

Table 6 IPF 評価項目と身体活動量との関係-多変量回帰分析-

	KL-6		6MWT歩行距離		6MWT中の最大心拍数	
	partial regression coefficient	p-value	partial regression coefficient	p-value	partial regression coefficient	p-value
運動消費カロリー	-0.114	0.007	0.534	0.034	-2.594	0.010
歩数	-3.565	0.011	7.579	0.033	-2.213	0.014
距離	0.001	0.008	-0.001	0.027	-0.001	0.012
1-3METs 低強度	-0.133	0.014	0.567	0.077	-2.239	0.091
4-6METs 中強度	0.001	0.238	0.300	0.218	-1.882	0.054
7-9METs 高強度	0.001	0.611	0.001	0.249	0.001	0.650

(Adjusted by age and BMI)

考 察

近年、日常生活における身体活動量の測定が COPD で注目されている。2005 年に Pitta らは歩数計を用いて COPD 患者の 1 日の平均歩数が健常人と比較して低下していることを報告した⁴⁾。その後、加速度計付き歩数計による身体活動量測定が呼吸器疾患でも注目され、本邦ではライフコーダ GS、アクティマーカー、海外では Actigraph、Sensewear などが主に用いられて、COPD 患者を対象に多くの報告がされている。その中で COPD における身体活動量は予後予測因子になりえると報告され²⁾、臨床評価項目として注目されている。GOLD2011 では、非薬物療法の一つに身体活動量が記載されている⁵⁾。

間質性肺炎と COPD とは、換気力学的異常、呼吸仕事量の増加、ガス交換障害などの呼吸生理学的な機能異常を有する共通点を持つ。しかし、COPD とは異なり間質性肺炎における身体活動量はほとんど報告されていない。今回著者らは、加速度計付き歩数計のライフコーダ GS を用いて、外来通院している状態の安定した IPF27 症例の身体活動量を測定し、IPF 臨床評価項目との比較検討を行った。

間質性肺炎の原因、病態、治療内容は COPD よりも多様性に富むため、ばらつきを少しでも減らすために、今回の検討では、疾患対象を間質性肺炎の中の IPF のみに限り、また在宅酸素療法を行っている患者は、体動時の酸素流量が身体活動量に影響を及ぼすと考え、さらにステロイド薬、免疫抑制薬を使

用中の患者は、薬剤性ミオパチーによる運動機能低下が予想され、ともに対象から外した。

今回検討した結果、KL-6、6MWT 歩行距離、6MWT 中の最大心拍数が、身体活動量との間に強い相関関係を認めた。間質性肺炎における身体活動量を検討した報告はなく、これらのデータは著者らが日常臨床で行っている IPF の臨床評価項目と身体活動量を比較するうえで貴重であると考えられた。

IPF における KL-6 のバイオマーカーとしての役割について、安定した IPF 患者で血清 KL-6 の高値が、死亡のリスクと相関すると報告されている⁶⁻⁸⁾。今回の検討では、KL-6 が身体活動量との間に最も強い相関関係を認めたが、運動強度に関しては、中～高強度の身体活動量との間には有意な相関関係が見られなかった。COPD では旧 GOLD 分類の病期 I であっても健常人より身体活動量が低下していると報告されている¹⁴⁾。今回健常人との比較を行っていないが、IPF 患者でも病初期から身体活動量が低下していると予想され、そのため中～高強度の身体活動量は全例で低下していて有意な相関関係が見られなかった可能性が考えられた。

IPF における 6MWT について、Hallstrand らは、歩行距離の短縮と SpO₂ 低下が、死亡リスクを高めると報告している⁹⁾。今回の検討では、SpO₂ と身体活動量との相関関係は非常に弱かった。症例全体の特徴として、%FVC が基準範囲内、%DLco が軽度の低下、在宅酸素療法を導入していないなど、重症例が含まれていないことが関係している可能性があるものと思われる。

また 6MWT における心拍数については、Swigris らが、IPF において 6MWT 後に心拍数の回復が遅い症例は、予後が悪く、肺高血圧も合併しやすいと報告している¹⁰⁻¹¹⁾。今回心拍数の回復は検討していないが、最大心拍数が身体活動量と相関関係を認めたことについて、右心カテーテル検査や心臓超音波検査を行っておらず、血液中 BNP の平均値は正常上限であったが、軽度ながらも右心負荷があり、体動時の心拍数に影響を及ぼした可能性もあるものと考えられる。

COPD における身体活動量は予後予測因子となりえると報告されている²⁾。IPF における身体活動量はまだ報告がないが、これまでに IPF における KL-6 と 6MWT 歩行距離が予後と関係していると報告さ

れていること、今回の検討でもKL-6と6MWTの歩行距離が身体活動量と有意な相関関係を認めたことから、IPFにおいて身体活動量も予後予測因子となりえる可能性もあると考えられ、今後さらなる検討が必要である。

IPF患者に呼吸リハビリテーションを導入することで、呼吸困難^{12,13}や健康関連QOL^{12,14}、6MWT歩行距離^{13,14}が改善したと報告されている。6MWT歩行距離と身体活動量とが強い相関関係を示したことから、呼吸リハビリテーションを行うことで身体活動量を増加させる可能性があり、さらに在宅で患者が自己管理して行う呼吸リハビリテーションの内容は、身体活動量の増加を意識した工夫が必要であると考えられる。

結 論

KL-6、6MWT歩行距離、6MWT中の最大HRは、身体活動量との間に最も強い相関を認め、IPF患者を多面的に評価する上で重要な指標である可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 262-72.
- 2) Waschki B, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331-42.
- 3) 中山雅之, 坂東政司, 関根利江, 菊池貴明, 伊東絃一, 杉山幸比古. COPDにおける身体活動量と栄養状態・肺機能・6分間歩行試験との比較に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総括研究報告書. 2012; 167-170.
- 4) Pitta F, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:972-7.
- 5) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011): Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). www.goldcopd.org. Last accessed 15 Jul 2012
- 6) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989 Jul;96(1):68-73.
- 7) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2006; 11: 164-8.
- 8) Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med*. 2006; 260: 429-34.
- 9) Hallstrand TS et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005; 25: 96-103.
- 10) Swigris JJ, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009; 136: 841-8.
- 11) Swigris JJ, et al. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011; 16: 439-45.
- 12) Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Sep;57 Suppl 4:139-48.
- 13) Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(3):196-205.
- 14) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008 May;13(3):394-9.

Smoking-related interstitial fibrosis類似の所見を呈した 気腫合併肺線維症の1例

永田 忍彦¹ 若松謙太郎² 渡辺憲太朗^{3*}

気腫を伴う線維化病変には線維化がびまん性に見られるものと限局性のものがあり、前者にはcombined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE)と言う病名が臨床家より提唱されており、後者はairspace enlargement with fibrosis, smoking-related interstitial fibrosis(SRIF)等の名称が病理学者より提唱されている。CPFEに見られる線維化病変についてはUIPが最も多いと言われているが、生検された例は少なく、詳細は不明である。我々はCT所見よりCPFEと考えられる症例で下葉の線維化病変部を生検し、興味ある所見を認めたので、その症例を提示し、CPFEの線維化病変に関して考察した。症例は62歳、男性、4、5年前より徐々に増悪する労作時呼吸困難と咳を認める。喫煙は20歳より40本/日、SpO₂ 97%、両側下背部にfine crackleを聴取、KL-6 865U/ml、SP-D 176ng/ml、%VC 113.0%、FEV_{1.0%} 74.0%。CTでは上肺野に気腫性変化、下肺野に間質性陰影を認める。左S2、S8より胸腔鏡下生検施行。S8では病変は主として胸膜下に認められ、その部分の肺泡隔壁は硝子化した好酸性膠原線維による肥厚を示すと共に、肺泡隔壁の断裂による気腔の拡大を認めた。この線維性病変と連続する形で、一部の呼吸細気管支と周囲の肺泡にも同様の変化を認めた。蜂巣肺や癒痕による肺構造の改変や線維芽細胞巣は見られなかった。リンパ球の小集簇が散在性に見られたが、線維性に肥厚した肺泡隔壁には炎症細胞浸潤は見られなかった。以上の所見はSRIFに酷似していると思われるが、SRIFは線維化による有意な臨床所見や症状がない、喫煙者の肺癌切除肺の検討から得られた知見であり、臨床的に症状を認める本例をSRIFと診断するには問題があると思われる。同様の病理所見を呈し、咳、呼吸苦を伴う症例に対してRB-associated interstitial lung disease with fibrosis という病名がYousemにより提唱されており、本例はこれに最も近いと考えられる。

¹ 福岡大学筑紫病院呼吸器内科

² 国立病院機構大牟田病院呼吸器内科

³ 福岡大学医学部呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

はじめに

気腫と線維化を合併する症例があることは以前から指摘されていた¹⁻³が、2005年にCottinらがCTにて上肺野に気腫性変化、下肺野に線維化を認める61例をまとめてcombined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE)として報告⁴してから、注目されるようになった。本疾患の発生機序は明らかにはなっていないが、喫煙との関連が強く示唆されている。一方、喫煙者の肺癌切除肺における病理学的検討から、従来報告されている特発性間質性肺炎の線維化病変とは異なる、喫煙に関連した線維化病変が見られる事が認識されるようになってきている⁵⁻⁸。

我々はCPFEと考えられる症例の外科的肺生検を行い、興味ある所見を認めたので、報告する。

症 例

62歳、男性

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難

現病歴：4、5年前より階段を登る際の息切れを自覚、次第に増悪。2、3年前より冬期に咳が出るようになった。検診で胸部X線写真は毎年撮っていたが、3年前より異常を指摘されていた。平成19年12月人間ドックにて胸部異常陰影を指摘され、精査のため平成20年1月7日入院。

既往歴：なし

生活歴：喫煙 40本/日、20歳～、飲酒 ビール 350ml/日、ペット飼育なし

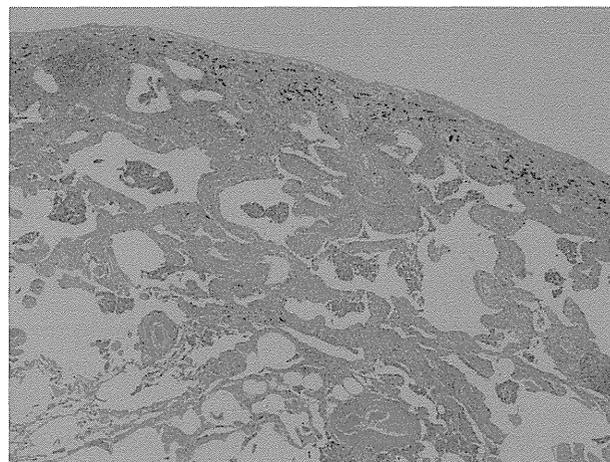
職業歴：縫製(30年間)

家族歴：叔父 肺線維症

入院時現症：身長 162cm、体重 91.1kg、体温 36.3度、脈拍 71/分、血圧 149/94、SpO₂ 97%、心音 異常なし、呼吸音 両下背部でfine crackle、腹部 異常所見

なし、神経学的所見 異常なし、皮膚・関節 異常所見なし

入院時検査所見：WBC 11400/ μ l(neut 70.5%, eos 1.6%, bas 0.5%, mon 4.9%, lym 22.5%), RBC 501x10⁴/ μ l, Hb 16.2g/dl, Plt 27.9x10⁴/ μ l (生化学) T.P 7.2g/dl, Alb 4.2g/dl, T.Bil 0.5g/dl, AST 27IU/l, ALT 14IU/l, γ GTP 48IU/l, LDH 274IU/l, BUN 9mg/dl, Cr 0.68mg/dl, Na 142mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 107 mEq/l, CRP 0.63mg/dl, RAPA (-),



ANA x40, KL-6 865IU/ml, SP-D 176ng/ml, SP-A 264ng/ml (肺機能検査)%VC 106.2%, FEV_{1.0%} 78.8%, %DL_{co} 78.1%, %DL_{co}/V_A 79.5% (血液ガス)pH 7.433, PO₂ 90.4torr, PCO₂ 40.6torr

胸部X線写真：両側上肺野透過性亢進，下肺野網状陰影を認める。

胸部CT：両側上肺野paraseptal emphysema，下肺野胸膜下領域に網状，すりガラス状陰影を認める。

入院後経過：CTにて蜂巢肺所見を認めないため、肺線維症の診断目的にて、平成20年1月16日左S2, S8より胸腔鏡下肺生検を施行した。CTにて線維化所見を認めたS8から採取した標本では、病変は主として胸膜下に認められ、その部分の肺胞隔壁は硝子化した好酸性膠原線維による肥厚を示すと共に、肺胞隔壁の断裂による気腔の拡大を認めた。この線維性病変と連続する形で、一部の呼吸細気管支と周囲の肺胞にも同様の変化を認めた(図)。蜂巢肺や瘢痕による肺構造の改変所見、線維芽細胞巣は見られなかった。リンパ球の小集簇が散在性に見られたが、線維性に肥厚した肺胞隔壁には炎症細胞浸潤は見られなかった。

肺機能低下も軽度であることから、禁煙のみにて経過観察の方針とし、退院となった。退院2年後の時点では胸部X線写真、肺機能の悪化を認めていない。

考 察

2005年CottinらはCTにて上肺野に気腫性変化、下肺野に線維化を伴うびまん性肺実質病変を認める61症例をまとめてCPFEとして報告し、肺高血圧の

合併が約半数の患者に認められ、予後不良因子となることを報告した⁴。下肺野の線維化病変の性状に関して、CT所見より約半数がIPF、約1/3がNSIPであったと記載されているが、肺生検が行われたのは8例のみ(UIP 5例, DIP, OP, unclassifiable各1例)であり、線維化病変の性状に関しては未解決な点も多い。

一方、喫煙者の肺癌切除肺における病理学的検討から、従来報告されている特発性間質性肺炎の線維化病変とは異なる、喫煙に関連した線維化病変が見られる事が認識されるようになり、報告者により airspace enlargement with fibrosis(AEF)⁵, smoking-related interstitial fibrosis(SRIF)⁶, RB-associated interstitial lung disease with fibrosis(RB-ILDF)⁷等の名称が提唱されている。これらはほぼ同様な病変を見ている可能性があるが、その異同については今後の研究が必要と思われる。重要な点は、これらが線維化によると考えられる有意な臨床所見や症状がない、喫煙者の肺癌切除肺の検討から得られた知見である点であり、予後に関しては線維化病変の進行は見られないと報告されている。

今回我々の経験した症例は、CT所見からCPFEに含まれるものと考えられる。下肺野の線維化病変部分の病理所見は上述の如くであるが、線維化の時相は同じであり、UIPパターンとは異なる。線維化の時相が同じであるという点からはNSIPとの鑑別が問題になるが、KatzensteinがSRIFを提唱した論文で指摘している⁶ように、線維化病変の分布が主として胸膜下領域に限局しており、NSIPに見られるようなびまん性の病変分布ではない点、線維化病変部に気腫性変化が見られる点、線維性肥厚を示す肺胞隔壁には炎症細胞浸潤がほとんど見られない点でNSIPとは異なると考えられた。現在提唱されている特発性間質性肺炎の分類に当てはめるとすれば、unclassifiable IPとせざるを得ないと思われるが、病理所見からはSRIFに酷似していた。上述の如く、SRIFは線維化によると考えられる有意な臨床所見や症状がない、喫煙者の肺癌切除肺の検討から得られた知見であり、直ちに本例の線維化病変をSRIFと診断するには問題があると思われる。

Yousemは当初NSIPと診断された標本を見直し、その中の9例にNSIPとは明らかに異なる病理学的所見を認め、RB-ILDFという名称を提唱している⁷

が、Yousemの論文に見られる病理所見は上記SRIFとほぼ同様と考えられる⁶。RB-ILDF 9例中4例に画像上気腫の所見がみられたと記載があり、本症例はこの4例に最も類似しているのではないかと思われるが、Yousemの論文には画像所見の詳細な記述はなく、論文で検討された症例がCPFEと合致するものか否かは不明である。

CPFEは臨床より提唱された名称であり、一方AEF, SRIF, RB-ILD with fibrosisは病理学者により提唱された名称である。さらにAEF, SRIFは喫煙者の肺癌切除肺の観察より導き出されたものであり、RB-ILDFはNSIPとの鑑別という視点から導き出されたものというように、それぞれ異なる背景から出てきた名称であるが、いずれも喫煙者の肺病変を見ているという点では共通していると考えられる。

CPFEの線維化病変の性状に関しては未解決な点が残されているが、CPFEの予後にも密接に関係する問題であり、今後症例を集積し検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990; 84: 365-369.
- 2) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 1993; 60: 354-358.
- 3) Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997; 52: 998-1002.
- 4) Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
- 5) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53: 707-714.

- 6) Katzenstien ALA, Mukhopadhyay S, Zanardi C, et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common findings in lobectomy specimens. Hum Pathol 2010; 41: 316-325.
- 7) Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated

interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. Mod Pathol 2006; 19: 1474-1479.

- 8) Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with emphysema. Histopathology 2011; 58: 517-524.

Xenon 吸入法による Dual Energy 肺換気 CT を用いた 気腫合併肺線維症の臨床画像的検討

杉野 圭史¹ 小林 正周² 後町 杏子¹ 石田 文昭¹ 菊池 直¹
廣田 直¹ 佐藤 敬太¹ 佐野 剛¹ 磯部 和順¹ 坂本 晋¹
高井雄二郎¹ 白神 信之² 本間 栄^{1*}

【目的】非放射性 Xenon (Xe) 吸入による Dual Energy 肺換気 CT (DECT) を用いて、気腫合併肺線維症 (CPFE) の気腫部および線維化部の分布・局在を解析し、呼吸機能との相関性を明らかにする。

【対象および方法】気腫型 COPD (COPD alone) 30 例、気腫非合併慢性線維化型間質性肺炎 (IP alone) 25 例、CPFE 25 例、健常者 5 例を対象に、被験者に 35% Xe ガスを最大努力吸気で 1 回吸入させ、管電圧 140kVp と 80kVp の DECT で吸気、呼気時の肺内の Xe ガス 3D 画像、造影剤使用による灌流血液量画像を作成し、視覚的、定量的に評価した。さらに %LAA を定量的に評価した。また呼吸機能との関連性も検討した。

【結果】Xe 分布は、COPD alone で巣状、広範囲な欠損を示し、IP alone で一部不均一な欠損を認めたが、Xe 分布は比較的保たれていた。また、所々強い線維化を呈していた。一方、CPFE では、気腫部の欠損が明らかとなり、両側上葉優位に欠損を認めるが、下葉は比較的保たれ、線維化が混在する病型と、両肺の Xe 分布が全体的に低下するものの、気腫部とは異なり大きな欠損とはならず、まだらな Xe 分布を呈する病型に分類することができた。この Xe 分布率は、COPD alone/IP alone/CPFE = $51.7 \pm 20.6\%$ / $82.2 \pm 14.7\%$ / $72.2 \pm 15.1\%$ で、COPD alone は IP alone、CPFE に比べて有意に高値であった ($P < 0.0001$, $P = 0.0003$)。換気・血流の関係においては、CPFE における気腫部は、換気・血流欠損の一致を認め、線維化部は、換気・血流は比較的保たれていた。また、Xe 分布率と閉塞性換気障害を示す各種パラメーターとの間で、有意な相関関係を認めた。

【結語】DECT は、CPFE における気腫部と線維化部の鑑別を可能とし、Xe 分布率は閉塞性換気障害と強く相関した。

索引用語：

気腫合併肺線維症、間質性肺炎、COPD、Xenon、Dual Energy CT

Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Interstitial pneumonia, Chronic obstructive pulmonary disease, Xenon, Dual Energy computed tomography

¹ 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

² 同 放射線科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

緒 言

肺気腫と肺線維症の合併は、以前より日常臨床においてしばしば経験されており、本邦では1991年のびまん性肺疾患厚生労働省研究班第三次改訂の際に、既に特発性間質性肺炎の慢性型の中に非定型例(山中のB群)として気腫性変化の目立つものを区別して扱っており¹⁾、確立されていた病態概念の一つである。2005年にCottinら²⁾が、画像学的にcombined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)という概念を提唱したのを契機にその存在が注目されるようになった。しかしながら、胸部CT画像における定義に曖昧さがあり、客観性に欠ける点が最大の問題点となっている。実際に個々の症例においては、種々な病型の肺気腫および肺線維症が混在し、両者の分布や割合もそれぞれ異なることから、CPFEといっても単純に捉えることはできず、多種多様な特徴を兼ね備えた疾患群として理解でき、その中から共通した特徴を見出すことが今後の重要な課題と考える。そこで非放射性Xenon吸入によるDual Energy CT (DECT)を用いることによって、病変部の立体構造ならびに病変部の換気率を詳細に把握することが可能になると考えられる。

対象および方法

2011年6月から2012年10月までに当科に受診し、本研究に同意が得られた気腫型COPD患者(COPD alone)30例、慢性線維化型間質性肺炎患者(IP alone)25例、CPFE患者25例を対象に、DECTを用いて肺内のXe分布および肺灌流血像を3D画像とし、視覚的及び定量的に評価した。また呼吸機能との関連性も検討した。

対象患者に35%のXeガスを最大努力吸気で1回吸入させ、直後に管電圧140kVpと80kVpのDECTで肺尖部から肺底部まで頭尾方向に撮影した。撮影直後に1回最大努力呼出を行わせ、引き続き同様にDECTで撮影を行った。その後、300mg/ml濃度造影剤60-100mlを3ml/secで経静脈的に急速注入し、生理食塩水60mlで後押しした。注入開始18秒後より140kVpと80kVpのDECTで肺底部から肺尖部まで尾頭方向に撮影した(吸気撮影)。Xe吸気法については、1回吸入法で行い、得られた画像を3-material-

decomposition法によるSyngo Dual Energy Xenon Application, Syngo Lung PBV Applicationを使用して再構成し、肺内Xeガス画像、造影剤の灌流血流量画像を作成した。

%LAAは、肺実質自動解析ソフト(syngo InSpace 4D, syngo InSpace Lung Parenchyma Evaluation)を用いて測定した。

CT装置は、SOMATOM Definition Flash (Siemens社製)を用いた。

気腫は、HRCT上、壁のない、あるいは1mm未満の壁厚を有する低吸収領域が、上葉を中心に散在性に25%以上分布するものと定義した。

特発性肺線維症(IPF)の診断は、ATS/ERS/JRS/ALATのinternational consensus statementに基づいた³⁾。

CPFEは、気腫が上葉を中心に散在性(25%以上)に分布し、下肺野を中心に線維化(慢性線維化型間質性肺炎;画像あるいは病理組織学的にUIPパターン、NSIPパターン)を認めるものと定義した。

画像所見の評価は、放射線科医1人、呼吸器内科医2人の同意による。

呼吸機能検査はCHEST社製のChestac-33を使用し、拡散能は1回呼吸法で測定した。また、composite physiologic index (CPI)は、 $\{91 - (0.65 \times \% \text{predicted DLco}) - (0.53 \times \% \text{pred FVC}) + (0.34 \times \% \text{pred FEV}_{1.0})\}$ により算出した⁴⁾。

統計学的解析として、2群間の比較には、Mann-Whitney U検定およびカイ2乗検定を用いた。2変数間の相関はPearsonの相関係数を用いた。また対応のない3群間以上の比較には、Kruskal-Wallis検定を適用し、ともに多重比較としてTukeyの方法により各群間の差異を検討した。成績は平均値±標準偏差で示し、有意差水準を5%未満とした。なお統計解析ソフトはJMP (version 10.0.0, SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した。

結 果

患者背景および呼吸機能検査所見はTable 1およびTable 2に示す。Xe分布は、健常者(非喫煙者)で肺全体に均一な拡がり認められた。COPD alone患者では、巣状あるいは広範囲な欠損を示し、IP alone患者では、一部不均一な欠損を認めるが、Xe分布は比較的保たれていた。また、所々強い線維化を呈

Table 1 Comparative Patient Characteristics in CPFE, IP alone, and COPD alone

	CPFE (n = 25)	IP alone (n = 25)	COPD alone (n = 30)
Gender (M/F)	20/5	18/7	27/3
Age (y/o)	74.1±6.4	74.4±6.6	73.1±9.0
Height (cm)	159.1±9.2	160.1±8.6	162.8±9.6
Weight (kg)	57.0±10.9	59.1±9.6	53.9±11.8
BSA (m ²)	1.57±0.18	1.61±0.16	1.56±0.19
Smoking history (Current/Ex-/Never)	2/21/2	0/19/6	8/22/0
Smoking Index	1092±590	599±505	1414±771
Severity stages of IPF (JRS: I/II/III/IV)	7/2/5/11	10/3/7/5	—
Severity stages of COPD (JRS: I/II/III/IV)	6/0/1/0	—	12/7/5/6
Subtypes of emphysema (Centrilobular/Paraseptal/Mixed)	11/6/8	—	13/5/12
%LAA	7.2±4.1	3.0±3.5	28.0±12.3

Data are presented as mean±SD.

CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema, IP: interstitial pneumonia, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, M: male, F: female, BSA: body surface area, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, JRS: Japanese Respiratory Society, LAA: low attenuation area

Table 2 Comparative Baseline Pulmonary Function Tests in Patients with CPFE, IP alone, and COPD alone

	CPFE (n = 25)	IP alone (n = 25)	COPD alone (n = 30)	P value
FVC (L)	2.5±0.9	2.2±0.7	3.0±0.8	0.0087
%FVC (%)	85.2±27.5	76.8±19.9	94.5±20.1	0.0392
FEV _{1.0} (L)	1.9±0.6	1.8±0.5	1.5±0.8	0.0520
FEV _{1.0%} (%)	78.6±13.3	84.3±8.6	47.8±13.3	< 0.0001
%FEV _{1.0} (%)	98.1±31.6	94.4±21.0	66.5±26.8	0.0003
%TLC (%)	83.5±18.5	74.7±18.1	114.0±15.3	< 0.0001
%RV (%)	93.3±24.8	76.5±18.9	155.1±50.1	< 0.0001
RV/TLC (%)	39.2±10.4	37.1±5.3	45.6±11.9	0.0105
%DLco (%)	49.9±19.1	54.6±19.1	67.6±18.2	0.0089
%DLco/VA	47.2±18.1	69.6±19.3	49.4±15.2	0.0010

Data are presented as mean±SD.

CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema, IP: interstitial pneumonia, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

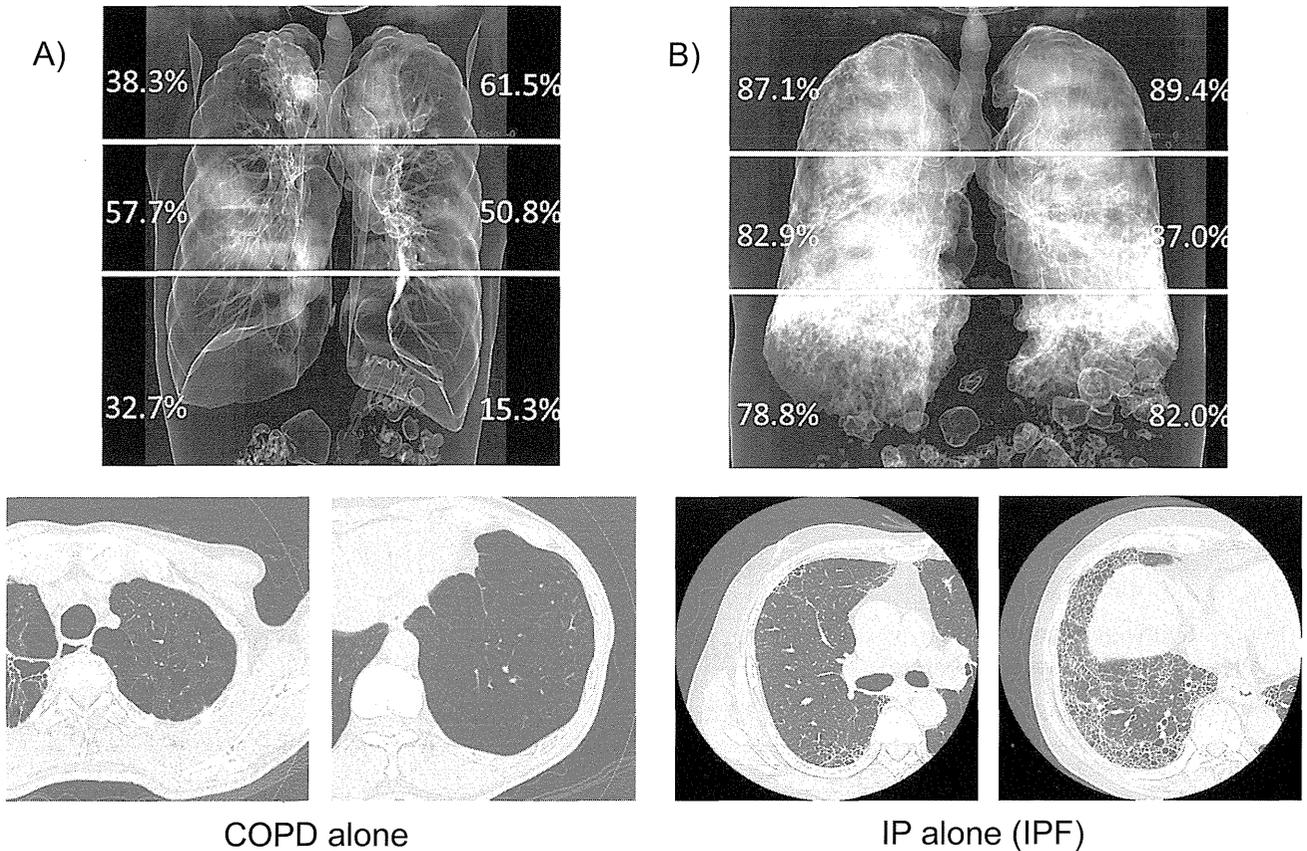


Figure 1A: A COPD alone case shows largely focal xenon ventilation defects.

Figure 1B: A IP alone (IPF) case shows slightly decreased xenon ventilation with several defects and volume loss with diffuse hypoventilation in the fibrotic lesion.

していた (Figure 1). 一方, CPFE 患者では, 気腫部の欠損が明らかとなり, 両側上葉優位に欠損を認めるが, 下葉は比較的保たれ, 線維化が混在する病型 (upper-predominant defect type), 両肺の Xe 分布が全体的に低下するものの, COPD alone 患者とは異なり大きな欠損とはならず, まだらな Xe 分布を呈する病型 (multifocal defect type と diffuse defect type) に分類することができた (Figure 2). この Xe 分布率は, COPD alone/IP alone/CPFE = $51.7 \pm 20.6\%$ / $82.2 \pm 14.7\%$ / $72.2 \pm 15.1\%$ で, COPD alone は IP alone, CPFE に比べて有意に高値であった ($P < 0.0001$, $P = 0.0003$). さらに COPD alone 患者では, 重症度 I 度に比べて重症度 IV 度で有意に Xe 分布率が低下していた (重症度 I/II/III/IV = $69.1 \pm 21.6\%$ / $47.1 \pm 15.8\%$ / $46.3 \pm 5.1\%$ / $30.7 \pm 16.6\%$, $P = 0.0182$). 一方, IP alone 患者では有意差はなかったものの, 最重症例で Xe 分布率が低い傾向にあった (重症度 I/II/III/IV = $89.0 \pm 10.9\%$ / $80.7 \pm 4.7\%$ / $88.6 \pm 6.2\%$ / $77.7 \pm 8.6\%$, $P = 0.2156$). 換気・血流の関係においては, 気腫部は,

換気・血流欠損の一致を認め (V/Q match), 線維化部は, 換気は比較的保たれていたが血流は欠損する傾向にあった (V/Q mismatch) (Figure 3). Xe 分布率と各種呼吸機能パラメーターとの関係においては, Xe 分布率と $FEV_{1\%}$, $\%FEV_{1\%}$, $\%DL_{co}/VA$ は有意な正の相関 ($R = 0.5579$, $P < 0.0001$, $R = 0.5279$, $P < 0.0001$, $R = 0.2982$, $P = 0.0318$), $\%RV$, RV/TLC は有意な負の相関を認めた ($R = 0.5943$, $P < 0.0001$, $R = 0.5789$, $P < 0.0001$).

考 察

これまでに CPFE の画像所見を非放射性 Xe 吸入による DECT を用いて 3D 画像を作成し, 気腫部および線維化部の局在・分布を視覚的に明らかにし, 定量的評価を行った研究はない. 胸部 HRCT 所見のみでは, 気腫性変化が捉えにくく, 又, 肺気腫ならびに間質性肺炎の鑑別が困難な場合があり, 画像診断上の重要な課題として指摘されている. さらに,

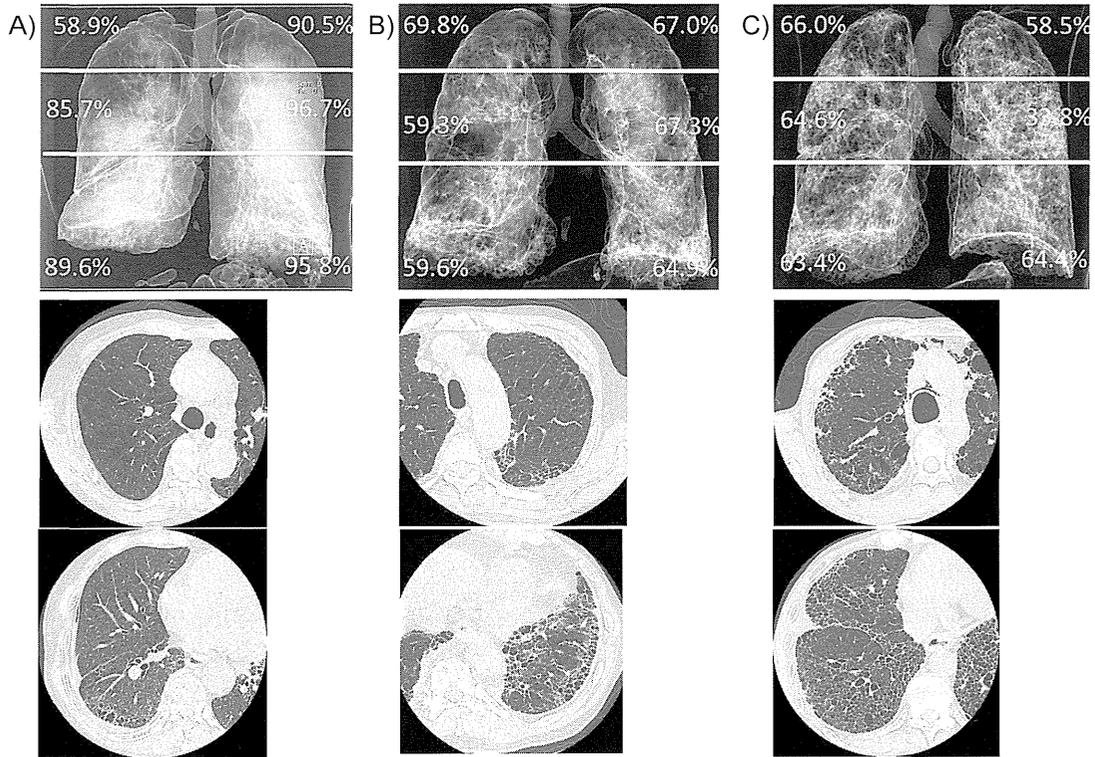


Figure 2A: CPFE of upper-predominant defect type shows xenon enhancement defect in emphysematous lesions affecting predominantly in both upper lobes, whereas relatively preserved in the both lower lobes with sporadic fibrosis.

Figure 2B: CPFE of multifocal defect type shows multifocal defects of xenon enhancement in both lungs, without large enhancement defects such as COPD alone.

Figure 2C: CPFE of diffuse defect type shows uneven diffuse defects of xenon enhancement in the both lungs, without large enhancement defects such as COPD alone.

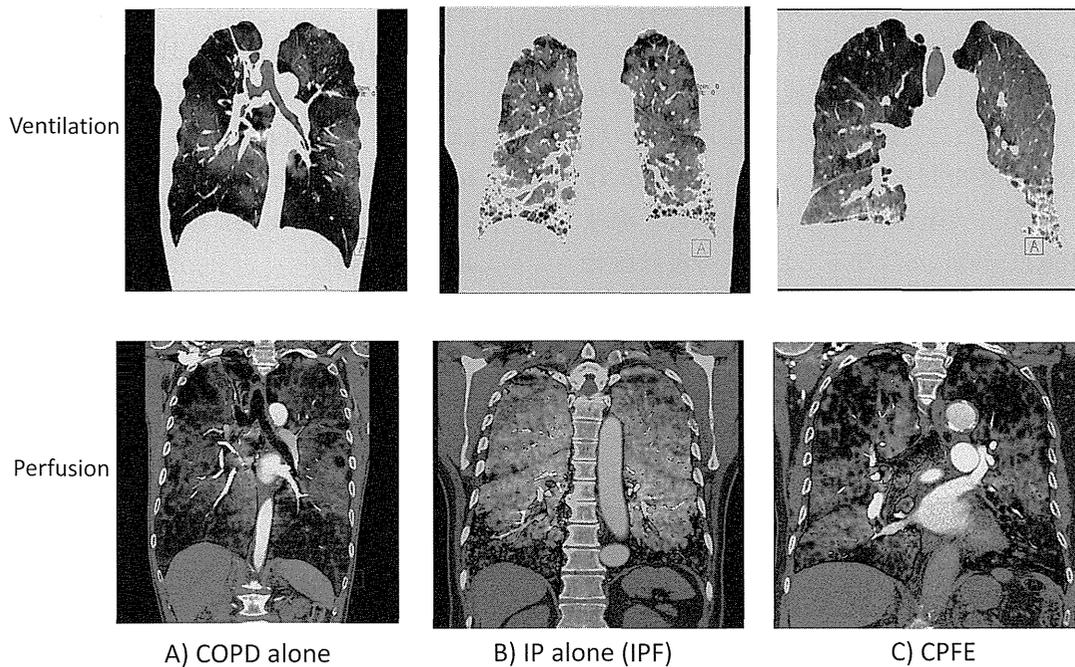


Figure 3A: Coronal xenon ventilation and iodine perfusion shows decreased xenon enhancement and perfusion in emphysematous lesions (COPD alone).

Figure 3B: Coronal xenon ventilation and iodine perfusion shows preserved xenon enhancement, whereas decreased perfusion in the fibrotic lesions of the lower lobes (IP alone).

Figure 3C: Matched defects of ventilation and perfusion are seen in the emphysematous lesions, and the ventilation is relatively intact, whereas perfusion is decreased in the fibrotic lesions (CPFE).

CPFEの胸部CT画像における定義に曖昧さがあり、客観性に欠ける点が最大の問題点となっている。実際に個々の症例においては、種々な病型の肺気腫および肺線維症が混在し、両者の分布や割合もそれぞれ異なることから、CPFEといっても単純に捉えることはできず、多種多様な特徴を兼ね備えた症候群として理解し、その中から共通した特徴を見出すことが今後の重要な課題と考える。そこで本研究では、DECTを用いたXeイメージとlung PVBによる肺換気と血流の同時評価を行うことによって、病変部の立体構造ならびに病変部の換気率を詳細に把握し、血流との関連性を解析することによって、CPFEの新たな画像生理学的な特徴を捉えることが可能になると考えられる。近年、小児期に発症した閉塞性細気管支炎患者⁵⁾や気管支喘息患者⁶⁾に対して、DECTを用いたXeイメージと呼吸機能検査所見との関連性が検討されており、本検討と同様にXe分布率とFEV₁やFEV_{1%}との間に負の相関関係を認めている。本検討では、CPFEのXe分布像は、視覚的にupper-predominant defect type, multifocal defect typeならびにdiffuse defect typeの3型に分類することができた。特にmultifocal defect typeとdiffuse defect typeでは、気腫部と線維化部が複雑に混在するため、通常の胸部CTではこれらの病変の鑑別が困難な場合が多く、Xeイメージの有用性が高いと考えられた。さらに今回の検討では、COPD aloneの最重症例でXe分布率が有意に低かったことから、気流制限の程度、特に閉塞性換気障害を強く反映するものと考えられた。一方、血流との関係においては、気腫部と線維化部での相違点が明らかになっており、今後は血流分布の定量化を行い、より正確な換気・血流分布の評価を行いたい。また、%LAAよりもXe分布率が高くなる症例がみられるが、その要因として非気腫型のCOPDの病変やその他の細気管支レベルにおけ

る閉塞性病変の存在が示唆されるものと推測され、さらなる新知見が得られる画像解析手法として期待できる。

文 献

- 1) 本間行彦, 斎木茂樹, 土井修他, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)の臨床的診断基準 第3次改定案. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成3年度報告書, p20-32, 1992.
- 2) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
- 3) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 4) Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-969.
- 5) Goo HW, Yang DH, Hong S-J, et al: Xenon ventilation CT using dual-source and dual-energy technique in children with bronchiolitis obliterans: correlation of xenon and CT density values with pulmonary function test results. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 1490-1497.
- 6) Chae EJ, Seo JB, Lee J, et al: Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography in asthmatics. *Invest Radiol* 2010; 45: 354-361.

気腫合併間質性肺炎(CPFE)に於ける血管由来因子の影響

瀬戸口靖弘*

CPFEに於ける肺高血圧は、肺動脈性肺高血圧のバイオマーカーとして知られるPentraxin(PTX)3が高い症例が存在することからDana Point分類3群とは異なる一群が存在する可能性がある。従って、1群同様の肺動脈性肺高血圧症としての治療の適応も考慮され、また、CPFE発症に気道系だけでなく肺動脈系の関与も推測される。

東京医科大学第一内科(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

A. 研究目的

気腫合併間質性肺炎(CPFE)は、気腫化と間質性肺炎が併存するだけでなく、肺癌や肺高血圧の合併も多いという臨床的特徴を有する(1)。肺高血圧のDana Point分類では、間質性肺炎や肺気腫に伴う肺高血圧は、肺血管床の減少や低酸素性血管攣縮に起因することが多く、肺動脈性肺高血圧(PAH)とは異なる機序によるものとして第3群に分類されている。また、CPFEでは、気腫化や間質性肺炎の程度以上に高い肺高血圧を呈する“out of proportion”症例が存在し、Dana point分類の第3群の機序だけでは説明が困難である。

Pentraxin3(PTX3)は、分子量40kDaの急性炎症反応蛋白である。PTX3は、IL-6を介して肝臓で産生されるCRPと異なり、IL-1, TNF- α を介して局所の血管内皮細胞、マクロファージ、樹状突起細胞から産生され、動脈硬化や心筋梗塞のバイオマーカーとして注目されている(2)。最近では、PAHのバイオマーカーとして有用であるという報告も出ている(3)。

以上の点からCPFE、間質性肺炎(IP)、GOLD stage2以上の肺気腫タイプのCOPDの3つの疾患の中で肺高血圧を伴った症例のplasma PTX3のレベルを比較することでCPFEの肺高血圧の特徴を検討した。

B. 研究方法

肺気腫タイプのCOPD45症例(65.6 \pm 2.8歳)、CPFE30症例(67.2 \pm 1.3歳)、間質性肺炎(IP)40症例(63.8 \pm 1.6歳)を本研究に登録した。また、肺高血圧の診断は、心エコーでは、三尖弁逆流からの推定圧としてRVP>40mmHgを、心カテーテル検査では、平均肺動脈圧mPAP \geq 25mmHg、肺動脈楔入圧 \leq 15mmHg、肺血管抵抗(PVP) \geq 240 dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵とした(Table1)。PTX3は、ICにて得られたPlasmaサンプルをELISAで測定した。

C. 結果

登録した3群の中で肺高血圧症例は、COPDで11症例、CPFEで15症例、IPで12症例であった。

Table 1: Study Population

	No	Age (M \pm SE)	RVP>40mmHg
COPD (PE)	45	65.6 \pm 2.8	11
CPFE	30	67.2 \pm 1.3	15
IP	40	63.8 \pm 1.6	12

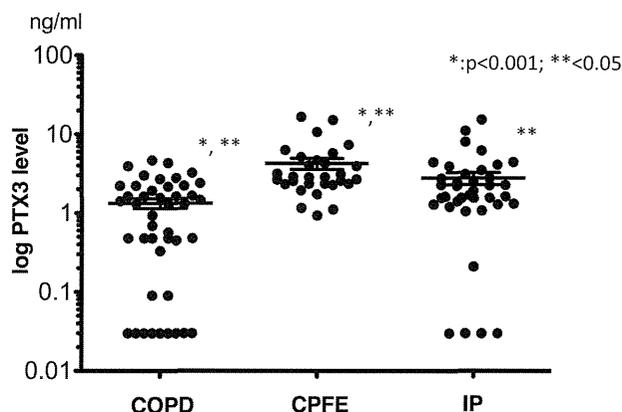


Figure 1: Plasma PTX3 level in CPFE

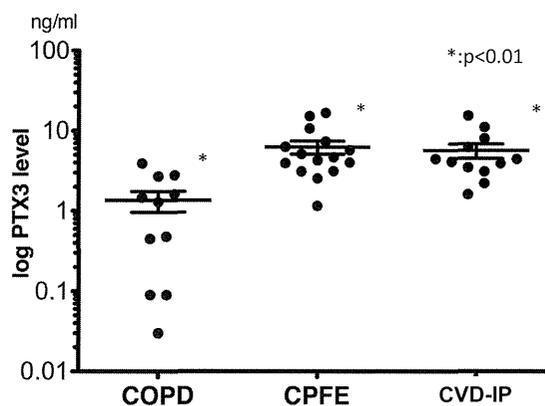


Figure 2: Plasma PTX3 level in CPFE with PH

PTX3の測定は、3群の全例で行い、また比較は、全例と肺高血圧群の2つで行い、統計解析は、ANCOVA法を用いた。全例におけるplasma PTX3レベルは、COPD 1.352 \pm 0.185 ng/ml, CPFE 4.333 \pm 0.710ng/ml, IP 2.798 \pm 0.495 ng/mlでCPFE, IPでCOPDに比して、またCPFEはIPに比して統計学的有意差をもって高値を示した(Figure1)。肺高血圧群でplasma PTX3は、COPD 1.358 \pm 0.395 ng/ml, CPFE 6.275 \pm 1.17, IP(肺高血圧は膠原病性間質性肺炎症例)5.688 \pm 1.166 ng/mlでCPFE, IPは、COPDに比して統計学的有意差をもって高値を示したが、CPFEとIP間では有意差は認めなかった(Figure2)。

D. 考察

plasma PTX3は、CPFEとIPに於いて高値を示し、また、肺高血圧を呈するCPFEとIPでは、より高値を示した。特にIPは膠原病肺であり、この肺高血圧は、PAHである。PAHに於けるplasma PTX3は、2.85ng/ml以上をcut-off値(3)とすると血清学的診断にも有用であるという報告がなされている。このことを考え合わせると本研究に於ける肺高血圧を呈するCPFEの一群は、膠原病肺(IP)のPAHのPTX3と同程度かそれ以上の値を示しており、COPDや特発性肺線維症の肺高血圧と異なりPAHいわゆるDana Point分類1群にはいる可能性が明らかになった。また、喫煙者には、筋性肺動脈の内膜の肥厚が生じているという報告(4)やCPFEは、臨床的背景に重喫煙者が多いことも考慮するとCOPDや特発性肺線維症に伴う肺動脈の変化が起きている可能性が考えられる。CPFEの病態を肺循環からも検討してみることは、治療および病理学的な発症機序を明らかにする可能性があり、今後、生検組織の肺動脈の形態学的解析、免疫組織学的な解析を含め詳細な検討が必要と考えられた。

参考文献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*.26:586-93.2005.
- 2) Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:657025. doi:10.1155/2012/657025. Epub 2012 Jan 4.
- 3) Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, Fukuda K. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2012;7(9):e45834.
- 4) Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*.19:632-8.2002

間質性肺炎合併肺扁平上皮癌では SOX2過剰発現は良好な予後と関連する

藤井 丈士¹ 宇留賀公紀² 宮本 篤² 高橋 由以² 石橋 昌幸²
小川 和雅² 佐藤 寿高² 花田 豪郎² 望月 さやか² 鈴木 進子²
高谷 久史² 諸川 納早² 原野 隆之³ 藤森 賢³ 河野 匡³
黒崎 敦子⁴ 岸 一馬^{2*}

Sex-determining region Y-box 2 (SOX2)は染色体3q26領域に位置する転写因子であり、肺・頭頸部扁平上皮癌で尤も高頻度かつ細胞系統特異的に遺伝子増幅・過剰発現している。我々は間質性肺炎患者から外科的切除された非小細胞肺癌46例を対象に免疫組織化学的にSOX2発現を調べて臨床病理学的に検討した。SOX2過剰発現は組織型別では扁平上皮癌に高頻度(88.9%)であり、全組織型における良好な無再発($p=0.032$)、扁平上皮癌における良好な全生存と有意に関連していた($p=0.029$)。

¹ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 病理部

² 呼吸器センター内科

³ 呼吸器センター外科

⁴ 結核予防会複十字病院 臨床放射線科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1. 対象患者背景

<ul style="list-style-type: none"> ・患者: 男性 38 名, 女性 8 名 ・年齢: 中央値 72 歳 (38 ~ 83 歳) ・喫煙歴: 重喫煙者 32 名, 軽喫煙者 8 名, 非喫煙者 6 名 ・術式: 胸腔鏡下葉切除 42, 区域切除 1, 楔状切除 3 ・組織型: 扁平上皮癌 27, 腺癌 16, 大細胞神経内分泌癌 2, 腺扁平上皮癌 1 ・間質性肺炎: UIP pattern 32, non-UIP pattern 11, NOS 2 ・臨床病期: IA 16, IB 11, IIA 3, IIB 5, IIIA 7, IIIB 3, NA 1 ・経過観察期間(中央値): 28.4 カ月 (0.76 - 133.5) ・転帰: 死亡 18 (肺癌 6, 急性増悪 4, 他 4, 不明 4), 生存または観察打切 28 ・再発 12 名 ・急性増悪 7 名
--

A. 研究目的

非小細胞肺癌のうち、腺癌ではEGFR, KRAS/BRAF, ALK, cMETなどのdriver genesが知られ、日常肺癌診療で分子標的治療の対象となっているが、扁平上皮癌では明らかでない点が多い。Sex-determining region Y-box 2 (SOX2)は染色体3q26領域に位置する転写因子であり、肺・頭頸部扁平上皮癌で尤も高頻度に遺伝子増幅・過剰発現している細胞系統特異的遺伝子の一つと考えられている(1-3)。我々は間質性肺炎患者から外科的切除された非小細胞肺癌46例を対象に免疫組織化学的にSOX2発現を調べて臨床病理学的に検討した。

B. 研究方法

酵素抗体法はオートクレーブ抗原賦活化処理後にポリマー二次抗体試薬(Dako EnVision+ dual link reagent)を用いて用手法で施行した。ウサギモノクローナル抗体(Anti-SOX2/D6D9 XP rabbit monoclonal antibody, Cell Signaling Technology)を1:50の希釈倍率で用いた。

C. 研究結果

対象患者は非小細胞肺癌のために外科的切除が施行された間質性肺炎患者46名(表1)。男性38名, 女性8名, 年齢は38~83歳(中央値72歳)。喫煙歴では重喫煙者32名, 軽喫煙者8名, 非喫煙者6名。術式は胸腔鏡下葉切除42名, 区域切除1名, 楔状切除3名。組織分類では扁平上皮癌27例, 腺癌16例, 大細胞

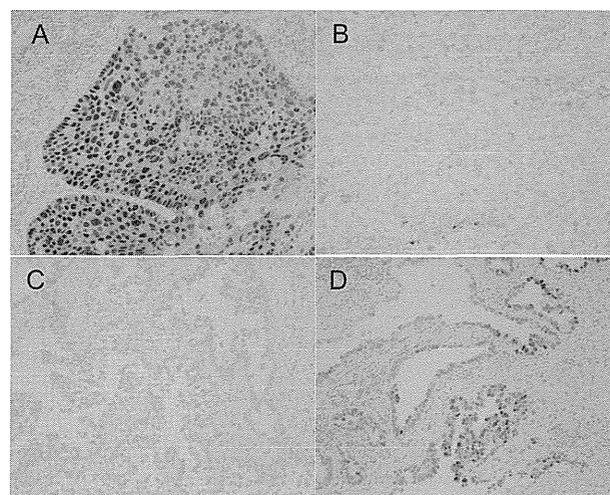


図1. SOX2免疫組織化学. A: 73歳男(case 33), 扁平上皮癌/通常型間質性肺炎(UIP), SOX2強陽性; B: 60歳男(case 48), 扁平上皮癌/UIP, SOX2陰性; C: 71歳女(case 21), 腺癌/UIP, SOX2陰性; D: 61歳男(case 1), 腺癌/UIP, SOX2弱陽性.

神経内分泌癌2例, 腺扁平上皮癌1例。背景の間質性肺炎はUIP pattern 32例, non-UIP pattern 11例, NOS 2例。臨床病期IA 16例, IB 11例, IIA 3例, IIB 5例, IIIA 7例, IIIB 3例, NA 1例。経過観察期間(中央値)は28.4ヶ月で, 予後は生存(または観察打切)28名, 死亡18名(肺癌6, 急性増悪4, その他4, 不明4)。再発は12名, 急性増悪は7名にみられた。

免疫組織化学的にSOX2発現は組織型別では扁平上皮癌と有意に関連しており, 腫瘍細胞核へのSOX2強または弱陽性像は扁平上皮癌(27例)の10例(37.0%)と14例(51.9%)にみられた(図1,2)。SOX2弱陽性像が5例(31.3%)の腺癌, 1例の腺扁平上皮癌, 2例の大細胞神経内分泌癌にみられたが, SOX2強陽性像は非扁平上皮癌や背景肺組織には認められなかった。

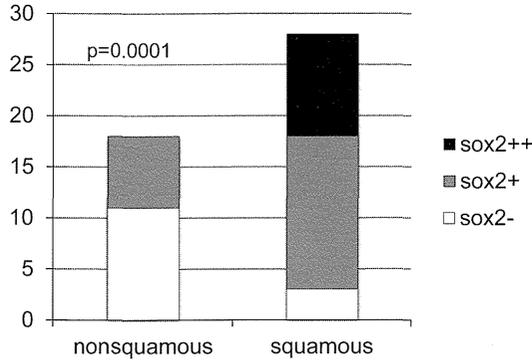


図2. SOX2 過剰発現は組織型別では扁平上皮癌と有意に関連し、SOX2 強/弱陽性像は扁平上皮癌(27例)の10例(37.0%)/14例(51.9%)にみられた。

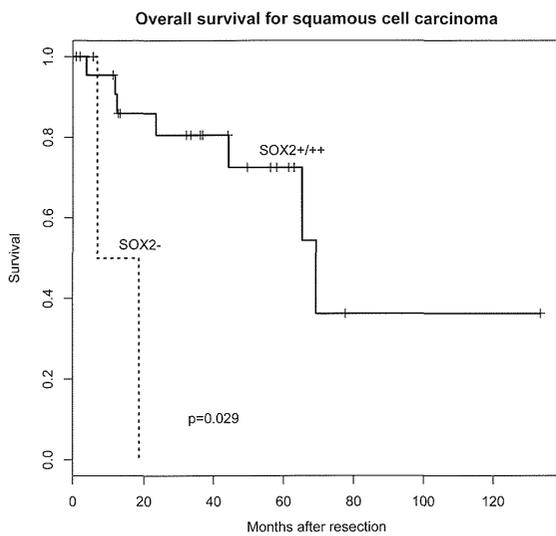


図3. SOX2 過剰発現は扁平上皮癌では良好な全生存と関連していた(p=0.029)。

SOX2 過剰発現は扁平上皮癌では良好な全生存と関連していた(図3; p=0.029)。他方、非小細胞肺癌ではSOX2 発現は予後とは有意でなかった。SOX2 過剰発現は全組織型で良好な無再発と有意に関連していたが(図4; p=0.032)、急性増悪・間質性肺炎関連死因のためか全生存との有意な関連はなかった(図5,6)。SOX2 過剰発現は有意ではないが重喫煙者に多くみられた。

D. 考察

従来 comparative genomic hybridization (CGH) 解析から第3染色体長腕末端(3q24-qter)とくに3q26領域の遺伝子増幅が頭頸部・肺・食道・子宮頸部の扁平上皮癌に尤も頻繁に観察されるDNAコピー数異常

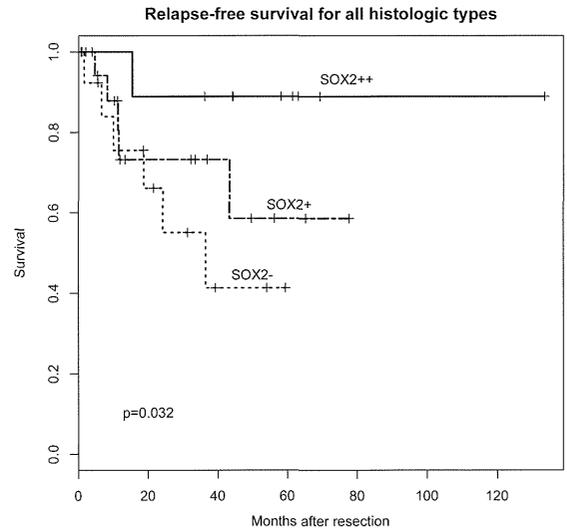


図4. SOX2 過剰発現は全組織型で良好な無再発と有意に関連していた(p=0.032)。

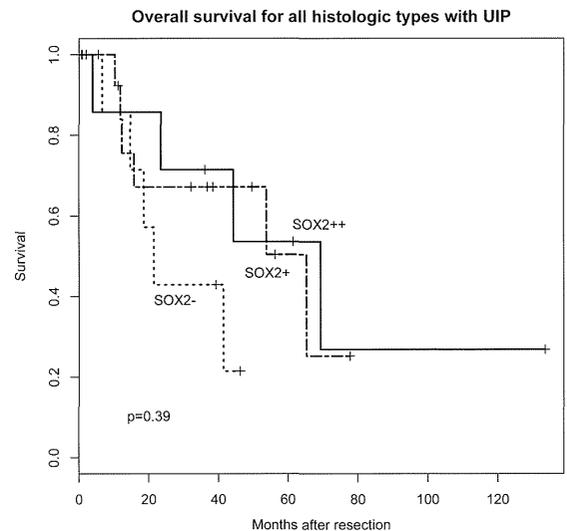


図5. UIP合併肺癌(全組織型)での生存。

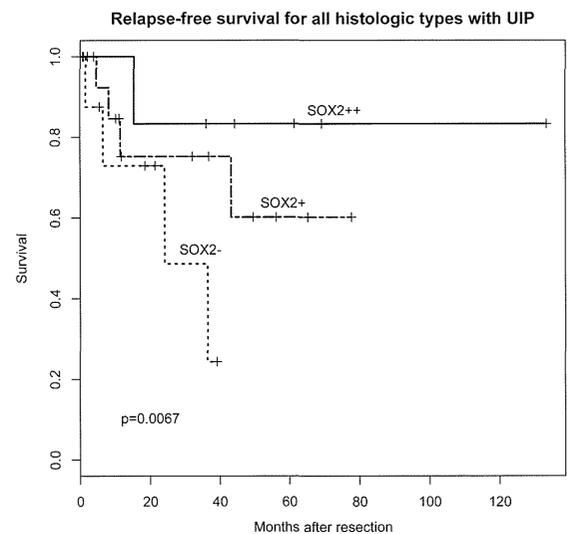


図6. 背景間質性肺炎パターン別の生存。

copy number aberrationとして知られており、われわれが2002年に当時のヒトゲノムドラフト配列に基づいて行った肺癌の生物情報科学的検索でも同様の結果が観察され、3q26領域増幅の候補遺伝子としては当時PIK3CA, SKIL, RNA component of the telomeraseやTP63[3q28]などが挙げられていた(4)。2009年Bassらはgenome-wide studyによって染色体3q26領域で増幅している癌遺伝子はsex-determining region Y-box 2 (SOX2)であることが報告された(1)。2010年YuanらはSOX2が肺扁平上皮癌で特異的に高発現する細胞系統的遺伝子であることをmicroarray解析と免疫組織化学的検索で明らかにした(2)。2011年Wilbertzらは肺扁平上皮癌ではSOX2遺伝子増幅と蛋白過剰発現が良好な予後と相関することを明らかにした(3)。今回われわれは肺扁平上皮癌におけるSOX2遺伝子増幅と遺伝子量効果(genome dosage effect)による蛋白過剰発現の臨床病理学的意義を肺癌全般ではなく「間質性肺炎患者に合併した肺癌」という慢性炎症下癌化の特殊な病態で検討した(現時点でFISH解析は未実施)。背景因子である間質性肺炎に伴う死亡事象のために全生存に有意差がみられないことはあるものの、腫瘍関連事象に限ってみれば、概ねこれまでの報告と合致する結果が得られた。

E. 結論

SOX2過剰発現は組織型別では扁平上皮癌に高頻度であり、全組織型における良好な無再発、扁平上皮癌における良好な全生存と有意に関連していた。

文献

- 1) Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH, et al. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* Nov 2009;41(11):1238-1242.
- 2) Yuan P, Kadara H, Behrens C, et al. Sex determining region Y-Box 2 (SOX2) is a potential cell-lineage gene highly expressed in the pathogenesis of squamous cell carcinomas of the lung. *PLoS One.* 2010;5(2):e9112.
- 3) Wilbertz T, Wagner P, Petersen K, et al. SOX2 gene amplification and protein overexpression are associated with better outcome in squamous cell lung cancer. *Mod Pathol.* Jul 2011;24(7):944-953.
- 4) Fujii T, Dracheva T, Player A, Chacko S, Clifford R, Strausberg RL, Buetow K, Azumi N, Travis WD, and Jen J: A preliminary transcriptome map of non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3340-6.

F. 研究発表

Fujii T, Kishi K, Kohno T, Ohashi K: SOX2 overexpression in pulmonary squamous cell carcinoma associated with interstitial pneumonia. 14th World Conference on Lung Cancer, July 3-7, 2011, Amsterdam RAI, Netherlands. *J Thorac Oncol* 6(6 Suppl 2):S1516 (P4.204).

上葉優位肺線維症の臨床病理学的特徴 (特発性肺線維症と比較して)

織田 恒幸¹ 北村 英也¹ 馬場 智尚¹
萩原 恵里¹ 小倉 高志^{1*} 武村 民子²

特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)はその肺病変の分布が特徴的で下葉の胸膜直下優位に病変を呈し、下葉を中心に徐々に線維化が進行していく疾患である。近年、これとは逆に上葉を中心に肺線維化を呈し、容積が減少していく原因不明の肺疾患(網谷病やPPFE)が注目されている。

今回、我々は外科的肺生検で上葉優位肺線維症と診断された症例とIPF/UIPとを後方視的に比較検討することによって上葉優位肺線維症について臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的とした。

2001年1月～2011年12月の間に当院にて外科的肺生検を実施し、病理学的、放射線学的に特発性間質性肺炎と診断された患者291名を対象とし、9名の上葉優位肺線維症と101名のIPF/UIPの2群を抽出した。

年齢や性別、喫煙歴、初診時の症状では両群ともに有意差を認めなかった。しかし、Body Mass Indexでは上葉優位群にて有意に低下していた。経過中の気胸と縦隔気腫の発生症例数は上葉優位群で多く認められた。呼吸機能検査では残気量、残気率ともに上葉優位群で高値であった。またPaCO₂が上葉優位群で高値を示した。上葉優位群の中で経過中に気胸・縦隔気腫が発生した症例は6例。間質性肺炎の家族歴を認めた例は3例。6例で拘束性障害を認めた。2例でステロイドやサイクロスポリンが投与されたが、効果なく呼吸機能や画像は悪化した。

上葉優位肺線維症は呼吸機能に特徴があり、IPF/UIPと比較して残気率の高値や肺泡低換気の傾向を認めた。これらの結果から上葉優位肺線維症はIPF/UIPとは違った疾患である可能性が高い。

¹ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

² 日本赤十字社医療センター病理部

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者