, and Yoshinori Hasegawa

*Department of Respiratory Medicine,
Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan*

The pathological hallmark lesions in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) are the fibroblastic foci, in which fibroblasts are thought to be involved as key mediators of matrix deposition. Accumulating evidences indicate that some of the heterogeneous fibroblasts in fibrosis may be derived from bone marrow and in part from epithelial cells through epithelial–mesenchymal transition (EMT). Although comprehensive knowledge of the fibroblast origin should lead to new therapeutic strategy for IPF, it has not fully been established. Our study suggested that endothelial cells may give rise to some population of the lung fibroblast population through an endothelial-mesenchymal transition process comparable to that seen in EMT. The underlying mechanism might be suggested by the findings that combined treatment with activated Ras and TGF β could cause endothelial-mesenchymal transition (Endothelial-MT) in endothelial cells. We also suggested that early regulation of Ras signaling and TGF β signaling might be involved in the inhibition of Endothelial-MT.

はじめに

臓器の線維症は、慢性的・断続的な炎症に伴い線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックスの過剰産生を呈し、臓器不全をもたらす予後不良の病態として歴史的に把握されている。しかしステロイドを含む抗炎症薬の治療効果は認められず、近年線維芽細胞およびその線維化経路自体への関与の解明が焦点となっている(1)。臓器線維症のひとつである特発性間質性肺炎は有効な治療法が確立されていない難治性な呼吸器疾患である。この疾患の特徴的な所見として、著しい線維芽細胞の増殖と遠位側の肺泡領域の閉塞をもたらす細胞外マトリックスの沈着と活動性を示す線維化形成所見である *fibroblast foci* が挙げられる。線維芽細胞は間質での主要な細胞外マトリックス産生細胞とされているが、多くの表現型において多様性を示している。そうした中、肺外起源由来として骨髄由来線維芽細胞の存在が報告され(2)、肺内起源由来としても肺胞上皮由来線維芽細胞の存在も報告された(3)。これらの知見から肺の微小環境化においてさまざまな細胞が線維芽細胞に分化・形質転換する可能性が示唆されている。このように線維芽細胞の起源を再考することは肺線維症の病態解明への理解と肺線維症への将来的な治療法の開発に対して大いに示唆に富むものになると考えられてきている。我々は、血管内皮細胞が付加的な線維芽細胞を誘導し得るかどうかを検討した。また、*Endothelia-MT* 過程における活性化 *Ras* signal と *TGF β* signal の関与を検討した。

方 法

1) 微小血管内皮細胞が線維芽細胞の新たな起源である可能性を検討するために、*Cre-loxP* system を用いた血管内皮細胞由来特異的 *LacZ* 発現マウスを用いてブレオマイシン(BLM)誘導肺線維症モデルを作成した。2) 血管内皮細胞株 MS1 および活性型 *Ras* 導入株 MS1 細胞(SVR)に対する *TGF β* の効果を検討した。3) SVR および *Endothelial-MT* が完成した細胞(*complete Endothelial-MT cells*; *cEMT cells*) に対して *Ras* の *inhibitor* である FTI277 の抑制効果を検討した。

結 果

1) 血管内皮細胞由来特異的 *LacZ* 発現マウスにおける BLM 誘導肺傷害モデル

BLM 投与マウス肺での活動性線維化部位で多数の *X-gal* 陽性細胞の存在が確認され、線維化部位の線維芽細胞の一部が血管内皮細胞由来である可能性が示唆された。BLM 誘導肺線維症モデルで認めた血管内皮由来線維芽細胞の表現型を検討するために、マウス肺から線維芽細胞を樹立した。生食投与マウス肺から樹立した線維芽細胞のなかに 3.1% の *X-gal* 陽性細胞の存在が確認されたが、BLM 投与マウス肺から樹立した線維芽細胞では、16.2% の *X-gal* 陽性細胞の存在が確認された。これら BLM 誘導 *X-gal* 陽性線維芽細胞のうち、85.2% が *ColII* 陽性/ α -*SMA* 陰性線維芽細胞の表現型を、14.8% が *ColII* 陽性/ α -*SMA* 陽性線維芽細胞(筋線維芽細胞)の表現型を示した。

2) 血管内皮細胞株 MS1 および活性型 *Ras* 導入細胞 SVR に対する *TGF β* の効果

血管内皮細胞株 MS1 に対する成長因子 *TGF β* 単独の刺激において血管内皮特異的マーカーの発現は抑制されるが、その刺激除去によりその発現レベルが刺激前のレベルに回復した(*scattering*)。一方、活性型 *Ras*(+) 血管内皮細胞は *TGF β* の刺激により血管内皮特異的マーカーは抑制するが、刺激の除去によっても発現抑制は持続した(*Endothelial-MT*)。活性型 *Ras* の有無にかかわらず *TGF β* の刺激により間葉系細胞特異的表現型の発現は誘導された。

3) *Ras* の活性化シグナルの *Endothelia-MT* への直接的関与の検討

Ras の活性化シグナルの *Endothelia-MT* への直接的な関与を評価するために、*Ras* の特異的 *inhibitor* である FTI277 を用いて、血管内皮細胞特異的表現型の発現を評価した。FTI277 による *Ras* の抑制効果は、*TGF β* により誘導される血管内皮細胞特異的表現型の発現抑制を示したが、*cEMT cells* は FTI277 の投与においても評価したすべての血管内皮細胞特異的表現型の表現型の回復を認めなかった。

考案・結論

骨髄由来線維芽細胞の関与とともに線維化病変における線維芽細胞の多様性について検討する中で (2), 我々は血管内皮細胞特異的 LacZ 発現マウスに対して *in vivo* BLM 誘導肺線維症モデルを作成して血管内皮細胞由来線維芽細胞の同定を行い報告した (4). これらの検討の中で, 線維化病変の形成に EMT を介した線維芽細胞への形質転換が重要な一因になっているという知見を得た. *in vitro* の実験においても Endothelial-MT process に, 活性化 Ras と TGF β の共刺激が重要であることを示した (4). Endothelial-MT の過程において, 活性化 Ras が直接的に関与するかどうかを検討するために, Ras の inhibitor である FTI277 を用いて血管内皮細胞特異的表現型を評価した. Thiery らによる review でも示されているように (5), Ras の直接的な抑制による血管内皮細胞特異的表現型への効果は, おそらく活性化 Ras の下流シグナルにも依存していることが推測された. また, FTI277 による活性化 Ras のシグナル抑制は, TGF β 刺激によって誘導される血管内皮細胞特異的表現型抑制に対しては効果を示さなかった. このことは, 活性化 Ras と TGF β の両方のシグナル制御が Endothelial-MT を介した線維芽細胞の供給制御に重要であることが推測された. 興味深いことに, 形質転換が完成・維持された cEMT cells において, Ras inhibitor は評価したすべての血管特異的表現型の発現回復効果を認めなかった. これらの知見は, 早期の PDGF 刺激の抑制がブレオマイシン誘導肺線維症に有効であった報告を支持するものであると考えられる (6). IPF の病理所見において, fibroblastic foci の中心に認める血管床の減弱とその周囲の血管増殖所見は示唆されている (7, 8). この血管構成の heterogeneity は線維化病変での新生血管への不応性と血管新生抑制によると考えられている (7). 今回我々が得た知見は, 線維化病変の血管床の減弱が endothelial-MT を介した血管内皮細胞の線維芽細胞への形質転換による fibrotic foci での線維芽細胞構成に起因している可能性が示唆された. 肺線維化病変で EMT を誘導する遷延化低酸素所見が存在することを示した我々の知見とともに, 線維化病変には線維化増殖をもたらす Ras 活性誘導増殖因子 PDGF および TGF β の産生が亢進していることが知

られている. これらの微小環境が上記に認められる所見をもたらしている可能性が考えられた.

臓器線維症の線維芽細胞の起源を同定し, その分化誘導の機序を解明することが新たな臓器線維症の治療戦略の重要な要素になることを示していると考えられる.

まとめ

肺線維芽細胞の起源の多様性, 特に Endothelial-MT を介した血管内皮細胞由来線維芽細胞を中心に明らかにした. 肺線維芽細胞の包括的分類およびそれら線維芽細胞の表現型を詳細に解析することは, 肺線維症に認められる多様性を理解する上で大変重要なことであると考えられ, 個々の肺線維症の組織型における線維芽細胞の起源の違いを明らかにすることが可能になれば, それぞれの肺線維症の病態に応じた個別化治療に結びつく可能性を示唆している.

参考文献

- 1) Sheppard, D. 2001. Pulmonary fibrosis: a cellular overreaction or a failure of communication? *J Clin Invest* 107:1501-1502.
- 2) Hashimoto, N., Jin, H., Liu, T., Chensue, S.W., and Phan, S.H. 2004. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 113:243-252.
- 3) Willis, B.C., Liebler, J.M., Luby-Phelps, K., Nicholson, A.G., Crandall, E.D., du Bois, R.M., and Borok, Z. 2005. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 166:1321-1332.
- 4) Hashimoto, N., Phan, S.H., Imaizumi, K., Matsuo, M., Nakashima, H., Kawabe, T., Shimokata, K., and Hasegawa, Y. 2010. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:161-172.
- 5) Thiery, J.P., and Sleeman, J.P. 2006. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:131-142.
- 6) Aono, Y., Nishioka, Y., Inayama, M., Ugai, M.,

- Kishi, J., Uehara, H., Izumi, K., and Sone, S. 2005. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1279-1285.
- 7) Renzoni, E.A., Walsh, D.A., Salmon, M., Wells, A.U., Sestini, P., Nicholson, A.G., Veeraraghavan, S., Bishop, A.E., Romanska, H.M., Pantelidis, P., et al. 2003. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:438-443.
- 8) Ebina, M., Shimizukawa, M., Shibata, N., Kimura, Y., Suzuki, T., Endo, M., Sasano, H., Kondo, T., and Nukiwa, T. 2004. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1203-1208.

IgG4 関連疾患の呼吸器病変

松井祥子¹, 早稲田優子², 山本 洋³, 久保恵嗣³,
源誠二郎⁴, 井上 大⁵, 利波久雄⁶, 梅原久範⁶

富山大学¹, 金沢大学², 信州大学³, 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター⁴,
富山県立中央病院⁵, 金沢医科大学⁶

近年, 免疫グロブリン IgG の一分画である IgG4 が関連する「IgG4 関連疾患」の概念が提唱されている。従来, 自己免疫性膵炎やミクリッツ病などの臨床診断名で報告されていた症例が, 血清 IgG4 の上昇と病変局所における IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤という, 共通の病態をもつことが次第に明らかになった。また唾液腺や膵臓だけではなく, 幅広い臓器に病変を認める全身性疾患であることも判明してきた。呼吸器領域においては, 肺や胸膜, 縦隔内に病変をきたすことが報告されており, 今後は呼吸器病変の蓄積とその解析が必要と考える。

Respiratory Involvement of IgG4-related disease

Shoko Matsui¹, Yuko Waseda², Hiroshi Yamamoto³, Keishi Kubo³,
Seiji Minamoto⁴, Dai Inoue⁵, Hisao Tonami⁶, Hisanori Umehara⁶

¹University of Toyama, ²University of Kanazawa, ³Shinshu University,
⁴Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases,
⁵Toyama Prefectural Central Hospital, ⁶Kanazawa Medical University

The aim of this study is to investigate the clinical characteristics of the patients with IgG4-related respiratory disease. A retrospective study in Toyama, Kanazawa and Sinshu University Hospital was performed. Thirty-five patients (male 25: female 10) were identified. The patients had multiple sclerosing diseases at the diagnosis of respiratory disease. Chest CT presented thickening of broncho-vascular bundle, interlobular thickening, and lymphadenopathy. Mean serum IgG and IgG4 were 3538 mg/dl and 1142mg/dl, respectively. Our study suggests that respiratory involvement in IgG4-related disease is not rare, and show various conditions. A large scale study is required to clarify the feature of IgG4-related respiratory disease.

A. 研究目的

IgG4関連疾患に伴う呼吸器病変は、自己免疫性膵炎に伴う報告、Mikulicz病に伴う報告、外科病理学からの報告、など種々の立場からの報告が散見されている(図1)。本研究では、諸家の報告や自験例などを後ろ向きに検討し、IgG4関連疾患呼吸器病変の概要を描出することを目的とする。

B. 研究方法

金沢大学・富山大学においてIgG4関連疾患を疑われた46症例のうち、1) 病変部位の組織所見にお

自己免疫性膵炎	Interstitial pneumonia bronchiolitis obliterans inflammatory pseudotumor pulmonary nodules hilar lymphadenopathy pleural effusion bronchial stenosis
Mikulicz病	Interstitial pneumonia bronchiolitis
外科病理学	inflammatory pseudotumor mediastinal fibrosis lymphomatoid granulomatous-like lesion
systemic fibrosclerosis	lymphomatoid granulomatous-like lesion Interstitial pneumonia

図1：これまで報告された呼吸器病変

いてIgG4陽性形質細胞/IgG陽性形質細胞>40%を満たす、2) 血清IgG・IgG4が測定されており、血清IgG4>135mgを満たす、3) 画像所見上呼吸器病変があり、感染症・サルコイドーシスなどを除外できる29例の臨床所見・画像所見を後方視的に検討した。また、1)2)3)を満たし、1)の生検臓器が気管支粘膜である信州大学症例6例も、臨床所見の検討に加えた。

C. 結果

計35例の平均年齢62歳、男女比は男性25例、女性10例であり、男性が多かった。呼吸器病変に併発した他臓器病変は、Mikulicz病(涙腺・顎下腺炎)、自己免疫性膵炎、腎炎、下垂体炎、後腹膜線維症などがあり、呼吸器病変症例は、多臓器にわたって病変が生じている傾向にあった¹⁻¹¹⁾。肺病変単独症例は4例であった。血清IgG、IgG4はそれぞれ平均が3493 mg/dL、1381mg/dlであり、各施設ともIgG・IgG4はともに高値を示した(表1)。

画像所見では、結節性陰影、気管支血管壁の肥厚、浸潤影、肺泡隔壁肥厚、肺門縦隔リンパ節腫脹など、多彩な所見を認めた(表2)。またこれらの所見は同一症例内に重複して認められる傾向にあった。

呼吸器症状を主訴として来院した各施設の実例を紹介する。

表1：各施設の症例

	症例数(性別)	平均年齢	呼吸器病変 (病理有N=21)	他臓器病変	IgG (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)
富山	29 (M23:F6)	60	13 (6) (M11:F2)	Mikulicz 4 Mikulicz+AIP 2 Mikulicz+RFP 1 Mikulicz+Hypophysitis 1 AIP+RFP 2 others 1 (Respiratory 2)	3879	1374
金沢	17 (M10:F7)	67	16 (9) (M10:F6)	Mikulicz 7 Mikulicz+Kidney 3 Mikulicz+AIP 1 AIP 2 AIP+Hypophysitis 1 (Respiratory 2)	3261	953
信州	-	59	6 (6) (M4:F2)	Mikulicz+AIP 3 Mikulicz+AIP+RFP 1 Mikulicz+AIP+Hypophysitis 1 Mikulicz+AIP+Prostatitis 1	3343	1817
平均/計		62	35 (M25:F10)		3493	1381

AIP: autoimmune pancreatitis
RFP: retroperitoneal fibrosis

Case1(信州大学症例)

63歳女性. 主訴は, 腹痛, 咳嗽. 腹痛は自己免疫性膵炎と診断されたが, 咳嗽を認め, 胸部Xpにて肺門リンパ節腫大を認めたため, 呼吸器内科を紹介受診. 胸部CTにて気管支狭窄と気管支血管束の肥厚を認め, 気管支鏡所見では血管の怒張を認めた. 血清IgG 2889mg/dl, IgG4 1660mg/dl, 気管支粘膜生検にて, 粘膜下に多数のIgG4陽性細胞の浸潤を認めた(図2).

Case2(金沢大学症例)

65歳男性. 胸部異常陰影(斑状陰影)と遷延する咳嗽を主訴に呼吸器内科を受診. 陰影は健診発見時か

ら受診までの2ヶ月の間に一部消褪したが, 確定診断目的で胸腔鏡下肺生検を施行. 5年前に顎下腺腫瘍の手術歴あり. その際にも肺野異常陰影を指摘されたが, その際は精査をしなかった. 血清IgG 3800mg/dl, IgG4 1800mg/dl. 組織所見では, 杯細胞の増生と, 気管支粘膜下の著明なリンパ球浸潤や好酸球を認め, リンパ濾胞も認められた. 細胞浸潤の多くがIgG4陽性形質細胞であり, IgG4陽性細胞浸潤を伴う気管支喘息と診断された(図3).

Case3(富山大学症例)

71歳女性. 喘息様症状を主訴に呼吸器内科を受診. 前医で気管支喘息としてステロイド吸入と短期ステ

表2: 画像所見の比較

N	Inoue et al. ¹⁾		Fujinaga et al. ²⁾		金沢+富山	
	13		25		29	
nodular	6	46%	18	72%	3	10%
Bronchial thickening	9	69	14	56	17	59
consolidation	-	-	2	8	11	38
Interlobular thickening	8	62	7	28	9	31
GGO*	12	92	-	-	14	48
Pleural lesion	-	-	-	-	1	3
lymphadenopathy	6	46	54/69	78	23	79

* GGO ground glass opacity

1) Inoue et al. Radiology 2009

2) Fujinaga et al. Eur J Radiol 2009

63歳女性: 主訴 腹痛・咳嗽 (信州症例)

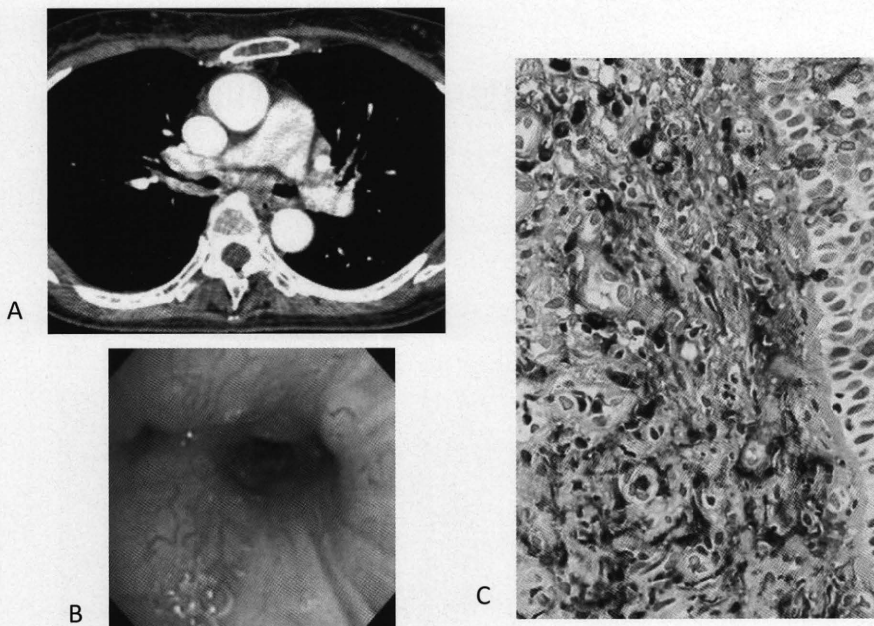


図2A: 胸部CT 右気管支血管束の肥厚と気管支狭窄を認める.

B: 気管支鏡所見 粘膜の浮腫と血管の怒張あり.

C: 気管支粘膜の病理組織所見 気管支粘膜下のIgG4陽性細胞浸潤を認める.

ロイド内服治療を行われたが改善せず、口渇も出現。精査にて両側顎下腺腫大を認め、同部位の生検にてIgG4関連ミクリッツ病と診断された。気管支粘膜生検では、軽度の線維化と少数のIgG4陽性細胞を含む細胞浸潤をみとめ、IgG4関連気管支炎の併発と診断された(図4)。

D. 考 察

IgG4関連疾患は中高年の男性に多い疾患といわれている。既存の症例報告を集計したものを表3に示す²⁾⁻¹⁰⁾。圧倒的に男性に多く、画像所見では、結節影が主体であり、自己免疫性膵炎の合併報告が多

65歳男性 配管業: 主訴 胸部異常陰影、遷延性咳嗽(金沢症例)

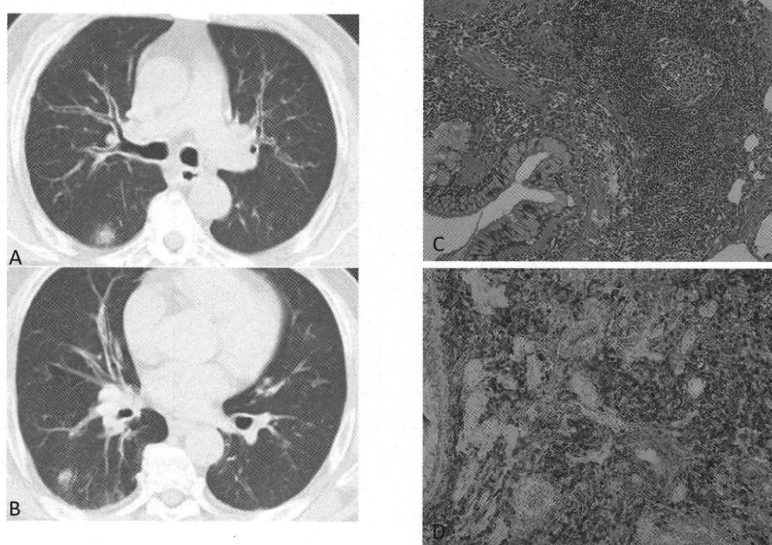


図3 A,B: 胸部CT 気管支血管束の肥厚と複数の斑状陰影を認める
C: 胸腔鏡下肺生検による病理組織所見 杯細胞の増生と気管支粘膜下の著明なリンパ球・好酸球浸潤とリンパ濾胞を認める
D: 多数のIgG4陽性形質細胞浸潤を認める。

71歳女性 主婦:主訴 慢性咳嗽・口渇(富山症例)

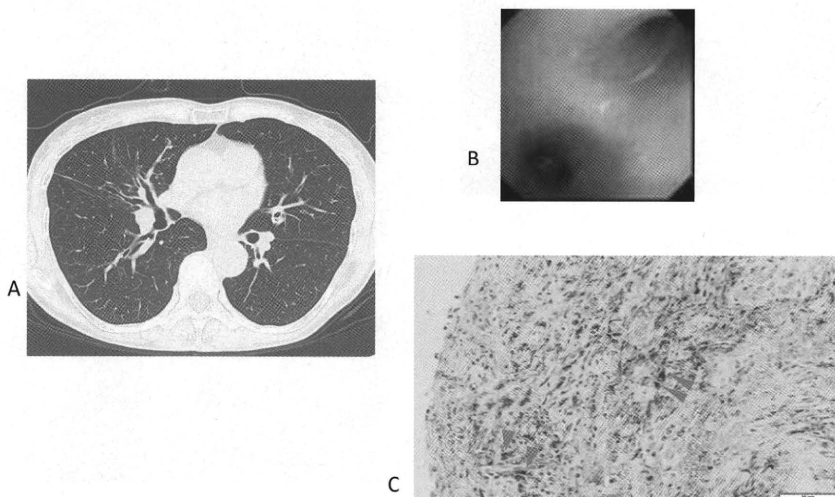


図4 A: 胸部CT 気管支血管束の肥厚あり
B: 気管支鏡所見 粘膜の浮腫を認める
C: 気管支粘膜の病理組織所見 軽度の線維化と少数のIgG4陽性形質細胞を認める

く認められた。しかしこれまでの報告は、自己免疫性膵炎に合併した報告や肺癌などとの鑑別が必要とされた外科病理学の立場からの報告が多かったため、臨床において呼吸器科医が診察するIgG4関連疾患の呼吸器病変とはややプロフィールが異なることが推察される。また呼吸器病変を有する症例は、Mikulicz病、自己免疫性膵炎などの病変以外にも下垂体・後腹膜などに何らかの病変を認める傾向があったが、今後の検討が必要である。

検査所見では、IgG・IgG4ともに高値を示すことが多い。各施設の症例の平均はほぼ同じ値であり、自己免疫性膵炎の診断における基準値(IgG > 1800mg/dl, IgG4 > 135mg/dl)よりはるかに高値であった。病勢の強い症例に呼吸器病変が生じている可能性が考えられる。

画像所見は、結節影、気管支壁の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、浸潤影など、きわめて多彩な報告がされている。Inoue¹¹⁾、Fujinaga¹²⁾らの胸部CTの検討結果を表2に示す。Inoueらは、外科的肺生検により組織を得た症例13例の画像所見の検討を行っており、Fujinagaらは、自己免疫性膵炎症例の画像所見の検討を報告している。両者の画像所見の表現法は若干異なるが、今回の我々の施設(富山大学・金沢大学)での結果と比較すると、結節性陰影、気管支血管束周囲の肥厚、肺胞隔壁の肥厚、肺門・縦隔リンパ節腫大は、IgG4関連疾患の呼吸器病変に共通して認めると合意できる所見と考えられた。またIgG4関連呼吸器疾患では特異的な画像所見に乏しいことから、画像による臨床診断は困難と考えられる。

またこれらの呼吸器病変は、例えば結節＋リンパ節腫大というように、胸郭内の多様な所見が、一症例に混在することが少なくなかった。IgG4関連疾患では、同時に多臓器病変をみる空間的多様性が特徴の一つであるが、IgG4関連呼吸器疾患において

も、同様と考えられた。

2010年現在、IgG4関連疾患はまだ確立された診断基準が無く、厚生労働省の2つの研究班において、検討中である(岡崎班: IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班 代表者 岡崎和一関西医科大学教授, 梅原班: 新規疾患, IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患の確立のための研究班 代表者 梅原久範金沢医科大学教授)。その両班において、同年11月にほぼ合意が得られたIgG4関連疾患の臨床診断基準案(岡崎班・梅原班合同案)の概要を図5に示す。またこの中で解説される呼吸器病変は図6の表記が予定されている。しかし呼吸器病変においては、ZenらがIgG4/IgG陽性細胞 > 30%をIgG4関連肺疾患の診断基準として報告し¹³⁾、Shresthaらも10 cells/HPF以上を基準として

- 1) 臨床的に、単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節や肥厚性病変を認める。
 - 2) 血清学的に高IgG4血症(135mg/dl以上)を認める。
 - 3) 病理学的に以下の2つを認める。
 - ① 組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める
 - ② IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比 > 40%、あるいは > 10/HPF
- 1)+2)+3): 確定診断群(definite)
 1)+3) : 準確診断群(probable)
 1)+2) : 疑診群(possible)

図5: IgG4関連疾患の診断基準案(岡崎班・梅原班合同班会議2010.11)

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺胞隔壁などの間質および胸膜に病変を認める。
 縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴い、肺野の腫瘍影や浸潤影を認めることもある。
 症例によっては喘息様症状を伴う。
 悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病肺、感染症との鑑別が重要である。

図6: IgG4関連疾患の診断基準案における呼吸器病変の解説(岡崎班・梅原班合同班会議2010.11)

表3: 既報告症例の集計

画像主要所見		他の臓器病変	IgG(mg/dl) N=18	IgG4(mg/dl) N=21	病理所見 N=50	病理の G4/G% N=9
結節影	23	Mikulicz	8	3677	851	40
間質影	8	AIP	24			
浸潤影	13	RPF	2			
胸水	2	(respiratory	17)			
混合影	4					
						15.4~85

6例の検討を行い、IgG4陽性細胞が11-30 cells > HPF (IgG4/IgG 10%)が1例、30 cells > HPF (32%-85%)が5例であったと報告している¹⁴⁾。実質臓器量が少ない呼吸器病変では、合同班の診断基準案のIgG4陽性細胞比の検証を含めて、今後は症例の蓄積と検討が必要と考えられる。

なお各臓器特有の病変について、自己免疫性膵炎の場合、2010年に本邦と欧米各国合同のHonolulu Consensus Documentが発表された¹⁵⁾。またIgG4関連Mikulicz病に関しては、2008年の日本シェーグレン症候群学会において、その診断基準が発表されている。呼吸器病変においても、臓器単位で鑑別を要する病変がある場合は、診断を確定するための「診断の手引き」を作成していく必要がある。

E. おわりに

今後は多施設共同で、できるだけ多くのIgG4関連呼吸器病変を蓄積し、呼吸器疾患としての視点から、臨床的・画像的・病理組織的特徴を解析することが、正確な診断と治療に不可欠であり、急務と考えられる。

- 1) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 41: 613-625, 2006
- 2) Taniguchi T, et al.: Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 53:770-771, 2004
- 3) Zen Y, et al.: IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 36:710-717, 2005
- 4) Ando N, et al.: Hilar lymphadenopathy associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 33: 101-102, 2006
- 5) Hirano K, et al.: High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J.* 36: 58-61, 2006
- 6) Yamashita K, et al.: Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis. *Am J Surg Pathol.* 32: 1620-1626, 2008
- 7) Tsushima K, et al. IgG4-associated multifocal systemic fibrosis presenting with fever of unknown origin. *QJM* 100:141-42, 2007
- 8) Masaki Y, et al.: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 68:1310-1315, 2009
- 9) 松井祥子, 他 ミクリッツ病と自己免疫性膵炎を合併し, IgG4形質細胞浸潤を伴った細気管支炎の1例 *日呼吸会誌* 47:139-144, 2009
- 10) Ito M, et al.: Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J.* 33: 680-683, 2009
- 11) Inoue D, et al.: Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 251: 260-270, 2009
- 12) Fujinaga Y, et al.: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol.* 76:228-238, 2010
- 13) Zen Y, et al.: IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 33: 1886-1889, 2009
- 14) Shrestha B, et al.: Distinctive Pulmonary Histopathology with Increased IgG4-positive Plasma Cells in Patients with Autoimmune Pancreatitis: Report of 6 and 12 Cases With Similar Histopathology. *Am J Surg Pathol.* 33: 1450-1462, 2009
- 15) Chari ST, et al.: Histopathologic and Clinical Subtypes of Autoimmune Pancreatitis; The Honolulu Consensus Document. *Pancreas* 39:549-554, 2010

IV. 臨 床 研 究