

# 間質性肺炎患者に合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討

花田 豪郎<sup>1</sup> 宮本 篤<sup>1</sup> 宇留賀公紀<sup>1</sup> 高谷 久史<sup>1</sup> 杉本 栄康<sup>1</sup>  
諸川 納早<sup>1</sup> 黒崎 敦子<sup>2</sup> 藤井 丈士<sup>3</sup> 岸 一馬<sup>1\*</sup>

[背景] 間質性肺炎の治療として副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤が使用されるが、経過中に感染症を合併することがあり予後に影響を及ぼす可能性がある。[目的] 間質性肺炎に合併した肺アスペルギルス症の臨床的特徴を明らかにする。[対象と方法] 2004年1月～2010年3月に当院で診療した間質性肺炎(Interstitial pneumonia: IP)257例のうち、肺アスペルギルス症と診断した26例について、臨床像、胸部CT所見、治療を詳細に検討した。また、肺アスペルギルス症合併群(26例)と非合併群(231例)との生存期間の比較を行い、肺アスペルギルス症発症のリスク因子について検討した。[結果] 男性20例、女性6例で年齢中央値は68.5歳であった。IPの種類は、特発性間質性肺炎15例、膠原病関連IP10例、薬剤性肺障害1例で、CT所見はUIPパターンが18例であった。IPの重症度は、IV度が65.4%(17例)を占めた。肺アスペルギルス症の診断時、ステロイドは22例、免疫抑制剤は20例に投与されていた。観察期間中に17例(65.4%)が死亡したが、11例はIP急性増悪が死因であった。肺アスペルギルス症合併群と非合併群について、 Kaplan-Meier生存曲線を用いて予後の比較を行い、生存期間を推定したところ、合併群は非合併群と比較し、予後不良であった(生存期間中央値:合併群517日、非合併群2,687日)。肺アスペルギルス症発症のリスク因子について、多変量解析を行った結果、米国分類のIP重症例( $P=0.052$ )と免疫抑制剤の投与( $P=0.001$ )が独立したリスク因子であった。[結論] IP合併肺アスペルギルス症は予後不良であり、IPにおける肺アスペルギルス症のリスク因子はIP重症例と免疫抑制剤の投与である。

## Clinical features of chronic pulmonary aspergillosis in patients with interstitial pneumonia

S. Hanada, A. Miyamoto, H. Uruga, H. Takaya, H. Sugimoto, N. Morokawa, A. Kurosaki, T. Fujii, K. Kishi

*Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Department of Diagnostic Radiology, Department of Pathology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan*

Introduction: Patients with interstitial pneumonia (IP) become susceptible to *Aspergillus* infection due to treatment with high cumulative dose of corticosteroids and immunosuppressants, and preexisting pathological changes such as honeycombing and cysts. However, little is known about the clinical manifestations of aspergillosis during the course of IP. We report the clinical features of chronic pulmonary aspergillosis associated with IP. Materials and Methods: Of the 257 patients with IP seen at Toranomon Hospital during the period from January 2004 to March 2010, we studied 26 patients with IP who developed chronic pulmonary aspergillosis. Clinical and radiological findings, methods of diagnosis, treatment, and prognosis were reviewed. Risk factors for developing pulmonary aspergillosis were examined by univariate and multivariate analyses. Results: There were 20 men and 6 women with a median age of 68.5 years. The types of IP were idiopathic interstitial pneumonia in 15 patients, interstitial pneumonia related to collagen vascular disease in 10 patients, and drug-induced interstitial lung disease in one patient. CT showed UIP pattern in 18 patients, and 65.4% of patients had severe IP. At the time of diagnosis of pulmonary aspergillosis, steroids and immunosuppressants were given in 22 and 20 patients, respectively. Seventeen of 26 patients (65.4%) died, 11 of whom died from acute exacerbation of IP. Overall survival was significantly worse in patients with pulmonary aspergillosis and IP than those with IP alone (median survival time: 517 days, 2,687 days). Severe impairment of IP and immunosuppressant therapy were significantly associated with the development of aspergillosis by both univariate and multivariate analyses. Conclusion: The prognosis of patients with pulmonary aspergillosis and IP are poor. Risk factors for developing pulmonary aspergillosis are severe impairment of IP and immunosuppressant therapy.

はじめに

特発性間質性肺炎では治療として副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が使用されるため、経過中に感染症(抗酸菌症, ニューモシスチス肺炎, サイトメガロウイルス感染, 真菌症, 帯状ヘルペスなど)の発症や増悪がみられることがある<sup>1)</sup>.

また, IPでは, 肺の線維化の進行に伴い, 既存の肺構造の改変により形成された嚢胞内にアスペルギルスや抗酸菌が感染・定着することが知られている<sup>1)</sup>.

重症のIP患者は, 感染症を併発することで呼吸不全が進行したり, 感染がIP急性増悪の誘因になり, 予後に重大な影響を及ぼす可能性があるため, その診断と治療に関しては迅速かつ慎重な判断が求められる.

今回我々はIPに合併した肺アスペルギルス症について臨床的検討を行った.

対象と方法

2004年1月～2010年3月に当院で診療したIP 257例のうち, 肺アスペルギルス症と診断した26例(10.1%)について, 臨床像, 胸部CT所見, 治療を詳細に検討した.

また, 肺アスペルギルス症合併群(26例)と非合併群(231例)との生存期間の比較を行い, 肺アスペルギルス症発症のリスク因子について検討した. 生存期間の推定は Kaplan-Meier法を用いて行い, 群間比較にはログランク検定を用いた. リスク因子はロジスティック回帰によりオッズ比を算出して評価した. 統計学的検定は両側で行い, 有意水準は  $P < 0.05$  とした. 統計解析には SAS9.2, R2.9.1, STATA8.1 を用いた.

間質性肺炎の診断は「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」<sup>1)</sup>, 肺アスペルギルス症の診断・治療・効果判定は「深在性真菌症の診断・治療ガイドライ

ン2007」<sup>2)</sup>に準じて行った.

結 果

IP合併肺アスペルギルス症26例の年齢は中央値68.5歳(26-86歳), 性別は男性20例, 女性6例, 喫煙指数(Brinkman index)中央値は600であった. 合併症として, 糖尿病9例(34.6%), 肺癌6例(23.1%)などが認められた(Table 1).

アスペルギルス症診断時に前治療としてステロイドは22例(84.6%), 免疫抑制剤は20例(76.9%)で投与されていた(Table 1).

IPの重症度(日本)はI度3例, II度2例, III度4例に対してIV度は17例(65.4%)を占め, アスペルギルス非合併群と比較し重症の割合が高かった(Table 1).

肺アスペルギルス症は, 喀痰培養・細胞診(13例), 気管支鏡(3例), CTガイド下生検(3例), VATS(1例)で確定診断され, 6例は臨床診断であった. 血清学的検査ではβ-Dグルカン, アスペルギルス抗原, アスペルギルス抗体がそれぞれ38.5%(10/26例),

Table 1 : 患者背景

	アスペルギルス合併群 (n=26)	非合併群 (n=231)
年齢中央値、歳(範囲)	68.5(26-86)	72(30-94)
性別(男性/女性)	20/6	160/71
喫煙指数:B.I.中央値(範囲)	600(0-1280)	600(0-5200)
合併症		
糖尿病	9(34.6%)	44(19.0%)
肺癌	6(23.1%)	68(29.4%)
気管支喘息	2(7.7%)	2(0.9%)
陳旧性肺結核	2(7.7%)	6(2.6%)
血液疾患	1(3.8%)	3(1.3%)
薬剤性肺障害	1(3.8%)	7(3.0%)
COPD	0	14(6.0%)
慢性C型肝炎	0	6(2.6%)
前治療		
ステロイド維持療法	22(84.6%)	132(57.1%)
免疫抑制剤	20(76.9%)	62(26.8%)
cyclosporin A	17	57
tacrolimus	3	2
methotrexate	1	1
無治療	2(7.7%)	80(34.6%)
重症度分類(日本)		
I	3(11.5%)	97(42.0%)
II	2(7.7%)	34(14.7%)
III	4(15.4%)	24(10.4%)
IV	17(65.4%)	76(32.9%)
重症度分類(米国)		
mild	3(11.5%)	90(39.0%)
moderate	3(11.5%)	52(22.5%)
severe	20(77.0%)	89(38.5%)

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

<sup>1)</sup> 呼吸器センター内科

<sup>2)</sup> 放射線診断科

<sup>3)</sup> 病理部

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

12.0%(3/25例), 58.3%(7/12例)に陽性を示した。菌は *Aspergillus fumigatus* が15/21例(71.4%)で検出された。

肺アスペルギルス症の胸部CT所見に関して、病変部位は上肺野に多く(上肺野 65.4%, 下肺野 34.6%), 浸潤影(84.6%), 囊胞壁肥厚(73.1%), 胸膜肥厚(57.7%)が主な画像所見であった(Figure 1)。

抗真菌薬による治療は中央値9.5カ月投与され、80.8%の症例で有効であったが、観察期間中に17例(65.4%)が死亡した。死因はIP急性増悪が11例で、肺アスペルギルス症は1例のみだった(Table 2)。

死亡例(17例)のうち11例(64.7%)はCT上UIPパターンを呈し、16例(94.1%)はステロイドもしくは免疫抑制剤が投与されていた(Table 3)。

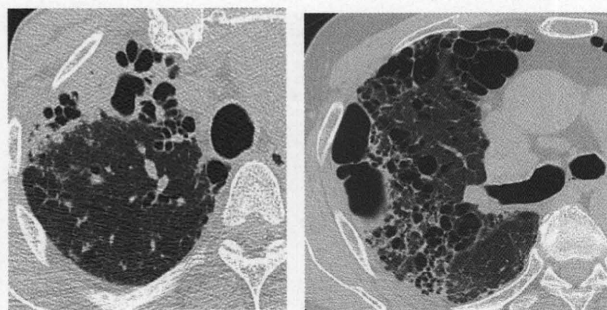


Figure 1 : 肺アスペルギルス症のCT画像

肺アスペルギルス症合併群と非合併群の生存期間中央値はそれぞれ517日, 2,687日, 5年生存率は9.1%, 63.7%で合併群は非合併群と比較して統計学的に有意に予後不良であった(Figure 2)。

肺アスペルギルス症発症のリスク因子について、単変量解析でP値が0.1未満の因子を対象に多変量解析を行った結果、米国分類のIP重症例(P=0.052)と免疫抑制剤の投与(P=0.001)が独立したリスク因子であった(Table 4, 5)。

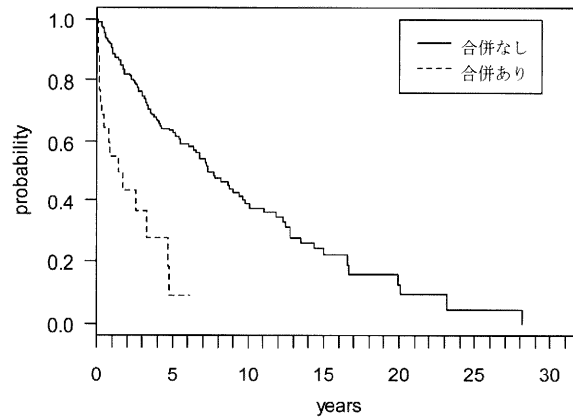
Table 2 : 肺アスペルギルス症の治療と予後

治療薬	micafungin	16
	voriconazole	13
	itraconazole	10
	amphotericin B	3
	liposomal amphotericin B	2
治療期間 中央値(月)		9.5(0-74)
有効性		21/26(80.8%)
予後	軽快	9(34.6%)
	死亡	17(65.4%)
死因	IP 急性増悪	11(64.7%)
	肺炎	2(11.8%)
	肺アスペルギルス症	1(5.9%)
	肺高血圧, 心不全	1(5.9%)
	肺癌	1(5.9%)
	敗血症性ショック	1(5.9%)

Table 3 : 死亡例の概要

FK506 = tacrolimus, CyA = cyclosporin A

年 性 齢 別	BI	臨床 診断	CTパ ターン	IP 重 症 度	合併症	前投与(PSL1 日投 与量/総投与量)	免疫抑制剤	治療 効果	死因
77 M	940	CVD	UIP	II	CREST 症候群、陈旧性肺結核	0	なし	あり	誤嚥性肺炎
41 F	0	CHP	nonUIP	IV	なし	10mg/33000mg	CyA	なし	肺アスペルギルス症
69 F	0	CVD	UIP	IV	シェーグレン症候群、気管支喘息	5mg/29000mg	CyA	あり	肺高血圧、心不全
73 F	30	CVD	UIP	IV	関節リウマチ、糖尿病	0	FK506	あり	急性増悪
75 F	0	IIP	NSIP	IV	糖尿病	20mg/3000mg	CyA	あり	急性増悪
67 F	0	CVD	UIP	IV	関節リウマチ、糖尿病	7.5mg/54000mg	CyA	あり	急性増悪
74 M	1200	IPF	UIP	IV	肺癌(術後肺腫)	30mg/13500mg	CyA	あり	急性増悪
61 F	960	CVD	nonUIP	III	SLE、悪性リンパ腫	30mg/90000mg	CyA	あり	敗血症性ショック
65 M	880	IPF	UIP	IV	糖尿病、COPD	25mg/90000mg	CyA	なし	肺炎
84 M	1000	IPF	UIP	IV	肺癌	25mg/750mg	CyA	あり	急性増悪、気胸
86 M	600	IIP	NSIP	IV	大腸癌、肺癌、COPD	15mg/900mg	CyA	あり	肺癌
71 M	0	IIP	nonUIP	III	糖尿病	10mg/7200mg	CyA	あり	急性増悪
55 M	750	IPF	UIP	IV	糖尿病	30mg/18900mg	CyA	なし	急性増悪
68 M	800	IPF	UIP	IV	COPD	10mg/5400mg	なし	あり	急性増悪
59 M	1280	IPF	UIP	IV	なし	20mg/2400mg	CyA, FK506	あり	急性増悪
42 M	600	IPF	UIP	IV	なし	50mg/32400mg	CyA	なし	急性増悪
53 M	750	IPF	UIP	IV	糖尿病	5mg/9000mg	CyA	なし	急性増悪



	生存期間中央値(日)	5年生存率
アスペルギルス症合併群	517	9.1%
非合併群	2,687	63.7%

Figure 2 : 肺アスペルギルス症合併群と非合併群との生存期間の比較

Table 4 : 肺アスペルギルス症のリスク因子(単変量解析)  
OR=odds ratio, 95%CI=95% confidence interval

Factors	n	no of patients with aspergillus	OR	95% CI	P-value
<b>年齢</b>					
70 歳未満	106	14	—	—	—
70 歳以上	151	12	0.555	0.246—1.254	0.157
<b>性別</b>					
男性	180	20	—	—	—
女性	77	6	0.676	0.260—1.755	0.4213
<b>喫煙指数</b>					
600 未満	125	10	—	—	—
600 以上	132	16	1.586	0.691—3.641	0.2767
<b>糖尿病の合併の有無</b>					
合併なし	204	17	—	—	—
合併あり	53	9	2.25	0.941—5.382	0.0684
<b>IP のパターン</b>					
nonUIP	120	8	—	—	—
UIP	136	18	2.136	0.893—5.108	0.0881
<b>IP 重症度(日本)</b>					
軽症(I+II)	136	5	—	—	—
重症(III+IV)	121	21	5.502	2.005—15.098	0.0009
<b>IP 重症度(米国)</b>					
mild/moderate	148	6	—	—	—
severe	109	20	5.318	2.057—13.752	0.001
<b>PSL 維持量</b>					
投与なし	103	4	—	—	—
20mg/日未満	75	9	3.375	0.998—11.412	0.0504
20mg/日以上	77	13	5.027	1.570—16.100	0.0065
<b>PSL 総投与量</b>					
1000mg 未満	96	6	—	—	—
1000mg 以上	160	20	2.143	0.829—5.541	0.1159
<b>免疫抑制剤の投与</b>					
投与なし	167	6	—	—	—
投与あり	80	20	8.944	3.427—23.343	<0.0001

**Table 5** : 肺アスペルギルス症 のリスク因子(多変量解析)  
OR=odds ratio, 95%CI=95% confidence interval

Factors	n	no of	OR	95% CI	P-value
		patients with aspergillus			
<b>IP 重症度(米国)</b>					
mild/moderate	148	6	—	—	—
severe	109	20	2.817	0.993—7.990	0.052
<b>免疫抑制剤の投与</b>					
投与なし	167	6	—	—	—
投与あり	80	20	6.071	2.165—17.028	0.001

**考 察**

慢性肺アスペルギルス症は、低栄養、糖尿病、悪性腫瘍、アルコール常用者、長期ステロイド治療などの全身性の免疫不全患者<sup>3)</sup>や、肺切除後、放射線治療後、閉塞性肺疾患、じん肺などの局所の免疫機能低下、あるいは陳旧性肺結核、気管支拡張症、肺嚢胞を有する肺線維症など破壊性肺病変を有する患者がハイリスクとなることが報告されている<sup>4)5)</sup>。

特発性間質性肺炎、膠原病関連IPの治療においては、副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制剤を使用する頻度が高く、それらの免疫抑制作用のために、患者は易感染性となる。また、薬剤のもつ抗炎症作用により、感染が成立した後も症状の発現に時間を要すこともあり、診断の遅れから重症IP患者では呼吸不全が進行し、致死的な経過をたどる可能性がある。

IPに合併した肺アスペルギルス症については、まとまった報告例はない。肺アスペルギルス症の基礎疾患としての肺線維症、間質性肺炎の頻度について Kawamuraら<sup>4)</sup>は、61例中1例、萩原ら<sup>6)</sup>は45例中4例と報告している。本研究では、IP患者257例中26例(10.1%)に肺アスペルギルス症の合併を認めた。

患者背景のうち、糖尿病の有無について、小川ら<sup>7)</sup>は慢性肺アスペルギルス症59例の検討で糖尿病の合併は14%であったと報告している。本研究では、アスペルギルス合併例で糖尿病が34.6%と非合併例の19.0%よりも高頻度であった。

高柳ら<sup>8)</sup>は、関節リウマチに合併した肺感染症の検討で、149例中12例で肺アスペルギルス症を合併し、そのうち7例でステロイド維持療法が行われていたと報告している。今回の研究では、合併群の

84.6%がステロイド維持療法を76.9%が免疫抑制剤を投与されており、非合併群(それぞれ57.1%, 26.8%)と比較し高い割合であった。

Stuckら<sup>9)</sup>は、肺疾患を含む各種の疾患において、ステロイド治療患者は、ステロイド治療をしていない患者と比較し有意に感染の頻度が高く、致死的感染の頻度、相対危険度も高いこと、投与量がPSL換算で20mg/dayを超えると感染の頻度が有意に高くなり、総投与量が1,000mgを超えると用量依存的にリスクが増大することを報告している。本研究では、ステロイド維持療法や免疫抑制剤投与例が合併群で高頻度であったが、多変量解析では免疫抑制剤の投与のみが有意なリスク因子であった。

IPのCT所見として、合併群でUIPパターンが18例(69.3%)を占め、蜂巣肺の存在がアスペルギルス感染のリスク因子となる可能性が考えられたが、多変量解析では有意差を認めなかった。

IPの重症例はアスペルギルス合併群で高く、多変量解析でも米国分類の重症例は独立したリスク因子と考えられた。統計学的にP値がわずかに0.05を超えたが、症例数が少ないことが原因と考えられた。

肺アスペルギルス症の診断については、臨床的な疾患概念に基づいた診断基準が定義されている<sup>10)</sup>。本研究では、血清学的所見のうちβ-Dグルカン、アスペルギルス抗原の陽性率はそれぞれ38.5%、12%であったが、アスペルギルス抗体の陽性率は58.3%と比較的高値であった。これまでの報告<sup>6)11)12)</sup>と同様に、抗体検査も重要な診断補助になると考えられ、診断率を上げるためには抗原と抗体の両方を測定することが望ましいと考えられた。また、確定診断である真菌培養の陽性率は30～50%で高くないことが報告されている<sup>6)13)14)</sup>。本研究では喀痰検査の陽

性率は50%であったが、陰性例でも気管支鏡検査、CTガイド下針生検、VATSで診断された症例もあり、可能であれば侵襲的な検査も検討する必要性が示唆された。

肺アスペルギルス症の画像所見について、倉島<sup>15)</sup>は、経時的に肺尖部から肺底部に向かって進展すると報告しており、Denningら<sup>16)</sup>も大部分の症例は上肺野に認められたと報告している。また、Geftter<sup>17)</sup>は肺内の既存空隙の隔壁肥厚から始まり周囲に不均等な浸潤影または一塊の腫瘤状陰影を形成することが多いと報告している。本研究でも同様に病変は上肺野(65.4%)に多く、浸潤影(84.6%)、囊胞壁肥厚(73.1%)、胸膜肥厚(57.7%)が主な所見であった。

慢性壊死性肺アスペルギルス症の治療に関して、ガイドライン<sup>2)</sup>では、第一選択薬としてvoriconazole, micafungin, liposomal amphotericin Bの3剤を挙げており、これまでの報告によると有効率は62～67%<sup>11)18)～21)</sup>程度である。今回の検討では各種抗真菌薬が投与されたが、全体の有効率は80.8%と良好であり、早期診断と治療が重要と考えられた。

一方で、抗真菌薬の高い有効性にもかかわらず、IPにアスペルギルスを合併した症例は予後不良であり、主な死因はIP急性増悪であった。

## 結 論

IP合併肺アスペルギルス症は予後不良であり、IPにおける肺アスペルギルス症のリスク因子はIP重症例(米国分類)と免疫抑制剤の投与である。

## 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会(編). 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京:南光堂, 2004
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編). 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007, 第1版. 東京:協企画, 2007
- 3) Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2001 ; 7 : 25-31
- 4) 下村貞彦, 太田 伸, 小林 光, ほか. 肺アスペルギルス症の発症リスクコントロール因子—入院環境と抗真菌剤選択の重要性—. 医療薬学

2007 ; 33 : 107-113

- 5) Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, et al. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. Intern Med 2000 ; 39 : 209-212
- 6) 萩原 恵里, 関根 朗雅, 佐藤 友英, 他. ポリコナゾールにて治療した慢性壊死性肺アスペルギルス症45例の臨床歴検討. 日呼吸会誌 2008 ; 46 : 864-869
- 7) 小川 賢二, 奥村 欣由, 二改 俊章, 他. 慢性型肺アスペルギルス症の臨床的検討およびエラスターゼ阻害物質の検討. 真菌誌 2006 ; 47 : 171-178
- 8) 高柳 昇, 土屋 裕, 徳永 大道, 他. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. 日呼吸会誌 2007 ; 45 : 465-473
- 9) Stuck AE, Minder CE, Frey FJ, et al. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoids. Rev Infect Dis 1989 ; 11 : 954-963
- 10) Kohno S, Masaoka T, Yamaguti H, et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin(FK463)in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. Scand J Infect Dis 2004 ; 36 : 372-379
- 11) Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. J Infect 2006 ; 52 : e133-137
- 12) Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. Chest 2007 ; 131 : 1435-1441
- 13) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid : a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 2008 ; 177 : 27-34
- 14) 藤内 智, 山崎 泰宏, 松本 博之, 他. 既存肺に続発した肺アスペルギルス症の検討. 日呼吸会誌 2004 ; 42 : 865-870
- 15) 倉島篤行: 非侵襲性肺アスペルギローシスの病態. 日医真菌会誌 1997 ; 38 : 167-174
- 16) Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural

- aspergillosis : case series. Proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : S265-280
- 17) Geftter WB : The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging* 1992 ; 7 : 56-74
- 18) 徳永大道, 高柳 昇, 宮原庸介, 他. 慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)に対するミカファンギンの治療成績. *日呼吸会誌* 2005 ; 43 : 55
- 19) 河野茂, 二木芳人, 網谷良一, 他. 肺アスペルギルス症に対する micafungin の臨床効果. *日治療会誌* 2010 ; 58 : 128-139
- 20) Sambatakou H, Dupont B, Lode H, et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J med* 2006 ; 119 : 527, e17-24
- 21) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for disease caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000 ; 38 : 696-709

# 特発性非特異性間質性肺炎(NSIP)患者の 高分解能CT 所見の長期変化と予後

井上 義一\* 審良 正則 北市 正則  
山本 暁 橋 和延 新井 徹

(目的)NSIPの長期にわたるCT像の経過を評価し,CT所見と予後との関連を調べる。(対象と方法)外科的肺生検で特発性NSIPと診断された50名を対象とした。診断時と最終観察時の高分解能CT所見を検討し予後と比較した。(結果と考察)外科的肺生検で診断された,特発性NSIPでは,coarseness of fibrosisのgradeは悪化するが,間質性陰影の広がりやIPFに比べると有意に変化しなかった。また,NSIPでは蜂巣肺を認めるものの,IPFとは大きさや分布が異なっていた。NSIPとIPFは異なると考えられるものの,画像上UIP類似と考えられた症例は,画像上NSIPと考えられ病理所見と一致する症例に比べて予後は不良であった。

## Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia

Inoue Y, Akira M, Kitaichi M, Yamamoto S, Tachibana K, Arai T

*National Hospital Organization kinki-Chuo Chest Medical center*

The aims were to assess the changes in findings on followup CT scans of patients with non-specific interstitial pneumonia(NSIP) and to know the correlation between the CT findings and prognosis. 50 patients with a histologic diagnosis of NSIP were studied. Correlation between the HRCT findings and survival was studied. We found that ground-glass opacity and consolidation decreased, whereas coarseness of fibrosis and traction bronchiectasis increased on the followup HRCT, but, the overall extent of interstitial abnormal findings had no change or decreased. Patients with HRCT diagnosed compatible with NSIP had better survival than those more compatible UIP or alternative diagnosis. The coarseness of fibrosis alone was associated with prognosis. The HRCT patterns seen in patients with a histopathologic diagnosis of NSIP progress in a variable manner. Overall disease extent may decrease over time in some, while fibrosis may progress in others. The initial HRCT diagnosis may impact survival in this group of patients.

## 【背景と目的】

線維化性NSIPとUIPは臨床病理画像的に類似しており、両者の鑑別が困難な場合もある。

NSIPは治療で完全に軽快する患者がいる一方で、半数程度の患者は病変が残存し、更に気管支拡張症、蜂巣肺を呈する患者もいる<sup>(1)</sup>。Silvaらは、CT像の経過を評価しNSIPの28%(5/18)がUIPに類似した像に移行したと報告<sup>(2)</sup>。本研究ではNSIPの長期にわたるCT像の経過を評価し、CT所見と予後との関連を調べる。尚、本研究は既に紙上にて発表された<sup>(3)</sup>。

## 【対象と方法】

対象は外科的肺生検で特発性NSIPと診断された50名。患者背景を表1に示す。診断時と最終観察時の高分解能CTで、蜂窩肺、Consolidation、嚢胞の有無、全異常影の広がり、スリガラス影、網状影、Consolidation、蜂窩肺の広がり、線維化の粗さスコア、牽引性気管支拡張の程度を評価した。また、初回のCTについて、NSIPに一致した像か、UIPに一致した像か、他疾患と考えられる像かどうか検討し予後と比較した。画像所見は放射線科医二人が独立して読影した。

Coarseness of fibrosisは、Copley SJらの報告に従い、5つのレベル{(1)大血管、(2)大動脈弓、(3)気管分岐部、(4)右下肺静脈起始部、(5)右下肺静脈起始部と左肋骨横隔膜角の最底部の間}で以下のポイントをつけ、その合計得点を計算した(最高15点)。つまり、0点:スリガラス影のみ、1点:細かい網状影、嚢胞なし、2点:細かい嚢胞(径3mm以内)の集合像、3点:粗大な嚢胞(径3mm以上)の集合像<sup>(4)</sup>。Extent of traction bronchiectasisは、Sumikawaらの報告に従い、異常のあるもっとも近位の気管支分岐で以下のスコアで判断した。つまり、0:所見なし、1:6次以降の気管支に認められる、2:5次の気管支まで認められる、3:4次の気管支まで認められる、4:3次の気管支まで認められる、5:2次の気管支まで認められる<sup>(5)</sup>。

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

表1 特発性NSIP(n=50)患者の診断時の背景(文献3から引用, 改変)。

Age, year	56 ± 2.3
Male/female	26 / 24
Smoking, current/ex/never	7/18 / 25
Duration of symptoms, mo, median (range)	2.5 (0-48)
Pathologic pattern, cellular/mixed/fibrotic	6 / 25/ 19
Pulmonary function	
FVC, % predicted	75.8 ± 17.4
DLco, % predicted	57.1 ± 18.6
PaO <sub>2</sub> , mmHg	72.1 ± 11.9

DLco, diffusion capacity of carbon monoxide; ex, exsmoker.

表2 診断時(initial)と最終観察時(last)のHRCT像の比較(文献3から引用, 改変)。

HRCT findings	Initial CT	Last CT	p-value
Overall extent	16.6±11.5	20.9±24.3	0.329
GGO extent	11.4±9.3	12.5±18.7	0.752
Reticulation extent	6.6±7.4	9.8±11.3	0.146
Fibrosis coarseness grade	2.1±2.3	3.9±3.0	0.005**
Traction bronchiectasis score	4.2±4.0	7.1±5.0	0.007**
Honeycombing*	4 (8)	17 (34)	0.003**
Honeycombing extent	0.2±0.6	2.3±5.9	0.031**
Consolidation*	28 (56)	10 (20)	<0.001**
Consolidation extent	2.6±3.5	0.6±1.4	0.002**
Emphysema	1.0±3.3	1.0±3.3	1.000
Cysts*	6 (12)	11 (22)	0.264

\*Data are numbers of patients, with percentages in parentheses.

\*\* p < 0.05

HRCT, high-resolution CT; GGO, ground glass opacity.

## 【結 果】

長期経過で殆どのNSIPではGGOとConsolidationは減少するが、Coarseness of fibrosisは進行し牽引性気管支拡張像や蜂巣杯が認められIPF類似の陰影とも言える像を呈していた。NSIPで認められる蜂巣肺と考えられるのう胞は小さく均一的なものが多かった。

50例の診断時と最終HRCT像の比較では、表2に示すように、coarseness of fibrosisのgrade, traction bronchiectasis score、蜂巣肺とその広がりには有意に悪化し、consolidationとその広がりには有意に低下していた(p<0.05)。陰影全体の広がり(overall extent)は診断時と最終観察時で変化を認めなかった。

図2にoverall extentの変化を個々の症例で示す。78%の症例で間質性陰影のOverall extentは変化しないかあるいは減少していた。

Traction bronchiectasis所見は悪化するものがある一方で可逆性を認める症例も認められた。周辺の含気低下による変化と考えられた。

経過を通じて34%の症例で蜂巣肺が認められたが、9%で局所的、24%はIPFとは異なる分布を示

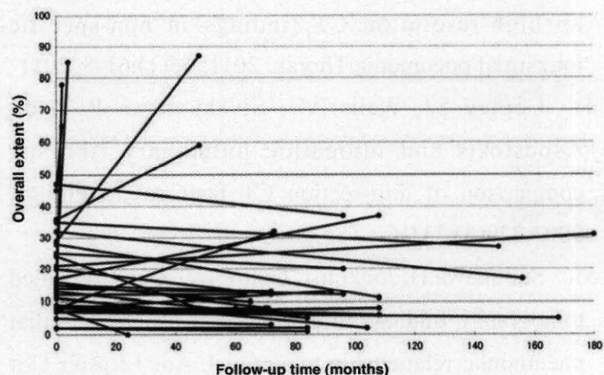


図2 観察期間中のHRCTによる間質性陰影のoverall extentの変化 (文献3から引用, 改変).

表3 Cox proportional hazards regression modelによる生存の単変量解析 (文献3から引用, 改変).

Parameter	HR	95% CI	p-value
Age, year	1.011	0.964 to 1.061	0.654
Male sex	0.737	0.220 to 2.469	0.621
Overall extent	1.041	0.993 to 1.092	0.098
GGO extent	1.038	0.978 to 1.102	0.217
Reticulation extent	1.068	0.997 to 1.144	0.061
Honeycombing extent	2.146	1.148 to 4.013	0.017*
Consolidation extent	1.074	0.943 to 1.223	0.284
Fibrosis coarseness	1.480	1.100 to 1.990	0.010*
Traction bronchiectasis	1.053	0.889 to 1.249	0.548
Baseline FVC, %pred	0.903	0.821 to 0.994	0.038*
Baseline DLco, %pred	0.805	0.530 to 1.223	0.310
Baseline PaO <sub>2</sub>	0.988	0.911 to 1.071	0.766

\* p<0.5  
GGO, ground glass opacity; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide.

した。また、局所的蜂巢肺は経過を通じて安定していた。IPFでは経過を通じて蜂巢肺が増加、悪化するが、NSIPでは認めなかった。虚脱を伴う気管支拡張像は蜂巢肺に類似するがNSIPの蜂巢肺には虚脱を伴う牽引性気管支拡張像が含まれると考えられた。初期CTとその後の経過でLarge cystが認められたが原因は不明であった。

Cox proportional hazards regression modelによる生存の単変量解析では、HRCT所見は予後に関係していた。表3に示すように、蜂巢肺の広がり、fibrosis coarseness, また診断時の%FVCは予後に関連していた (p<0.05)。

今回の対象疾患は外科的肺生検でNSIPであり、特発性NSIPと診断した症例であるが、HRCTでUIP類似と考えられる症例を4例認め、それ以外の疾患を疑った症例は16例認めた (表4)。疑われた他の疾患は、特発性器質化肺炎(n=4)、慢性過敏性肺炎(n=5)、リンパ急性間質性肺炎(n=1)、急性間質性肺炎(n=1)、未分類型(n=5)であった。

表4 HRCT画像所見で、NSIPと考えられた症例(n=30)、UIPと考えられた症例(n=4)、それ以外の疾患を疑った症例(n=16)の特徴 (文献3から引用, 改変).

HRCT findings	Compatible with NSIP (n=30)	Compatible with UIP (n=4)	p-value	Alternative Diagnosis (n=16)	p-value
Overall extent	14.5±7.6	13.0±6.2	0.756	20.8±16.4	0.127
GGO extent	10.1±5.6	8.7±7.2	0.538	14.3±13.8	0.219
Reticulation extent	6.0±5.5	6.7±5.6	0.822	7.6±10.8	0.555
Fibrosis coarseness grade	1.9±1.4	5.0±3.6	0.006**	1.9±2.9	0.981
Traction bronchiectasis score	4.9±4.0	7.7±5.0	0.281	2.2±3.2	0.040**
Honeycombing*	0 (0)	2 (50)	0.011**	2 (13)	0.116
Honeycombing extent	0.0	0.7±1.2	0.004**	0.3±0.86	0.097
Consolidation*	16 (53)	2 (50)	0.652	10 (63)	0.396
Consolidation extent	2.6±3.9	1.7±1.5	0.706	2.8±3.4	0.864
Emphysema	0.7±2.8	5.0±10.0	0.083	1.6±4.4	0.443
Cysts*	1 (3)	1 (25)	0.225	4 (25)	0.026**

\*Data are numbers of patients, with percentages in parentheses.

\*\* p<0.05  
HRCT, high-resolution CT; GGO, ground glass opacity.

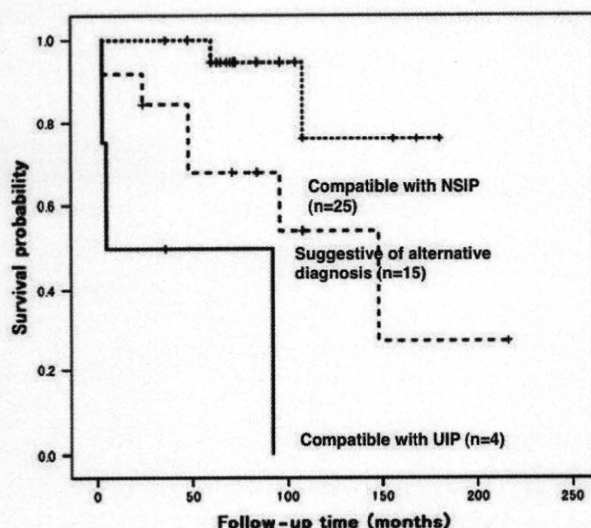


図3 HRCTにてNSIPと考えられる症例、UIPと考えられる症例、それ以外を疑う症例のKaplan-Meier生存曲線 (文献3から引用, 改変).

画像上でUIPを疑う症例は、病理と画像が一致するConcordant NSIPに比べて予後不良であった (図3)。

### 【考察と結論】

外科的肺生検で診断された、特発性NSIPでは、coarseness of fibrosisのgradeは悪化するが、間質性陰影の広がりにはIPFに比べると有意に変化しなかった。また、NSIPでは蜂巢肺を認めるものの、IPFとは大きさや分布が異なっていた。NSIPとIPFは異なると考えられるものの、画像上UIPと考えられた症例は、画像上NSIPと考えられ病理所見と一致する症例に比べて予後は不良であった。

【文 献】

- 1) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, et al. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax*. 2000 ;55(10):854-9.
- 2) Silva CI, Müller NL, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008; 247(1):251-9.
- 3) Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 2011; 66(1):61-5, 2011
- 4) Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology*. 2003;229(3):731-6.
- 5) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433-9.

# V. 基礎研究

# 特発性間質性肺炎の病態における呼気凝縮液中の 増殖因子測定の意義

大林 王司<sup>1</sup> 金 俊行<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>

## 背景と目的

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た急性増悪のリスクを伴う。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(IPF)を対象にして、呼気濃縮液(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。まず気管支喘息患者との対比を主に検討した。次年度、喫煙コントロールを加え検討した。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した。またNSIP症例と過敏性肺炎でEBCの変動は、画像と自覚症状の改善に一致し改善した。EBCは非侵襲的に疾患活動性を反映する可能性がある。本年度はIPF例で胸部画像を6肺葉HRCTで、間質性陰影の肺野における占有率を計算した。各種増殖因子との相関を検討した。HRCT間質性陰影のスコア(%)と各種変数との相関を検討したが、スコアと各種増殖因子に有意な相関はなかった。IPF急性増悪例で、各種治療前後でEBCが臨床症状と同時に著明改善する一例をみたが、NSIP例と異なり画像改善はなかった。EBCは画像より迅速に、病態をモニターする可能性が示唆された。以上、EBC中増殖因子が呼吸機能検査、KL-6値と相関し、NSIP例で画像とEBC値が相関する例も認めた。IPF例ではEBC中増殖因子は画像スコアと有意な相関を示さなかった。IPF急性増悪例に、EBCが病態を反映するものがあった。

---

<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

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

Ohji Ohbayashi<sup>1</sup>, Toshiyuki Kogane<sup>1</sup>, Hikari Koyama<sup>1</sup>,  
Tadashi Kohyama<sup>2</sup>, Yasuhiro Yamauchi<sup>2</sup>, 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 condition 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 13healthy non-smoker subjects,5 healthy smoker subjects,IL-1a, IL-8,EGF,bFGF, HGF, and VEGF were measured in EBC by means of MUSTag method. C;Consolidation, G;GGO(ground glass opacity), R;reticular shadow, H;honeycombing,These findings of IPF were measured byHRCT(%)mean in 6slices of the fixed point.

**Results:** For IPF patients ,basic FGF score was higher than non-smoker. For the interstitial lung disease patients ,both HGF and basic FGF had correlation to KL-6 and LDH score. The stastical significances were observed. In HRCT score and these growth factors,the stastical significances were not. **Conclulsion :** The levels of basic FGF was elevated in EBC patients with interstitial lung disease. These markers may suggest the control of the disease in those of patients with interstitial lung disease. We experienced the one case of NSIP, according to improvement of symptom and VC score, the EBC level of VEGF,HGF and FGF were controlled at same time .In an acute exacerbation case of IPF, these growth factors were decreased with the clinical therapy. But in the case of IPF, there were not the statistical significances between HRCT score and these growth factors.

EBC measurement may be more rapid maker than HRCT score for clinical use.

## 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しう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、呼気濃縮液(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(ピルフェニドン・NAC療法など)に伴う効果の評価に加え、今回は

### 4 : 画像所見とEBC値の相関

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)を用いることで、EBC内の微量なサイトカインを検出可能とした。健常成人における検討にて、EBCの採取量は、時間とともに増加すること。

またEBC採取は、呼吸回数に依存しないことがわかった。

MUSTag法では、健常人では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は健常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。

このよう健常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をMUSTag法を用い測定を行い、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。

高分解CT画像を大動脈弓部、肺門部、肺静脈の高さで、左右の計6断面でC;Consolidation, G;GGO(ground glass opacity), R;reticular shadow, H;honeycombingにつき評価し(%)で評価した。対象はIPF例とした。

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。健常者非喫煙者13例(男12・女1・年齢38.8)、健常喫煙者5例(男5・年齢32.5) IIP16例(男15, 女1, 年齢67.2), IPF14例, other2例。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濃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。健常者、特発性肺疾患、喘息患者らの各群間での有意差がないが、一定の傾向をみた。これは、以下の様な変動パターンで、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であった。気管支喘息症例を対象から除外し、非喫煙コントロールと喫煙コントロールを新たに加え検討した。特発性間質性肺炎の呼気凝縮液を採取し増殖因子や各種サイトカインの測定が可能であった。健常者において喫煙による有意な差は認めなかった。IPF患者では健常者に比べ高い傾向をみた。basicFGFは健常非喫煙者に比べ有意に高かった。測定値と臨床検査値の相関については、IPFではHGF,FGF,とKL-6,LDHとの間にそれぞれ正の相関を認めた。HGF,FGFは%VCと負の相関を認めた。自覚症状などの改善と一致して、EBC測定値が減少するものを認め、治療効果の指標となり得る可能性が高い。本年度はCT画像スコア一値からみた治療反応性や各種増殖因子との相関を報告する。ピルフェニドン自己中断時、IPF例の急性増悪時において、PMXカラム吸着前後のEBC測定値が臨床症状と一致し著明な改善を確認した。しかしIPF急性増悪例ではNSIP症例とは異なりCT画像での改善はなかった。またCTスコアと各種変数との相関を検討したが画像とEBCの有意な相関は認めなかった。EBCは画像所見よりも鋭敏かつ迅速に、臨床状態をモニターする有効性を示唆する。

#### 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予想される。これら合併疾患に対する評価、健常喫煙者のEBCの測定も必要である。

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、呼気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気中水蒸気とともに体外に呼出される。

呼気は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。

従って呼気凝縮液：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” ( $RN=2r V / \mu$ , V: 気流速度, 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、酸化ストレスマーカー、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and 8-isoprostane, ロイコトリエンの報告(谷口正実ら)があり、今後の発展が期待される。

#### 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る。(Eur Respir J. 2005 Sep;26(3):523-48.)

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・ピ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、この診断が可能となるかもしれない。気管支肺胞洗浄液中の各種サイトカインの網羅的検証では、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した。(小島ら, 帝京医学雑誌32巻1号2009年), 治療効果の判定に有用である可能性がある。今後は極細気管支鏡を用いた末梢気道検体とEBCデータとの相関の検討も必要である。また今回はHRCTのスコアと各種変数との相関を検討した。画像とEBCとの間に有意な相関は認めなかった。これは画像病変が軽度な症例でもEBCが上昇するものがあり、画像所見のスコアの高低とEBCに相関は得られなかった。EBCが画像所見より迅速に臨床状

態をモニターする有効性を示唆している。また NSIP に比較し IPF 症例では、治療による画像上の改善が困難であることも一因かもしれない。HRCT 所見が予後の推測に有用との報告があり、画像所見はその時点での治療評価には合致しない可能性がある。

## 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方会(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)・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: レクチゾ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)

特発性間質性肺炎と気管支喘息患者症例の各種増殖因子測定の意義: 平成21年5月28日 第32回日本呼吸器内視鏡学会(東京)

金 俊行, 大林王司, 幸山正, 山内康宏, 小山 ひかり, 滝澤始:

小山 ひかり: 閉塞性肺疾患, 気管支の異常, small airway disease: 日本臨床 呼吸器症候群 I 603-606 2008年

Omalizumabの当院使用例の臨床的検討平成22年11月27日: 金 俊行, 小山ひかり, 大林王司, 山内康宏, 幸山 正, 大田 健, 藤野昇三, 滝澤 始; 日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京)

平成22年12月4日気管支喘息患者における呼気凝集液中成長因子金 俊行, 小山ひかり, 大林王司, 山内康宏, 幸山 正, 長瀬隆英, 大田 健, 滝澤始(会長)

第14回アレルギー・気道上皮細胞研究会 東京

# 肺の急性炎症における syndecan-4 の役割

谷野 功典 王 新涛 二階堂雄文 猪腰 弥生  
斉藤 香恵 仲川奈緒子 佐藤 俊 石井 妙子  
福原 敦朗 石田 卓 棟方 充\*

Syndecan-4 (sdc4) は胞表面に発現しているヘパラン硫酸プロテオグリカンのひとつで、炎症や組織の修復に重要な役割を果たしている。これまで我々は、特発性肺線維症 (IPF) では気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中で健常者と比較して sdc4 濃度が上昇し、上皮細胞とマクロファージに sdc4 の発現が亢進、サルコイドーシスでは BAL 液、血清ともに sdc4 が上昇し、ACE と正の相関を認めることを報告し、これら慢性肺疾患において sdc4 が重要な役割を果たしていることを示したが、sdc4 の肺の急性炎症における役割についてはよく知られていない。そこで、まず C57BL/6 マウスに LPS を気管内投与し、肺組織における sdc4 mRNA の発現を検討。次に、sdc4 欠損マウス (sdc4 KO) における LPS 気管内投与後の肺への好中球の遊走と BAL 液中 chemokine 濃度を野生型マウス (WT) と比較検討し、最後に当科に入院した急性肺炎患者の血清 sdc4 を健常者と比較し、更に臨床パラメーターとの関連を検討した。C57BL/6 マウスへの LPS 気管内投与後、肺組織では投与 2 時間後から sdc4 mRNA の上昇がみられ、sdc4 KO への LPS 気管内投与では BAL 液中好中球数、KC、MIP-2 が WT より高値であった。急性肺炎患者での血清 sdc4 濃度は健常者より高く、急性肺炎患者の血清 sdc4 は肺炎の重症度と負の相関を示し、抗菌薬短期投与群では入院時、健常者より高値で治療経過中上昇したが、抗菌薬短期投与群では、入院時、健常者と差はなく治療経過で変化がみられなかった。以上の結果より、sdc4 が肺の急性炎症において抑制的な作用をもち、血清 sdc4 濃度は急性肺炎の転帰、治療期間の予測因子となることが示唆された。

## Role of Syndecan-4 in Acute Lung Inflammation

Yoshinori Tanino, Xintao Wang, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Suguru Sato, Taeko Ishii, Atsuro Fukuhara, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata.

*Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University*

**Background:** Syndecan-4 (sdc4) is a transmembrane heparan sulfate proteoglycan which is expressed in a variety of cells such as epithelial cells and neutrophils. Heparan sulfate glycosaminoglycan side chains of sdc4 have been reported to bind to several proteins such as growth factors and cytokines suggesting to have various biological roles. It has been previously demonstrated that intraperitoneal injection of LPS induced high mortality with higher plasma IL-1 $\beta$  concentration in sdc4 deficient mice compared to wild type mice. Although these results show sdc4 plays critical roles on systemic inflammation, the role of sdc4 in acute lung inflammation has not been clarified yet. Our goal was to determine if sdc4 plays an important role on acute lung inflammation.

**Methods:** C57BL/6 mice were first injected with LPS intratracheally, and the mRNA expression of sdc4 in lungs was analyzed at 2, 6 and 24 hr. Next, LPS was injected intratracheally into sdc4 deficient mice (sdc4 KO), and the number of neutrophils and the concentrations of chemokines in BAL fluid were compared to wild-type mice (WT) at 3 and 6 hr. At last, the serum concentration of sdc4 in patients with acute pneumonia (AP) was compared to healthy volunteers (HV), and was analyzed the relationship with clinical parameters.

**Results:** Sdc4 mRNA expression was upregulated in the lungs of C57BL/6 mice at 2 and 6 hr after LPS injection. In sdc4 KO, intratracheal injection of LPS induced more neutrophil recruitment into the lungs and higher concentrations of KC and MIP-2 in BAL fluid compared to WT. In patients with AP, serum concentration of sdc4 was significantly higher than HV and had negative correlation with pneumonia severity score. Furthermore, in patients who improved in short term antibiotic therapy, serum concentration of sdc4 was higher than HV and patient who had required long term antibiotic therapy (LT patients) on admission, and gradually increased during therapy in contrast to the stable level in LT patients.

**Conclusion:** Sdc4 has the inhibitory property in acute lung inflammation, and the serum concentration of sdc4 may be a useful biomarker for acute pneumonia.

## はじめに

細胞表面に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) である syndecan には4つの isoform が存在し、それぞれ、syndecan-1 は上皮細胞、syndecan-2 は血管内皮細胞と線維芽細胞、syndecan-3 は神経細胞、syndecan-4 (sdc4) は多種類の細胞に発現することが知られている。Syndecan は、matrix metalloproteinase (MMP)-7, -9 や ADAM17 などによって細胞表面から切断され<sup>1-3)</sup>、細胞表面型のみではなく可溶型 (soluble form) でも存在し<sup>4)</sup>、細胞表面型・可溶型両方の HS 側鎖は種々の cytokine, chemokine, growth factor と結合することによって、その生物学的な活性を調節していると考えられている<sup>5-7)</sup>。

我々はこれまでに、HS などプロテオグリカンの側鎖であるグリコサミノグリカン (GAG) に対する結合性の弱い mutant IL-8 をマウスに気管内に投与し、wild-type IL-8 より多くの好中球を肺へ遊走させ、より早く血中に出現することを示し、GAG と chemokine の結合が肺への好中球遊走に重要な役割を果たしていることを明らかにした<sup>8)</sup>。

Sdc4 に関しては、これまで sdc4 欠損マウス (sdc4 KO) が、LPS による敗血症<sup>9)</sup>、 $\kappa$ -Carrageenan による腎障害<sup>10)</sup>、TGF- $\beta$  による腎硬化症<sup>11)</sup>、osteopontin による肝障害<sup>12)</sup> や bleomycin による肺障害・線維症<sup>13)</sup> に感受性が高いことが報告され、炎症や修復に重要な役割を果たしていることが示唆されている。これまでの我々の検討では、特発性肺線維症 (IPF) では気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中で健常者と比較して sdc4 濃度が上昇し、上皮細胞とマクロファージに syndecan-4 の発現が亢進、サルコイドーシスでは BAL 液、血清ともに sdc4 が上昇し、ACE と正の相関を認めることが明らかになり、これら慢性肺疾患において sdc4 が重要な役割を果たしていることが示唆された。そこで、今回我々は sdc4 が肺の急性炎症にどのように関与しているかの検討を行った。

## 方 法

まず、C57BL/6J マウスに LPS (*E. coli* 0111:B4, 1

mg/kg) または PBS を気管内投与し、投与2, 6, 24 時間後のマウス肺での syndecan などヘパラン硫酸プロテオグリカンの mRNA 発現を定量的 real-time PCR (qPCR) にて比較検討。次に、Sdc4 KO を使用し、LPS を気管内投与投与3, 6 時間後の BAL 液中好中球数、3, 6 時間後の KC, MIP-2 濃度を野生型マウス (WT) と比較検討した。最後に、当科に入院した急性細菌性肺炎患者の入院時血清 sdc4 濃度を健常者と比較し、急性肺炎患者における血清 sdc4 濃度と入院時の臨床パラメーターとの関連を検討 (Table)。更に、急性肺炎患者の血清 sdc4 濃度を入院時 (day 0)、1, 2 週間後 (day 7, 14) と経過を追い、予後との関連も検討した。

## 結 果

C57BL/6 マウスの肺組織では、LPS 気管内投与2 時間後から sdc4 mRNA の著明な増加が認められたが、syndecan-1, -2, perlecan といったその他の HSPG には変化がみられず、sdc4 が LPS 気管内投与後にマウス肺で上昇する唯一の HSPG であった (Figure 1)。また、Sdc4 KO への LPS 気管内投与3, 6 時間後の BAL 液中好中球数と KC, MIP-2 濃度は WT と比較して高値を示した (Figure 2)。急性肺炎患者 (n = 19) の検討では、血清 sdc4 は健常者 (n = 11) と比較して有意に高値であり ( $15.1 \pm 0.8$  vs  $24.0 \pm 1.9$  ng/ml,  $p < 0.05$ )、末梢血白血球数、CRP との関連はみられなかったが、肺炎の重症度 (A-DROP) と負の相関関係がみられ ( $p < 0.05$ ,  $r^2 = 0.153$ )、興味深いことに軽症肺炎患者 (A-DROP 0, 1) では健常者より高値を示したが、重症肺炎患者 (A-DROP 2-5) では健常者と差はみられなかった (Figure 3)。更に、急性肺炎患者の治療後の経過では抗菌剤投与を短期間 (14 日以内) に終了できた軽症患者では健常者と比較して入院時の血清 sdc4 が高値であったのに対し、抗菌剤の投与が長期間 (14 日以上) 必要であった患者では健常者と差がみられず (data not shown)、治療の経過中では、軽症患者の血清 sdc4 が徐々に増加していく (Figure 4) のに対し、重症患者では変化がみられなかった。

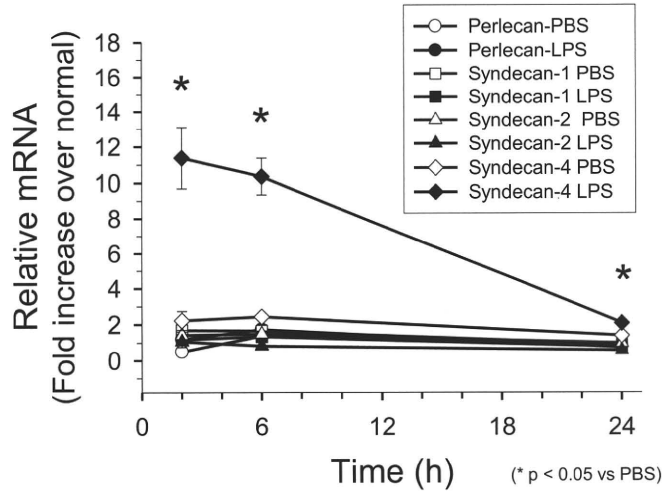


Figure 1. Expression of Heparan Sulfate Proteoglycans in Mouse Lungs after Intratracheal LPS Instillation

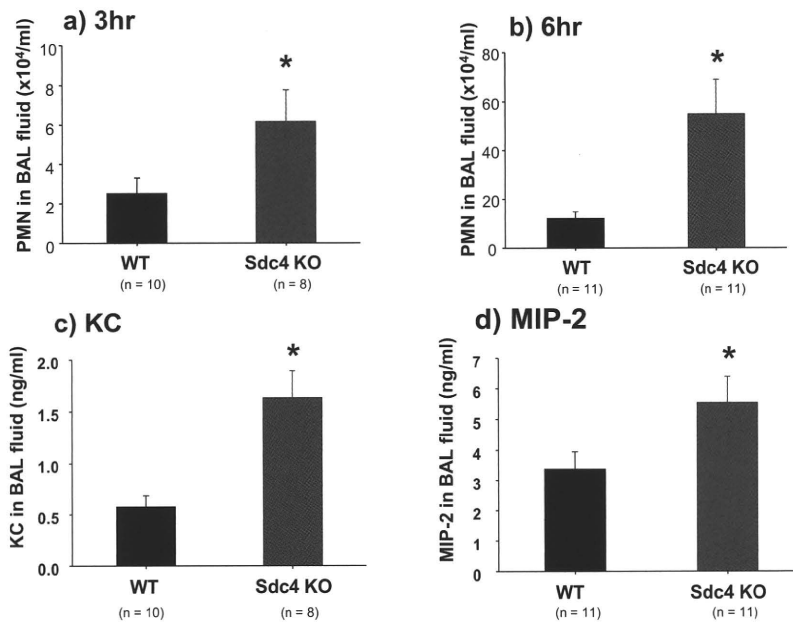


Figure 2. Total Neutrophil (PMN) Count (a, b) and Concentrations of KC (c) and MIP-2 (d) in BAL Fluid. \*p < 0.05 vs WT

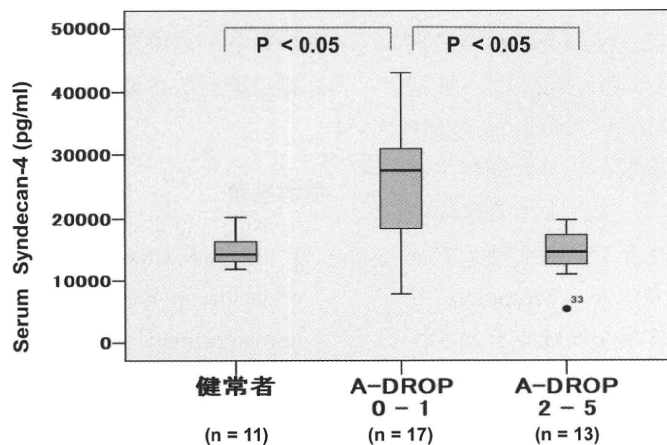


Figure 3. Relationship between Serum Syndecan-4 and Severity of Acute Pneumonia