

**Table 1.** Lung function data at baseline and immediately following pulmonary rehabilitation

	IPF group		COPD group	
	Baseline	10-weeks	Baseline	10-weeks
Male / Female (n)	14 / 8		31 / 3	
Age (yrs)	70.5 ± 5.9		69.5 ± 6.7	
VC (L)	2.09 ± 0.77 #	2.10 ± 0.74	2.93 ± 0.66	3.00 ± 0.65
VC (% predicted)	72.2 ± 18.1 #	72.9 ± 16.5	92.9 ± 19.7	94.2 ± 19.2
FEV1 (L)	1.69 ± 0.56 #	1.71 ± 0.55	1.00 ± 0.32	1.01 ± 0.32
FEV1 (% predicted)	85.1 ± 18.9 #	86.4 ± 18.2	45.2 ± 15.8	47.1 ± 16.1
FEV1/FVC (%)	84.2 ± 8.8 #	83.0 ± 9.2	38.1 ± 9.1	37.2 ± 8.4
DLco (ml/min/mmHg)	7.76 ± 2.96	7.96 ± 3.08	9.40 ± 4.33	9.30 ± 4.48
DLco (% predicted)	49.8 ± 16.6 #	50.6 ± 18.8	63.8 ± 23.2	60.3 ± 25.3
PaCO2	41.4 ± 4.1	41.2 ± 4.4	42.0 ± 4.9	40.9 ± 8.1
PaO2	79.5 ± 10.1	81.5 ± 14.0	75.3 ± 8.9	75.3 ± 12.3

Data are presented as mean ± SD. #: p<0.05, compared with COPD group at baseline.

**Table 2.** Muscle strength, exercise test data, dyspnea and health status at baseline and immediately following pulmonary rehabilitation

	IPF group (n=22)				COPD group (n=34)			
	Baseline	10-weeks	differance	effect size	Baseline	10-weeks	differance	effect size
Grip power (kg)	26.8 ± 9.4	29.1 ± 10.2 ‡	2.2 ± 3.4	0.23	31.9 ± 8.0	33.2 ± 8.2 ‡	1.3 ± 2.2	0.17
Quadriceps force (Nm)	82.4 ± 31.5	90.3 ± 34.1 ‡	7.9 ± 9.2	0.25	87.4 ± 27.0	97.3 ± 25.8 ‡	7.3 ± 10.3	0.27
MEP (cmH2O)	138.0 ± 53.9	152.0 ± 55.6 ‡	14.1 ± 21.9	0.26	179.5 ± 55.2	192.1 ± 46.1 ‡	15.8 ± 25.8	0.29
MIP (cmH2O)	106.6 ± 33.9	122.0 ± 40.7 ‡	15.4 ± 22.4	0.45	98.8 ± 32.7	118.9 ± 33.0 ‡	20.1 ± 22.3	0.61
peak VO2 (ml/kg/min)	11.0 ± 3.2	11.6 ± 3.3	0.6 ± 1.8	0.19	13.1 ± 2.5	13.4 ± 2.8	0.3 ± 1.5	0.12
peak Watt (w)	61.8 ± 25.3	67.2 ± 26.8 ‡	5.4 ± 9.1	0.21	60.1 ± 17.1	64.6 ± 18.9 ‡	4.5 ± 6.9	0.26
Endurance time (s)	342.9 ± 195.0	847.9 ± 637.6 ‡	505.0 ± 579.3	2.59	437.4 ± 267.8	1038.4 ± 546.1 ‡	601.0 ± 458.7	2.24
6MWD (m)	476.5 ± 93.6	503.5 ± 100.3 ‡	26.9 ± 28.0	0.29	497.1 ± 98.9	525.4 ± 91.6 ‡	28.2 ± 28.0	0.29
ISWD (m)	359.1 ± 120.7	388.6 ± 141.5 ‡	29.5 ± 15.5	0.24	387.4 ± 112.8	428.7 ± 127.9 ‡	41.3 ± 46.9	0.37
BDI total (score)	6.8 ± 2.0	7.3 ± 2.0 ‡	0.5 ± 0.9	0.25	7.1 ± 1.8	8.0 ± 1.8 ‡	0.8 ± 1.0	0.44
SGRQ total (score)	49.0 ± 17.0	45.2 ± 17.7 ‡	-3.8 ± 7.4	-0.22	42.5 ± 12.7	38.4 ± 10.7 ‡	-4.1 ± 8.2	-0.32
NRADL (score)	86.5 ± 11.3	88.6 ± 10.0 ‡	2.1 ± 4.9	0.19	87.9 ± 8.3	91.2 ± 7.9 ‡	3.3 ± 4.1	0.40

Data are presented as mean ± SD. ‡: p<0.05, compared with Baseline, MEP, Maximal expiratory pressure; MIP, maximal inspiratory pressure; peak VO2, peak oxygen uptake; 6MWD, six minutes walking distance; ISWD, incremental shuttle walking distance, BDI, Baseline dyspnea index, SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire, NRADL, Nagasaki University Respiratory ADL questionnaire

例が10週間の呼吸リハビリテーションプログラムを完遂した。IPF群のPRPのベースラインはCOPD群と比べて、VCと%VC、%DLcoが有意に低値を示し、FEV1.0と%FEV1.0、FEV1.0%が有意に高値を示した(Table 1)。肺機能と血液ガス分析のPRP前後の比較ではIPF群、COPD群ともに差を認めなかった。

筋力では、IPF群とCOPD群ともに、握力、大腿四頭筋筋力、最大呼気筋力、最大吸気筋力はPRP前後で有意に改善を認めた(p<0.05)。筋力の改善量のIPF群とCOPD群の比較においては、4つの筋力に差を認めなかった。4つの筋力のPRP前後の変化をANOVAで検討した結果、IPF群とCOPD群の間には差を認めなかった。

運動耐容能では、IPF群とCOPD群ともに、

peakWR、運動持続時間、6MWD、ISWDはPRP前後で有意に改善を認めた(p<0.05)。peakVO2は両群ともに改善を認めなかった。改善量の両群の比較では、peakVO2、peakWR、運動持続時間、6MWD、ISWDに差を認めなかった。5つの運動耐容能の指標のPRP前後の変化をANOVAで検討した結果、IPF群とCOPD群の間には差を認めなかった。

BDIとSGRQ、NRADLはIPF群とCOPD群ともにPRP前後で有意に改善を認めた(p<0.05)。改善量の両群の比較では、BDIとSGRQ、NRADLに差を認めなかった。BDIとSGRQ、NRADLのPRP前後の変化をANOVAで検討した結果、IPF群とCOPD群の間には差を認めなかった。

Effect sizeは運動持続時間がIPF群とCOPD群ともに2.0以上と高値を示した(table2)。IPF群とCOPD

群の Effect size は同様な値であった。

## 考 察

IPF 患者の PRP は、COPD 患者と同様な内容で実施し、IPF 患者 22 例の筋力や運動耐容能、息切れ、健康関連 QOL、ADL は改善を示した。IPF の筋力は COPD 患者と同様に低下し、運動耐容能に強く影響するとされている<sup>6)</sup>。これは息切れに伴う活動量の低下、ディコンディショニングの影響などが考えられる<sup>6)</sup>。COPD 患者と同様な筋力トレーニングの内容で十分な効果が得られた。特に吸気筋トレーニングは Threshold IMT<sup>®</sup> の器具を用いて積極的に実施した結果、effect size が IPF 群で 0.45、COPD 群で 0.61 と筋力の指標の中で改善効果が大きかった。

運動耐容能の指標では、peakWR、運動持続時間、6MWD、ISWD が IPF 群と COPD 群ともに改善した。一般的に使用されるフィールドテストである 6MWD と ISWD<sup>7, 8)</sup> は IPF 群と COPD 群の群間に差が無く改善していた。Kozu らは IPF 患者の PRP は、COPD 患者より改善効果は劣るとしている<sup>9)</sup>。しかし、彼らの報告<sup>9)</sup> はベールラインの 6MWD が約 300m と病態が悪化した重症な患者を選択し、PRP を介入している。我々の 6MWD は IPF 群で 476.5m、COPD 群で 497.1m と Kozu らの報告<sup>9)</sup> と比べて、運動耐容能が良好な対象である。COPD 患者は重症分類が重度でも軽度でも PRP の介入効果は得られやすい。しかし、IPF 患者は病態が悪化した場合には PRP の適応が難しく、軽度なうちに PRP を介入すれば、COPD 患者と同様な効果が獲れると考えられる。運動持続時間の effect size が IPF 群で 2.59、COPD 群で 2.24 と極めて改善効果が大きく認めた。我々の先行研究<sup>9)</sup> においても、運動持続時間が他の運動耐容能の指標より改善量が大きかった。この運動持続時間の改善に影響する因子は、IPF 患者と COPD 患者とではやや異なる。COPD 患者の場合は work efficiency と大腿四頭筋力の改善が強く影響している<sup>10)</sup> が、IPF 患者は work efficiency と嫌気性閾値代謝が影響している<sup>9)</sup>。IPF の運動耐容能の改善は、筋力の改善より筋の酸素化能力の改善の方が影響していることを示している。運動中に酸素運搬能力を如何に改善させるかが、IPF 患者の運動耐容能の改善に影響してくる。

今回の結果 IPF の BDI と SGRQ、NRADL は COPD 患者と同様な改善を示し、両群間で改善量においても差を認めなかった。この結果を踏まえ、IPF 患者の息切れ、健康関連 QoL、ADL などは COPD と同様な PRP で十分に効果を得られることが分かった。Holland らの報告<sup>4)</sup> では、IPF 患者の息切れの指標の modified Medical Research Council dyspnea score と健康関連 QOL の指標の Chronic Respiratory Disease Questionnaire が改善している。息切れと健康関連 QoL の評価方法が異なるが、我々の結果を支持する報告である。IPF 患者も COPD 患者と同様にディコンディショニングによる症状の悪化や活動性の低下している<sup>6)</sup>。運動機能や筋力などを改善させ、ディコンディショニングを是正させることで症状や健康関連 QoL が改善したと考えられる。

評価項目の改善量の IPF 群と COPD 群の比較では差を認めず、effect size においても同様な値であった。我々の対象患者の % VC は 72%、6MWD は 476m であり、安静時に酸素療法を使用していない IPF 患者である。他の報告<sup>4, 5)</sup> より軽度な患者を PRP の対象としている。IPF 患者において、早期に PRP を適応すれば COPD 患者と同様に、運動耐容能や健康関連 QOL、息切れなどの改善を示すと考えられる。

今回我々は IPF 患者に PRP を介入した結果、COPD の同様な効果が得られた。IPF 患者に対する PRP は COPD 患者と同様に重要な治療の選択の 1 つになると考える。

## 文 献

- 1) Holland, A. and C. Hill, Physical training for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev, 2008. 8(4): p. CD006322.
- 2) ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
- 3) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 2008; 13: 394-9.

- 4) Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008; 63: 549-54.
- 5) Kozu R, Senju 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: 196-205.
- 6) Holland, A.E., Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis*, 2010. 7: 101-11.
- 7) Spruit, M.A., et al., An official american thoracic society/european respiratory society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188(8): e13-64.
- 8) Bolton, C.E., et al., British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*, 2013. 68(9): 887-8.
- 9) Arizono S, Taniguchi.H., Sakamoto k, Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K, Kozu R, Tabira K., Endurance time is responsive exercise measurement following rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir care*, 2013 (in press).
- 10) Arizono, S., et al., Improvements in quadriceps force and work efficiency are related to improvements in endurance capacity following pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Intern Med*, 2011. 50: 2533-9.

# Lung-dominant connective tissue diseaseにおける 臨床・放射線・病理学的検討

谷口 博之<sup>1\*</sup> 表 紀仁<sup>1</sup> 近藤 康博<sup>1</sup> 木村 智樹<sup>1</sup> 片岡 健介<sup>1</sup>  
松田 俊明<sup>1</sup> 横山 俊樹<sup>1</sup> 福岡 順也<sup>2\*</sup> 上甲 剛<sup>3\*</sup>

背景：Lung-dominant connective tissue disease(LD-CTD)という疾患概念が提唱されたが、この概念が膠原病の間質性肺炎もしくは特発性間質性肺炎に分類されるのかは分かっていない。

対象と方法：公立陶生病院において2007年1月から2011年12月の間に外科的肺生検が施行された症例を後方視的に調査し、血清学的なLD-CTDの診断基準を満たした44例を対象とした。IIP(idiopathic interstitial pneumonia)のガイドラインに従い病理組織型を診断し、さらに特異的な病理所見(lymphoid aggregates with germinal centersやextensive pleuritisなど)の有無も評価した。またHRCTパターンや肺機能の経過、Progression free survival(PFS)についても検討した。

結果：主な病理組織型は、UIP (usual interstitial pneumonia) patternが24例、NSIP (non-specific interstitial pneumonia) patternが12例、その他が8例であった。特異的な病理所見を2項目以上有した症例は、UIP patternで14例、NSIP patternで10例、その他で6例であった。病理学的にUIP patternの症例のうち16例(67%)では、HRCTにおいてIPF (idiopathic pulmonary fibrosis)としてはinconsistent UIP patternであった。1年後の肺機能は病理学的NSIP patternで有意に改善しており、さらに病理学的なNSIPではUIPよりも良好なPFSであった。

結論：LD-CTDにおいて主な病理組織型はUIPとNSIP patternで、病理組織型により臨床経過が異なっていた。またLD-CTDの病理学的UIP patternでは、HRCTにおいてIPFとしては非典型的な症例が多く、また特異的な病理所見も多く認められた。

---

<sup>1</sup> 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学

<sup>3</sup> 公立学校共済組合近畿中央病院 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

## はじめに

特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia:IIP)と、膠原病の肺病変との鑑別は重要な課題である。近年のIIPガイドラインにおいては、自己抗体などの血清学的マーカーのスクリーニングを行うことを推奨している<sup>1</sup>。日常臨床において、特異的な自己抗体が陽性であるものの膠原病に特徴的な身体所見を認めない症例がしばしば認められる。Fischerらはこれらの症例を膠原病の肺病変先行と考え、Lung-dominant connective tissue disease(LD-CTD)という疾患概念を提唱した<sup>2</sup>。LD-CTDが、IIPの疾患概念に分類されるか、膠原病の肺病変(connective tissue disease related interstitial pneumonia: CTD-IP)と分類されるかは臨床において重要な問題であるが、このLD-CTDの疾患概念を検証した報告は今までにほとんどない。

今回我々は、LD-CTDの疾患概念を検証することを目的として、外科的肺生検を施行されたIIP患者の中で血清学的にLD-CTDの診断基準を満たした症例において、臨床・放射線・病理学的な特徴を検討した。

## 対象と方法

2007年1月から2011年12月の間に公立陶生病院において外科的肺生検が施行されたびまん性肺疾患症例206例を後方視的に調査した。明らかな原因(サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、膠原病)を有する62例は除外された。ATS/ERSのIIPガイドラインに基づき、144例がIIPと診断され、これらの症例において初回評価時に膠原病の血清学的な特異的自己抗体を測定した。最終的に44例がLD-CTDと診断され、本検討で解析された<sup>1</sup>。

LD-CTDの診断は以下のように行った；1) 外科的肺生検により得られた病理組織でusual interstitial pneumonia (UIP), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP), organizing pneumonia (OP), diffuse alveolar damage (DAD), 喫煙的のないdesquamative interstitial pneumonia (DIP), もしくはunclassifiable fibrosisが認められる, 2) 膠原病と診断できる身体的な特徴を有さない, 3) 以下のうち少なくとも1つ以上の特異

的自己抗体異常を有する; [antinuclear antibody (ANA) >1:320, nucleolar-ANA, rheumatoid factor >60IU/ml, cyclic anti-citrullinated peptide (anti-CCP), anti-Sclero 70 (anti-Scl-70), anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith, anti-ribonucleoprotein (anti-RNP), anti-tRNA synthetase (anti-Jo1), anti-centromere antibodies]<sup>2</sup>。膠原病の診断は、アメリカリウマチ学会(ACR)の診断基準を用いた<sup>3-8</sup>。本検討では、LD-CTDの診断基準に示されている特異的な病理学的所見の有無に関わらず、血清学的な特異的自己抗体を用いてLD-CTDを診断した。治療内容は、初回評価時から1年後までのものを記載した。

患者背景、肺機能検査結果、PaO<sub>2</sub>、気管支肺胞洗浄液、血清学的マーカーを調査した。肺機能の改善・悪化は、初回評価時と1年後の%FVCにおいて相対的10%以上の変化と定義した。またProgression-free survival(PFS)に関しても評価した。PFSは、%FVCにおいて相対的10%以上の悪化もしくは死亡までの期間と定義した<sup>9</sup>。

HRCTは胸部放射線科医により、臨床情報を用いず評価が行われた。ATS/ERS/JRS/ALATのIPF(idiopathic pulmonary fibrosis)ガイドラインに基づきUIPとしての確信度(inconsistent UIP pattern, possible UIP pattern, UIP pattern)を評価した<sup>10</sup>。HRCTは1.0mmスライスで行われ、これらの確信度評価は2013年6月に施行された。

病理組織は、胸部病理医により臨床情報を用いず評価が行われ、IIPのガイドラインに基づき病理組織診断を行った。またLD-CTDの診断基準に示されている特異的な病理所見(lymphoid aggregates with germinal centers, extensive pleuritis, prominent plasmacytic infiltration and dense perivascular collagen)についても評価した。

## 結 果

対象患者44例の病理組織型は、UIP patternが24例、NSIP patternが12例、その他が8例であった(表1)。特異的な病理所見は、表2に示した。最も多く認められた所見はProminent plasmacytic infiltration(n=32, 72%)で、LD-CTDの病理基準(≥2項目以上)を満たした症例は30例(68%)であった。UIP patternにおい

表1. LD-CTDにおける病理組織型

病理組織型	Subjects, No.(%)
UIP	24 (55)
NSIP	12 (27)
Others	8 (18)
OP	2 (5)
DAD	1 (2)
Unclassifiable fibrosis	1 (2)
Mixed pattern*	4 (9)

\* Mixed pattern included UIP+DAD, UIP+DIP, NSIP+OP and NSIP+DIP. UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organizing pneumonia; DAD: diffuse alveolar damage; DIP: desquamative interstitial pneumonia

表2. LD-CTDにおける特異的な病理組織所見

Histological features	Total (n=44)	Histological UIP (n=24)	Histological NSIP (n=12)	Histological Others (n=8)
Lymphoid aggregates with germinal centers, n(%)	21 (48)	11 (46)	8 (67)	2 (25)
Extensive pleuritis, n(%)	19 (43)	10 (41)	4 (33)	5 (63)
Prominent plasmacytic infiltration, n(%)	32 (72)	17 (71)	10 (83)	5 (63)
Dense perivascular collagen, n(%)	20 (45)	10 (41)	6 (50)	4 (50)
Two or more pathological features of LD-CTD, n(%)	30 (68)	14 (58)	10 (82)	6 (75)

Data are presented as number (%). UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; LD-CTD: lung-dominant connective tissue disease

ては、14例(58%)でLD-CTDの病理基準を満たしていた。

病理組織型別の患者背景は表3に示した。対象患者の年齢中央値は、UIP patternで65歳、NSIP patternで61歳であった。UIP patternとNSIP patternでは、年齢・性別・喫煙歴・ベースラインのPaO<sub>2</sub>・肺機能において有意な差は認められなかった。BALFにおいて好酸球上昇が、NSIP patternにおいてUIP patternよりも多く認められた。特異的な自己抗体に関しては表4に示した。RF・ANA・Nucleolar-ANA陽性患者が最も多く観察され、それぞれ12例(27%)に認められた。その後の経過で4例の患者(UIP

pattern:1例、NSIP pattern:2、その他;1例)がRAを発症したが、これらの症例はいずれもRFもしくはanti-CCPが陽性であった。Anti-Jo1陽性のNSIP patternの患者2例が、その後の経過でPM/DMを発症した。

放射線学的な特徴は表5に示した。病理学的にUIP patternであった症例のうち、HRCTにおいてUIP patternが4例、possible UIP patternが4例、inconsistent UIP patternが16例で認められた。病理学的にNSIP patternであった症例では、possible UIP patternが4例、inconsistent UIP patternが8例で認められた。HRCTでinconsistent UIP patternであった症

表3. 患者背景と肺機能・BALF検査結果

Characteristics	Total	Histological UIP	Histological NSIP	Histological Others	p Value (UIP vs NSIP)
Patients	44	24	12	8	
Age, yr	64 (36-74)	65 (39-74)	61 (36-71)	63 (53-72)	0.21
Male gender	24 (55)	15 (63)	4 (33)	5 (63)	0.10
Smoking					
Never-smokers	19	10	6	3	0.63
Former/Current-smokers	25	14	6	5	
Laboratory					
WBC, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7.2 (3.8-21.4)	7.1 (3.8-13.4)	7.5 (5.1-15.5)	10.3 (4.1-21.4)	0.46
CRP, g/dl	0.2 (0-19.3)	0.1 (0-3.6)	0.3 (0-6.9)	0.8 (0-19.3)	0.13
KL-6, U/ml	1200 (200-5600)	1200 (200-5400)	1200 (300-4400)	1400 (200-5600)	0.95
Pulmonary function, %predicted					
FVC	75.9 (46.5-138)	82.7 (46.5-138)	72.1 (48.3-112)	73.8 (53.5-83.4)	0.32
DL <sub>CO</sub>	54.5 (14.8-99.0)	50.6 (28.1-75.9)	45.0 (14.8-99.0)	57.4 (26.2-80.6)	1.0
PaO <sub>2</sub> at rest, mmHg	80.0 (50.9-104)	77.7 (60.3-104)	83.5 (64.6-91.6)	66.2 (50.9-85.4)	0.24
BAL fluid, %					
Lymphocytes ≥15.0%	7	2	2	3	0.59
Neutrophils ≥3.0%	13	2	4	7	0.08
Eosinophils ≥1.0%	13	1	7	5	0.001

Data are presented as No. (%), median (range). LD-CTD: lung-dominant connective tissue disease; UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; WBC: white blood cell count; CRP: C-reactive protein; FVC: forced vital capacity; DL<sub>CO</sub>: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; BAL: bronchoalveolar lavage

表4. LD-CTDにおける特異的自己抗体

Serological test	Total (n=44)	Histological UIP (n=24)	Histological NSIP (n=12)	Histological Others (n=8)
ANA (>1:320)	12 (27)	8 (33)	2 (17)	2 (25)
Rheumatoid Factor (>60 IU/ml)	12 (27)	5 (21)	3 (25)	4 (50)
Nucleolar-ANA	12 (27)	8 (33)	2 (17)	2 (25)
Anti-CCP	11 (25)	4 (17)	2 (17)	5 (63)
Anti-Scl-70	1 (2)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
Anti-Ro/SSA	7 (16)	3 (13)	3 (25)	1 (13)
Anti-La/SSB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-dsDNA	2 (5)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Anti-Smith	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Anti-RNP	3 (7)	2 (8)	1 (8)	0 (0)
Anti-Jo1	3 (7)	0 (0)	3 (25)	0 (0)
Anti-centromere	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)

Data are presented as number (%). Some patients had multiple positive serological tests. LD-CTD: lung-dominant connective tissue disease; UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; ANA: antinuclear antibody; Anti-CCP: cyclic anti-citrullinated peptide; Anti-Scl-70: anti-Sclero-70; Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA; Anti-RNP: anti-ribonucleoprotein

表5. LD-CTDにおけるHRCTパターン(IPFガイドラインに基づく)

	Total	HRCT diagnosis		
		UIP pattern	Possible UIP pattern	Inconsistent with UIP pattern
Histological UIP, n(%)	24	4 (17)	4 (17)	16 (67)
Histological NSIP, n(%)	12	0 (0)	4 (33)	8 (67)
Histological others, n(%)	8	0 (0)	1 (13)	7 (88)
Total, n(%)	44	4 (9)	9 (20)	31 (70)

Data are presented as number (%). UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia

表6. LD-CTDにおける治療内容、肺機能の経過、予後

Variables	Histological UIP	Histological NSIP	p value
Patients, n	24	12	
<b>Treatment</b>			
Corticosteroid, n(%)	12 (50)	8 (67)	
Cyclosporin, n(%)	10 (42)	7 (58)	
Pirfenidone, n(%)	5 (21)	0	
No treatment, n(%)	11 (46)	4 (33)	
Follow up duration, year	3.0 (0.9-5.2)	4.2 (1.9-6.5)	
<b>Outcome</b>			
Alive	17	11	0.22
Death	8	1	
<b>Cause of death</b>			
Acute exacerbation	3	0	
Chronic respiratory failure	2	0	
Non-respiratory cause	3	1	
<b>PFT results</b>			
Improved, n(%)	5 (23)	8 (67)	0.03
Stable, n(%)	11 (50)	4 (33)	
Worsened, n(%)	6 (27)	0 (0)	

Data are presented as number (%) or median (range). Follow up PFT data of two UIP patients were not available. Improvement or deterioration in PFT data was defined as more than a 10%/year change in %FVC.

LD-CTD: lung-dominant connective tissue disease; UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; PFT: pulmonary function test

例は全体で31例(70%)に認められ、そのうち52%が病理学的にUIP patternであった。

治療内容と予後に関しては表6に示した。病理学的なUIP patternでは、ステロイド(corticosteroid;CS)(10mg/day)とサイクロスポリン(CyA)(3mg/kg/day)が

それぞれ12例と10例で導入されていた。病理学的なNSIP patternでは、CSとCyAがそれぞれ8例と7例において導入されていた。Pirfenidoneによる治療は、病理学的なUIP pattern(5例)でのみ導入されていた。死亡例は病理学的なUIP patternとNSIP pattern



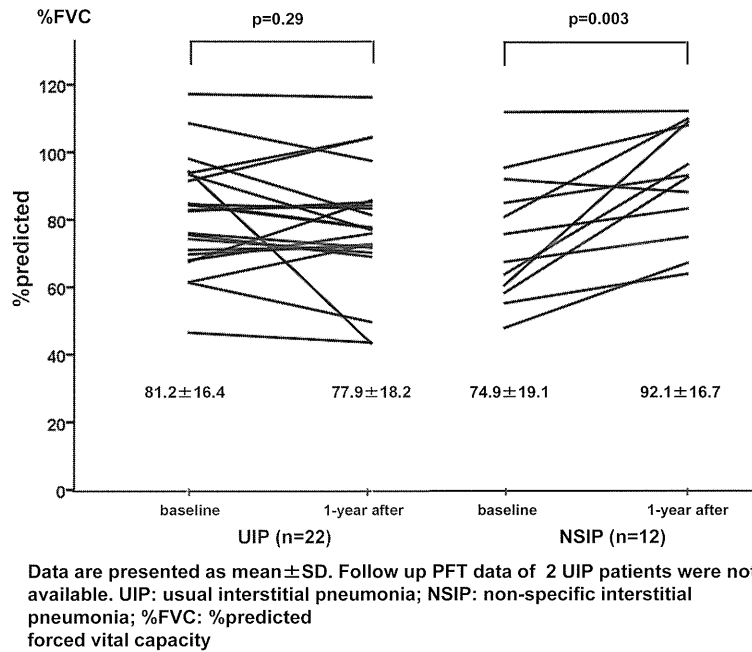
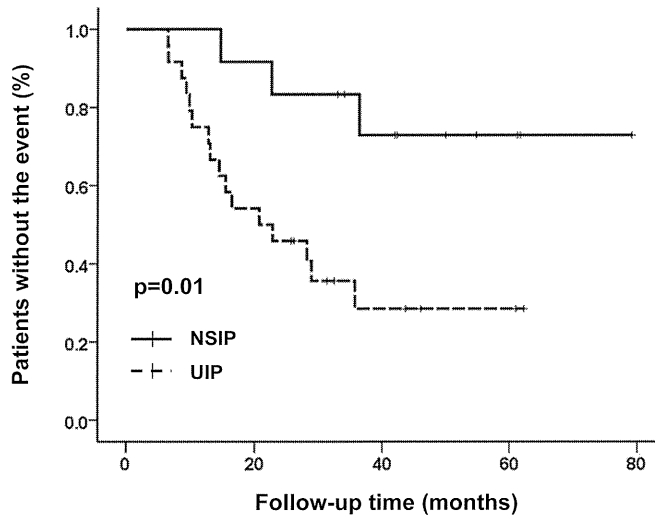


図1. 病理学的UIPとNSIP patternにおける%FVCの経過



UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia

図2. 病理学的UIPとNSIP patternにおけるPFS(Kaplan-Meier curve)

でそれぞれ8例と1例で認められ、観察期間中央値は3.6年間であった。主な死因は、病理学的なUIP patternで急性増悪が3例、慢性呼吸不全が2例、呼吸器疾患以外によるものを3例に認められた。病理学的なNSIP patternでは呼吸器疾患以外によるもの1例であった。

肺機能の経過は、%FVCの変化10%以上で分けた場合、病理学的なUIPとNSIPでは有意な差が認め

られ、NSIPで良好であった。また病理学的なNSIPでは、1年後の%FVCが有意に改善していたのに対し(ベースライン74.9%、1年後92.1%; p=0.003)、病理学的なUIP pattern(ベースライン82.1%、1年後77.9%; p=0.29)では有意な改善が認められなかった(図1)。PFSは病理学的なNSIP patternにおいて、UIP patternよりも有意に良好であった(p=0.01)(図2)。病理学的なUIP patternとNSIP patternの症例におい

てHRCTパターンでは、PFSに有意な差は認められなかった (inconsistent UIP pattern vs possible UIP pattern/UIP pattern;  $p=0.47$ ). 予後に関しても、病理学的なUIP patternとNSIP patternでは有意な差は認められなかったものの、NSIP patternで予後良好な傾向が見られた ( $p=0.08$ ).

## 考 察

血清学的な診断基準を満たしたLD-CTD症例の特徴について検討した本研究において、LD-CTDの主な病理組織型はUIP patternで次いでNSIP patternであった。LD-CTDの多くの症例で、LD-CTDの特異的な病理所見が認められた。放射線学的には、病理学的UIP patternの症例でもinconsistent UIP patternを多く認めた。病理学的NSIP patternでは肺機能が1年後の肺機能が有意に改善しており、さらにPFSに関しては病理学的なUIP patternよりも有意に良好であった。

一般的には、膠原病の間質性肺炎(CTD-IP)では主な病理組織型はNSIP patternであるのに対して、IIPではUIP patternと報告されている。PM/DMやSScによる間質性肺炎の病理組織型を検討した報告によると、NSIP patternが最も高頻度に認められた<sup>11-12</sup>。一方でRAによる間質性肺炎の病理組織型においては、UIP patternを56%、NSIP patternを33%に認めたと報告されている<sup>13</sup>。IIPに関しては、過去の報告ではUIP patternを62%に、NSIP patternを14%に認めたとされている<sup>14</sup>。我々の検討では、LD-CTDにおける病理組織はUIP patternが55%で、RAやIIPsと同等であった。我々の対象患者では、19例(43%)(UIP pattern 9例、NSIP pattern 4例、その他 6例)においてRAのいてよく認められる特異的自己抗体(RFもしくはanti-CCP)が陽性であったため、これらの症例がUIP patternが多いという結果につながった可能性がある。しかしながら、これらの症例を除いたとしてもUIP patternが最も多くに観察された。

特異的自己抗体が病理組織に与える影響というのは現在議論のあるところであるが、我々の検討では血清学的にLD-CTDの基準を満たして症例において多くが病理学的なLD-CTDの基準を満たしていた。Songらは自己抗体が陽性のIPF/UIP患者を検討し、自己抗体の存在は病理組織におけるplasma cellや

germinal centersと関連していたと報告している<sup>15</sup>。これらの結果から、膠原病の身体的特徴を持たないが特異的な病理所見を持つUIP症例をIPF/UIPと分類してよいかどうか、という疑問が起こる。IPFのガイドラインによると、病理組織において著名な炎症細胞浸潤を伴う症例はIPF/UIPから除外すると記載されている<sup>10</sup>。しかしながら、特異的な病理所見の程度によって病理学的なUIP patternを持つLD-CTDをIPF/UIPから除外してよいのかどうかは議論の余地があるところである。

我々の検討において、LD-CTD症例において約2/3がHRCTにおいてIPFとしてはinconsistent UIP patternを示した。外科的肺生検によってIPF/UIPと診断した98例の画像を検討して過去の報告において、HRCTでは29例がIPF/UIPとしては非典型的と言われている<sup>16</sup>。一方で、CTD-UIPとIPF/UIPの画像所見の差異を検討した報告では、CTD-UIPにおいてよりNSIP patternを示しやすく、約2/3の症例でNSIP patternを示したと言われている<sup>17</sup>。これらの要因としては、LD-CTDにおいては、病理組織においてCTD-UIPや自己抗体が陽性のIPF/UIPにおいて多く認められるようなgerminal centerやplasma cellなどの特異的な所見が多く見られることが影響している可能性がある。先の報告ではCTD-UIPや自己抗体陽性のIPF/UIPにおいて、自己抗体が陰性のIPF/UIPよりもHRCTでGGO (ground glass opacity)が有意に多く見られると言われている<sup>15</sup>。我々の研究では、LD-CTDの病理学的UIPにおいてはHRCTにおいてIPFとしては非典型的な症例が多く、このような症例においてはHRCTによる病理組織型の類推の限界が示唆される。

LD-CTDの臨床経過に関しては、病理学的なNSIPにおいて一年間の%FVCの経過が良好であった。さらにPFSに関しても病理学的なNSIPがUIPよりも良好であった。IIPにおいて病理組織型による肺機能の経過を示した過去の報告において、NSIPではフォローアップ中に有意な変化を認めないものの、UIPにおいて有意な低下を認めたと報告されている<sup>18</sup>。また10%以上のFVCの低下は病理学的なNSIPよりもUIPにおいて有意に多く認めたと報告されている<sup>19</sup>。LD-CTDにおいては、病理組織型は%FVCの経年的経過に影響を与えており、PFSにおいてもNSIPで良好であった。我々の研究では、病

理組織型は、LD-CTDの臨床経過に影響を与えるということを示している。

本研究の制限事項は、第1に単施設の後方視的検討で、対象症例が外科的肺生検例に限られており、セレクションバイアスの可能性を否定できない点である。しかしながら、本研究では病理組織型が臨床経過に影響を与えており、さらにこれらは画像パターンからは推測できなかったため外科的肺生検にとる病理組織型の重要性を示している。第2に本研究では、臨床経過に%FVCとPFSを用いた点である。これは、評価後12ヶ月時点でのFVCが予後と相関していることが今までの研究で報告されているからである<sup>20,21</sup>。それゆえ我々はFVCを用いて臨床経過の評価を行った。最後に、本研究は観察研究であり、治療内容が不均一な点である。LD-CTDの病理学的UIP症例において約半数例がステロイドまたは免疫抑制剤で、約1/5においてPirfenidoneで治療されていた。近年の臨床治験では、ピルフェニドンはIPF/UIPにおいてVCの経年的低下を抑制すると報告されている<sup>22</sup>。一方でステロイド、免疫抑制剤とNAC(N-アセチルシステイン)による治療は、IPF/UIPにおいて予後を悪化させると報告されている<sup>23</sup>。LD-CTDの病理学的UIP症例において、ステロイド、免疫抑制剤やこれらの併用療法が有益かどうかに関しては、今後の検討課題である。

本検討において血清学的診断基準を満たしたLD-CTD症例の臨床、放射線、病理学的な特徴の検討を行った。主たる病理組織型はUIPで次いでNSIPであった。病理学的UIPではIPF/UIPとしては非典型的な画像所見を多くに認め、さらに特異的な病理所見も多く認められた。臨床経過に関しては、病理学的なNSIPにおいてUIPよりも良好であった。LD-CTDの病理学的UIPが、CTD-UIPもしくはIPF/UIPの疾患概念に分類されるかは不明な点が多い。これらの症例の治療戦略や予後に関しては、CTD-UIPやIPF/UIPと比較し検討することが今後の検討課題である。

## 参考文献

1) 1 American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial

Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277-304 .

2) Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Call for Clarification. *Chest* 2010; 138: 251-256.

3) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-324.

4) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11): 1271-1277.

5) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23(5): 581-590.

6) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292(7): 344-347.

7) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3): 340-347.

8) Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998; 41(5): 768-777.

9) Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. randomized placebo-controlled

- trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 604-610.
- 10) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ. 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.
- 11) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583-1590.
- 12) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
- 13) Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, Kitaichi M. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-2027.
- 14) Björaker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):199-203.
- 15) Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23-30.
- 16) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Müller NL. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 433-439.
- 17) Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, Thannickal VJ, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1410-1415.
- 18) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
- 19) Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, du Bois RM. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 899-905.
- 20) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic interstitial pneumonia; The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.
- 21) Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-542.
- 22) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-829.
- 23) Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21):1968-77.

# KL-6/MUC1の分子特性が血清KL-6値に及ぼす影響 - 健常者での検討 -

今野 哲 重村 雅彦 西村 正治\*

血清KL-6値を規定する因子を検討する目的で、肺疾患を有さない健常者を対象に、MUC1遺伝子多型、及び血中KL-6の分子サイズを検討した。低分子のKL-6/MUC1を有する群(ジェノタイプAA群)では、血中KL-6/MUC1のバンドパターンは、低分子バンドのみ(L-alone)であったが、低分子に加えて中分子-高分子のKL-6/MUC1を有する群(ジェノタイプnon-AA群)では、血中バンドパターンはL-aloneに加えて中分子-高分子バンド(L/M, L/H)もしくは高分子バンドのみ(H-alone)を示し、高分子KL-6/MUC1が血中へ移行する(efflux)群と移行しない(non-efflux)群が存在することが示された。血清KL-6値をMUC1ジェノタイプと血清中KL-6/MUC1のバンドパターン(血中移行動態)を考慮して検討したところ、non-AA群の血清KL-6値はAA群よりも有意に高値であった。更に、KL-6/MUC1の血中移行動態を考慮した検討では、血中で高分子のKL-6/MUC1が検出する群で有意に血清KL-6値が高値であった。以上より、健常者における血清KL-6値は、遺伝的に高分子のKL-6/MUC1を有し、加えて高分子のKL-6/MUC1が血中に移行する群で高値を示すと考えられた。

## A. 研究目的

昨年度我々は、サルコイドーシス患者における血清KL-6値は、遺伝的に規定されたKL-6/MUC1の分子サイズと関連があり、血清KL-6値を解釈する上ではKL-6/MUC1の局所産生に加えて分子特性や血中移行動態について考慮することが重要であることを報告した(Shigemura M, *et al.* J Trans Med 2013). しかしながら、この研究成果は疾患群のみを対象とした検討であり、血清KL-6値とKL-6/MUC1の分子特性や血中移行動態との関係が正確に反映されていない可能性があった。本研究は、健常者における血清KL-6値とKL-6/MUC1の分子特性および血中移行動態との関係を検討する。

## B. 研究方法

### 1. 検体採取

当科関連施設の健康診断を受診し、下記4項目(1～4)に該当する被検者を除外した健常者250例に対し、血清のKL-6測定とウエスタンブロットならびにMUC1遺伝子多型を解析し、血清中KL-6値とKL-6/MUC1の分子サイズ、MUC1遺伝子多型の関係および、健常状態で血清KL-6値に影響を及ぼす可能性がある因子(喫煙歴、年齢、腎機能)との関連性について検討した。

(1)呼吸器疾患の既往がある、(2)肺活量:80%以下、(3)1秒率:70%以下、(4)eGFR:60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下

(倫理面への配慮)

すべての対象者から本研究における文書によるインフォームドコンセントを得ており、北海道大学医

学部医の倫理委員会は、本研究の実施を承認している。

### 2. KL-6の測定

BALFと血清中KL-6の測定は、抗KL-6抗体が結合したビーズ固相と電気化学的変化で発光するルテニウム錯体を標識した抗KL-6抗体を用いたサンドイッチ法(電気化学発光免疫測定法)によるピコルミ®KL-6(三光純薬)で測定した。

### 3. ウエスタンブロット

#### 1) サンプル調整

BALFもしくは血清を精製水で希釈した希釈サンプル 39μLにNuPAGE® LDS Sample Buffer (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)15μL, NuPAGE® Reducing Agent(Invitrogen)6μLを加えて70℃・10分間の加熱処理をおこなった。

#### 2) SDS-PAGE

上記サンプル調整液 10μLをNuPAGE® 3-8% Tris-Acetate gel(Invitrogen)にアプライし、NuPAGE® Tris-Acetate SDS Running Buffer (Invitrogen)を用いて150V・定電圧下・90分間の電気泳動をおこなった。

#### 3) ブロッティング

電気泳動後のゲルをNitrocellulose Membrane (0.2μm pore size)(Invitrogen)に0.1%NuPAGE® Antioxidant含NuPAGE® Transfer Buffer (Invitrogen)を用いて30V・定電圧下・60分間の泳動条件でトランスファーした。

#### 4) ブロッキング

トランスファーされたメンブランを3%スキムミルクリン酸緩衝液中に4℃・一昼夜静置した。

表1 臨床背景

	Healthy subjects
No. of subjects	250
Men/women	113/137
Age, y	51 (24-77)
Cigarette smoking	
Never/current	157/93
MUC1 gene polymorphism	
AA/AG/GG	204/40/6
Serum KL-6 concentrations, U/ml	214 (112-759)
eGFR levels, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	84.6 (60.3-268.7)

Data are presented as median (range).

## 5) 抗原抗体反応

ブロッキング後のメンブランを WesternBreeze® Chromogenic Immunodetection キット (Invitrogen) の洗浄液で洗浄し、このメンブランを抗KL-6抗体(三光純薬供与品、供与された抗体液をブロッキング液で100倍希釈したものを使用)で37°C・4～5時間のインキュベーションをした。その後、このメンブランを洗浄液で洗浄し、WesternBreeze® Chromogenic Immunodetection キットの Secondary antibody solution で室温・30分間のインキュベーションをおこなった。

## 6) 染色

Secondary antibody solution でインキュベーションしたメンブランを洗浄液で洗浄し、このメンブランを WesternBreeze® Chromogenic Immunodetection キットの Chromogenic substrate で室温・10～20分間のインキュベーションをおこなった。

## 4. MUC1 遺伝子型の同定

## 1) genomic DNA の抽出

EDTA 加全血からセパジーン(三光純薬)を用いて genomic DNA を抽出した。DNA 濃度の測定には NanoDrop 3.0.0(NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) を使用した。以上の方法で抽出した genomic DNA は0.8%アガロースゲル中で電気泳動をおこない分解が起きていないことを確認し、解析まで-80°Cで凍結保存した。

## 2) rs4072037 ジェノタイプピング

rs4072037 ジェノタイプピングは、TaqMan® SNP Genotyping Assay(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用いて Applied Biosystems 7300 リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)で解析した。

## C. 研究結果

先行研究において、我々はMUC1 遺伝子多型と気管支肺胞洗浄液中KL-6/MUC1 の分子サイズとの間に関連性があることを報告した(Shigemura M, *et al.* J Trans Med). つまり、Aアレルを有するような対象群では、気管支肺胞洗浄液中KL-6/MUC1 の分子サイズは低分子～中分子サイズに、Gアレルを有するような対象群では低分子～高分子サイズになることを見出した。本研究では、先行研究の結果を元に、健常者をMUC1 遺伝子多型の結果から低分子サイズのKL-6/MUC1 を有する群(ジェノタイプAA群)と低分子サイズのKL-6/MUC1 に加えて中分子～高分子サイズのKL-6/MUC1 を有する群(ジェノタイプnon-AA群)の2群に分け、1)肺胞中KL-6/MUC1 の血中移行動態の推定、2)KL-6/MUC1 の血中移行機序の推定、3)KL-6/MUC1 の血中移行動態と血清KL-6値との関係を検討した。

## 1) 肺胞中KL-6/MUC1 の血中移行動態の推定

ジェノタイプAA群では、血中KL-6/MUC1 のバンドパターンは低分子バンドのみ(L-alone)で、群全体の93.1%の健常者において肺胞中KL-6/MUC1 が血中へ移行していることが観察された。一方、ジェノタイプnon-AA群では、血中KL-6/MUC1 のバンドパターンはL-aloneに加えて中分子～高分子バンド(L/M, L/H)もしくは高分子バンドのみ(H-alone)であった。また群全体の15.2%の健常者で中分子～高分子サイズのKL-6/MUC1 が肺胞から血中へ移行していることが観察された。このことから、ジェノタイプAA群(中分子～高分子サイズのKL-6/MUC1 を有する群)では、高分子サイズのKL-6/MUC1 が血中へ移行する(efflux)群と移行しない(non-efflux)群

表2 MUC1 ジェノタイプと血清中KL-6/MUC1 バンドパターンの関係

		Band patterns in serum				Total
		L-alone	L/M, L/H	H alone	Not detected	
rs4072037	AA	190			14	204
		93.1%			6.9%	100.0%
	AG	32	6		2	40
		80.0%	15.0%		5.0%	100.0%
	GG			1	5	6
				16.7%	83.3%	100.0%
Total		222	6	1	21	250
		88.8%	2.4%	0.4%	8.4%	100.0%

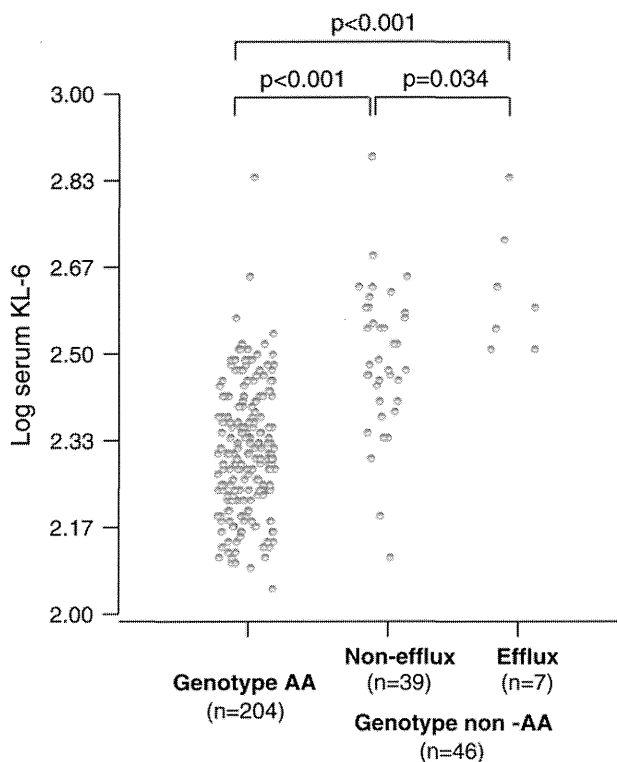


図1 血清KL-6値とMUC1ジェノタイプ、血清中KL-6/MUC1バンドパターンとの関係

が存在することが示唆された(図1)。

## 2) KL-6/MUC1の血中移行機序の推定

過去の報告では、血清KL-6値は喫煙歴や加齢、腎機能と関連があることが報告されておりこれらの因子がKL-6/MUC1の血中移行機序と関連があることが示唆されている。

本研究において、ジェノタイプAA群では、血清KL-6値は既報のとおり喫煙歴、年齢、腎機能と有意な相関関係にあり、これらの因子がKL-6/MUC1の血中移行機序に影響を及ぼしている可能性が示唆された。これに対して、ジェノタイプnon-AA群では血清KL-6値とこれらの因子との間に有意な相関関係は認められず、これらの因子以外にも血中移行動態に関与している因子が存在する可能性が示唆された。

## 3) KL-6/MUC1の血中移行動態と血清KL-6値との関係

健常者の血清KL-6値をMUC1ジェノタイプと血清中KL-6/MUC1のバンドパターン(血中移行動態)を考慮して検討した。MUC1ジェノタイプ別の検討では、ジェノタイプnon-AA群(高分子サイズのKL-6/MUC1を有する群)の血清KL-6値はジェノタイプAA群(低分子サイズのKL-6/MUC1のみを有する群)よりも有意に高値であった。KL-6/MUC1の血中移行動態を考慮した検討では、血中で高分子サイズのKL-6/MUC1が検出する健常者群で有意に血清KL-6値が上昇していた。

以上のことから、健常者における血清KL-6値は、遺伝的に高分子サイズのKL-6/MUC1を有し、加えて高分子サイズのKL-6/MUC1が血中に移行するような健常者で高値を示すと考えられた。

## D. 結 論

健常者における血清KL-6値は、遺伝的に規定されたKL-6/MUC1の分子サイズや血中移行動態と関連があった。血清KL-6値を解釈する上ではKL-6/MUC1の分子特性や血中移行動態について考慮することが重要である。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y, Shijubo N, Shimizu C, Nishimura M. Serum KL-6 concentrations are associated with molecular sizes and efflux behavior of KL-6/MUC1 in healthy subjects. Clin Chim Acta. 2013;424:148-52.



# 特発性肺線維症の急性増悪発症後における ステロイドパルス療法後早期の予後についての検討

石井 晴之      皿谷 健      田中 康隆      滝澤 始\*

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪においてステロイドパルス療法を導入するが、明確な治療効果および効果予測因子は不明である。今回、retrospective chart studyとしてステロイドパルス療法後28日以内の予後について解析した。AE発症後の14日以内の死亡率は18.4%、そして28日以内の死亡率は31.6%で、28日時点で生存していても17例(65%)は人工呼吸器管理も含めて酸素療法の継続を必要としている症例であった。AE発症後はステロイドパルス療法後の早期においても予後不良で、早期治療効果がみとめられない症例が大半を占めていた。

---

杏林大学医学部附属病院呼吸器内科

\* 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

IPFの急性増悪(acute exacerbation: AE)は予後不良であり、死亡率60%以上の報告が多い。予後因子としては非喫煙者、FVC低値、MRC score高値、BMI高値、6カ月間でのFVC低下など、AE発症前の臨床像は解析されている。このAEに対する治療は我が国において、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の平成6年度報告書に記載されているステロイドパルス療法が、20年近く経過した現在でも治療の中心的存在として用いられている。近年では、免疫抑制薬の併用、好中球エラスターゼ阻害薬、またポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX)療法などが施行されている。しかし、全体的な予後の改善は得られず厚生省調査でのWeb登録結果では生存期間中央値は1.67ヶ月と報告されている。

AE発症後の予後不良で3ヶ月死亡率60%以上あり、また人工呼吸器管理例では死亡率90%に達する。またAE発症時の重症度によっては54%、80%と異なる結果の報告もある。AE発症後は症例によりさまざまな治療導入や臨床経過により治療効果が評価困難であり、早期予後を検討した報告は乏しい。そのためステロイドパルス療法1ヶ月以内の予後を明らかにすることを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

2009年1月から2013年12月までに当院にて特発性肺線維症の急性増悪(AE)にて緊急入院を要し、AE診断後ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/日を3日間)施行した38例を対象に、ステロイドパルス療法後の28日以内の早期予後について検討した。

特発性肺線維症の診断は、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の特発性間質性肺炎診断と治療の手引き<sup>7)</sup>に従って、IPF臨床診断例であり、IPF急性増悪の定義はIPFの経過中に1ヶ月以内の経過で①呼吸困難の増強、②HRCT所見で蜂巣肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、③PaO<sub>2</sub>の低下のすべてがみられる症例で、かつ明らかな感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外したものとした。

主要評価項目は28日以内の死亡率であり、副次

評価項目として28日生存者と死亡者における臨床項目(年齢、性、AE発症前のIPF罹病期間・修正MRC・在宅酸素療法の有無・ステロイド治療の有無、AE発症時およびパルス後8日目の血液検査所見)の比較検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」を遵守しており、介入試験はなくretrospective chart studyとして行っている。

## C. 研究結果

対象となった38例のAE発症時の年齢は中央値80歳(59—87歳)で、男女比は26 / 12であった。AE発症までのIPF罹病期間は中央値29ヶ月で診断から300ヶ月経過後の症例もみられた。またAE発症前の臨床経過における修正MRC値は12例(32%)がレベル2であり、レベル2以下が68%を占めていた。AE発症時の血清マーカーとしてKL-6、SP-D、LDH、CRP(中央値:min.-max.)は、それぞれ1838(373-11800) U/ml, 383(24.2-2140) ng/ml, 337(221-1096) ng/ml, 6.9(0.1-24.8) IU/Lであった。

### (AE発症後の生存曲線：予後因子別)

図1に全38症例のAE発症後の経過を含めたIPF診断後の生存曲線を示す。生存期間中央値は73ヶ月、5年生存率58%、10年生存率38%であった。このうちAE発症後28日以内の生存曲線だけを抽出したものを図2に示す。AE発症後の14日以内の死亡率は18.4%、そして28日以内の死亡率は31.6%であった。また28日時点で生存していても17例(65%)も人工呼吸器管理も含めて酸素療法の継続を必要としている症例であった。

AEの急性増悪因子として一般的に高齢、低肺機能は主要危険因子として報告されている。今回の38症例においても高齢者(75歳以上)、IPF長期経過例(5年以上)、そして在宅酸素導入例に注目し、それぞれの生存曲線を比較して検討した。75歳以上の22例では14日以内の死亡率13.6%、28日死亡率36.4%と75歳未満と比較して有意な差はなかった(図3)。5年以上の長期経過11例では14日および28日以内共に死亡率27.3%で、5年未満の罹患歴例と有意な差をみとめなかった(図4)。そして在宅酸素療

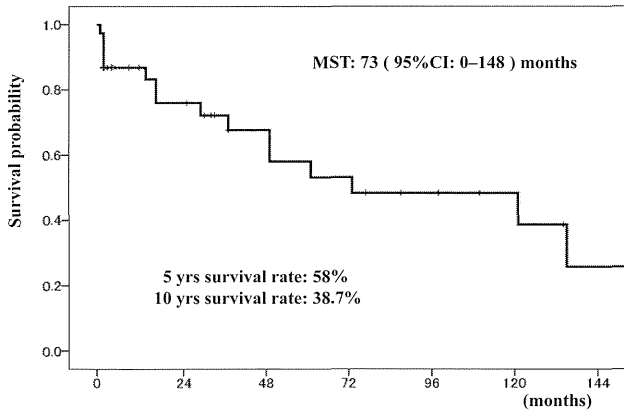


図1: IPF-AE発症38例の全生存曲線

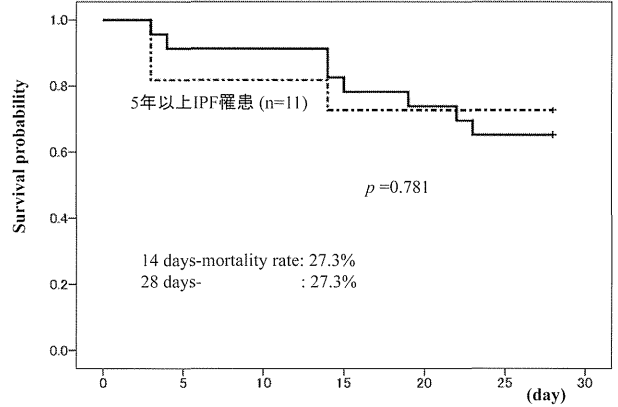


図4: 長期IPF罹患例のAE発症後28日以内の生存曲線

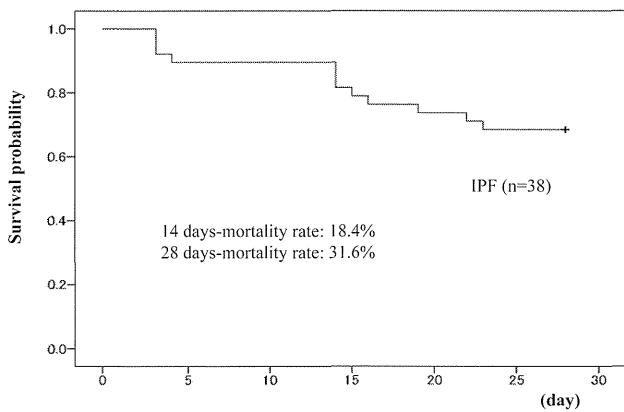


図2: AE発症後の28日以内の生存曲線

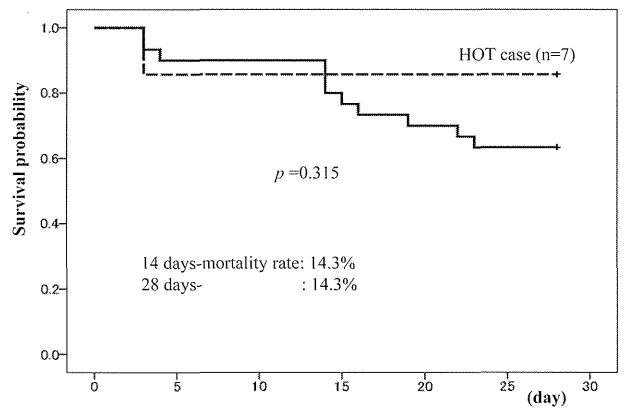


図5: 在宅酸素症例でのAE発症後28日以内の生存曲線

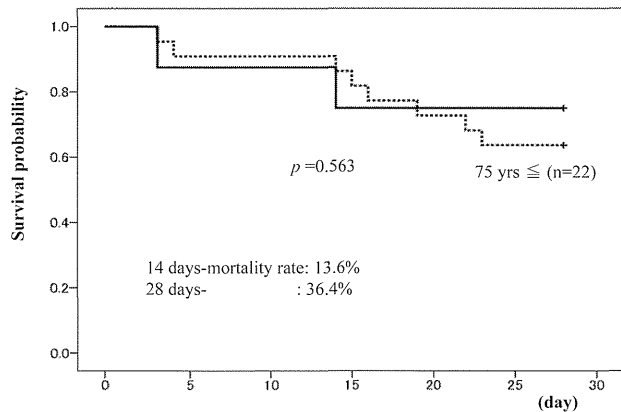


図3: 75歳以上でのAE発症後28日以内の生存曲線

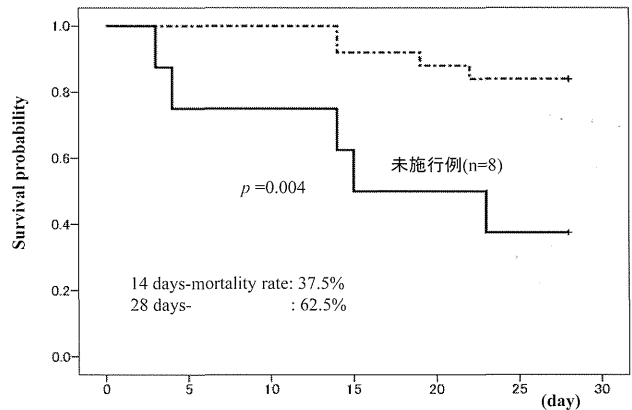


図6: 後療法未施行例でのAE発症後28日以内の生存曲線

法例7例では28日以内の死亡は1例のみであり、在宅酸素導入されていない症例でも14日以内の死亡率20%、28日以内の死亡率36.7%と有意差みられない結果であった(図5)。またステロイドパルス後、つまり4日目から後療法(≥0.8mg/kg/day prednisolone)の未施行8例における生存曲線では14日以内の死

亡率37.5%、28日以内の死亡率62.5%と著しく予後不良をみとめていた(図6)。

### (危険因子の評価)

AE発症後28日時点での生存者26例と死亡者12例について、AE発症時の臨床項目を単変量解析にて比較検討した結果を(表1)に示す。この中でAE

表1: IPF-AE発症時における臨床所見の比較(28日時点での生存者, 死亡者)

	Survivor at day 28	Non survivor	P value
	n=26 median (min-max)	n=12 median (min-max)	
Age at admission due to AE	76.5 (53-88)	80.0 (59-87)	0.648
Male/Female	19 / 7	7 / 5	0.363
Duration from Dx of IPF (month)	30 (0-300)	36 (1-310)	0.543
modified MRC (median)	2 (0-4)	3 (1-4)	0.187
Pre-steroid treatment	2 (7%)	3 (25%)	0.157
Home oxygen therapy	6 (23%)	1 (8%)	0.255
<b>At admission due to AE</b>			
KL-6	1662(373-11800)	1805(593-5071)	0.842
SP-D	378(24.2-2140)	372(119-1070)	0.85
LDH	322(206-1096)	424(331-867)	0.029
CRP	10.9(0.1-34)	12.6(3.4-21.2)	0.182
WBC	10500(5200-23900)	13000(3900-24600)	0.54
Hb	12.8(9.5-18)	12.2(10.6-13.9)	0.37
Plt	21.7(5.4-37.7)	25.8(7.4-60)	0.209
TP	7.1(5.4-8.4)	6.9(4.7-8.2)	0.362
alb	3.3(2.3-4.0)	2.7(1.9-4.0)	0.117
<b>Treatment with steroid-pulse</b>			
High dose steroid †	21 (81%)	4 (33%)	0.01
Cytotoxic agent ‡	10 (38%)	8 (67%)	0.106

AE: acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, †High dose steroid:  $\geq 0.8\text{mg/kg/day}$  prednisolone after steroid pulse, ‡cytotoxic agent: azathioprine, cyclosporine, or cyclophosphamide.

発症時のLDH値(中央値)は生存例322 IU/Lに対し、424 IU/Lと有意に高値( $p=0.029$ )であった。また生存者26例中21例(81%)は治療開始4日目からの後療法を施行しているのに対し、死亡者は4例(33%)のみ施行であった( $p=0.01$ )。しかし、危険因子として年齢、在宅酸素療法の有無、AE時のLDH値、そして後療法の有無に関して2項ロジスティック回帰による多変量解析では有意な相対リスクは抽出できなかった。

次にAE時のLDH値と治療8日目のLDH値の変動を図7に示す。死亡者は424 IU/Lから402 IU/Lへと低下に対し、生存者では中央値322 IU/Lから288 IU/Lへ低下していた。これらの変動はWilcoxonの符号付き順位検定では有意差はみられなかった。

## D. 考 察

IPFは慢性進行性の経過で、有効な治療法が確立されていない予後不良な疾患である。その臨床経過の中で最も重要な予後因子となるのがAEである。2007年には国際的に共通認識されたAEが定義されている。AE発症後の予後は極めて不良とされるが、9ヶ月以内の死亡率20%という報告から人工呼吸器管理症例の死亡率は90%以上という結果まで幅広い。また呼吸不全・血清マーカー値・画像所見からAE重症度を規定した報告では重症度により3ヶ月以内の死亡率が明らかに異なっていた。しかしこれらの報告された死亡率はほとんど院内死亡率と大きな差がなく、不可逆性の重症呼吸不全が月単位で遷延して死亡に至る症例も少なくない。しかしAE発症後から死亡に至るまでの経過を明確にした報告はなく、今回ステロイドパルス療法後の早期予後を評