

特発性肺線維症14例における臨床経過と 血清 KL-6 との関連についての検討

藤原清宏 江川勝士

要旨 2004年1月から2005年10月までに当院で加療した特定疾患診断基準を満たす特発性肺線維症の症例で、高分解能CT (high-resolution CT; HRCT) で蜂巢肺が両側下葉背側、胸膜直下優位にみられる症例14例を対象とし、臨床経過と経時的に測定した血清 KL-6 (以下 KL-6) との関連について検討した。経時的に進行し死亡した5例において、KL-6の高値が持続したものは1例のみで、他の2例はKL-6が下降して軽度上昇にとどまり、別の2例では正常範囲内に下降した。KL-6が下降する症例においては、特発性肺線維症は不活動性になっているものと考えられるが、それでも呼吸不全は進行していく群が存在することが示された。

(キーワード: 特発性肺線維症, KL-6, HRCT)

Clinical Course in Idiopathic Pulmonary Fibrosis 14 Cases and
Examination about Connection with Serum KL-6

Kiyohiro Fujiwara and Katsushi Egawa

Abstract In this hospital by October, 2005 since January, 2004 the 14 cases of the idiopathic pulmonary fibrosis that was under the medical treatment were intended for. HRCT showed honeycombing in the subpleural area and in the posterior aspect of both lower lobes. Clinical course of the 14 cases and connection with transition of the measured serum KL-6 were reviewed. In the one case that died of idiopathic pulmonary fibrosis, KL-6 changed by a high level rise. As for the 2 cases, KL-6 dropped to slight increase, and, as for the other 2 cases, the value dropped in a within normal limits more. In the cases that KL-6 dropped, it was thought that idiopathic pulmonary fibrosis became inactivity. However, it was thought that respiratory insufficiency in itself could aggravate it.

(Key Words: idiopathic pulmonary fibrosis, KL-6, HRCT)

緒 言

KL-6は、1985年に河野らが発見した糖蛋白抗原である¹⁾。彼らが作成したモノクローナル抗体が認識するKL-6は分子量100万以上の巨大分子であり、肺細胞抗原クラスター分類で、クラスター9に分類されているmucin 1に属するムチンである。KL-6はII型肺胞上皮、呼吸細気管支上皮細胞、気管支腺漿液細胞などに発現しており、とくに間質性肺炎では増生したII型肺胞細胞に

強く発現し、さらに血中でも高値を示すことが報告されている。KL-6は、当初は血清腫瘍マーカーとして研究されていたが、肺外臓器の良性疾患では血清値でほとんど上昇せず、現在では、間質性肺炎の活動性の指標としてまたは線維化の過程に関与する物質として注目されている。特発性間質性肺炎(以下IIPs)の患者ではその70-90%でKL-6が上昇し、また、活動性の高い症例で陽性率が高く、かつ、KL-6値もより高値になることが報告されている²⁾。特発性肺線維症(以下IPF)の急性

国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科

別刷請求先: 藤原 清宏 国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科

〒418-0103 静岡県富士宮市上井出814

(平成17年11月25日受付)

(平成18年2月18日受理)

増悪例においては、ステロイドパルス療法前と1週間後のKL-6値の比較で、不変または低下した群は上昇した群より予後がよかったとしている³⁾。すなわち、ステロイドパルス療法前後におけるKL-6値の推移はパルス療法の有効性を早期に判断する指標となる可能性があるとしている。しかし、慢性かつ進行性の経過をたどる予後不良の疾患であるIPFにおいてKL-6の測定を長期間にわたってなされた報告はきわめて少ない。

対象と方法

HRCT所見で蜂巢肺が認められない場合は他のIIPsとの鑑別が困難な場合が多く、外科的肺生検によって診断することが推奨される⁴⁾。しかし、IPFにおいてHRCT所見で蜂巢肺が認められれば臨床診断は可能とされる⁵⁾。そこで、2004年1月から2005年10月までに当院で加療した厚生労働省特定疾患診断基準⁵⁾を満たすIPFの症例で、HRCTで蜂巢肺が両側下葉背側、胸膜直下優位にみられる症例14例を対象とし、retrospectiveにその臨床像を検討した。そのうち、2004年1月からの初診は2例であった。肺合併症としての肺抗酸菌症と肺癌を発症した症例はそれぞれ3例、2例あった。IPFの14例の臨床経過と経時的に測定したKL-6との関連について検討した。KL-6は500U/ml未満が基準値とされている⁶⁾。そこでKL-6が500U/ml未満を「正常範囲内」、500U/mlから1000U/mlを「軽度上昇」、1000U/mlから2000U/ml未満を「中等度上昇」、2000U/ml以上を「高度上昇」と定義した。

結 果

全例とも厚生労働省特定疾患基準⁵⁾によりIPFと診断した。性別は男性11例、女性3例で、初診時の年齢は59歳から78歳、平均68.0±6.8歳であった (Table 1)。全例ともHRCT像において蜂巢肺が両側下葉背側、胸膜直下優位に認められた。2005年10月までの生存例は8例であった。そのうち、入院歴はあるものの、在宅酸素療法 (以下HOT) を行っていない症例は4例であり、一方、呼吸困難のためHOTを導入した症例は4例で、これらの症例では、運動時に重度の低酸素血症が認められていた。HOTを行っている症例には、呼吸困難に応じてステロイドの投与を行ったが、これらの症例はIPFにおいて活動性や不安定性を考慮した。2005年10月までの死亡例は6例に認めた。死因は呼吸不全が5例で、肺癌が1例であった。

1) 感染症と肺癌について

肺抗酸菌症の合併症のある症例は3例 (A, C, E) あった。3例ともにステロイドの投与歴はなかった。肺結核の症例は2例 (C, E) あり、抗結核薬投与により排菌は陰性化した。うち1例 (C) は、右肺尖部の空洞に菌球を有する肺アスペルギルス症を続発し、抗真菌剤治療中によりコントロールされた (Fig. 1)。経過中、下肺野背側における蜂巢肺は増強してきた。もう1例 (A) は *Mycobacterium avium* 肺感染症で化学療法により、排菌は陰性化し、呼吸器症状の訴えもない。

肺癌合併例は2例あり、1例 (B) は扁平上皮癌で、2001年1月にcT1N0M0のため左上葉部分切除を行

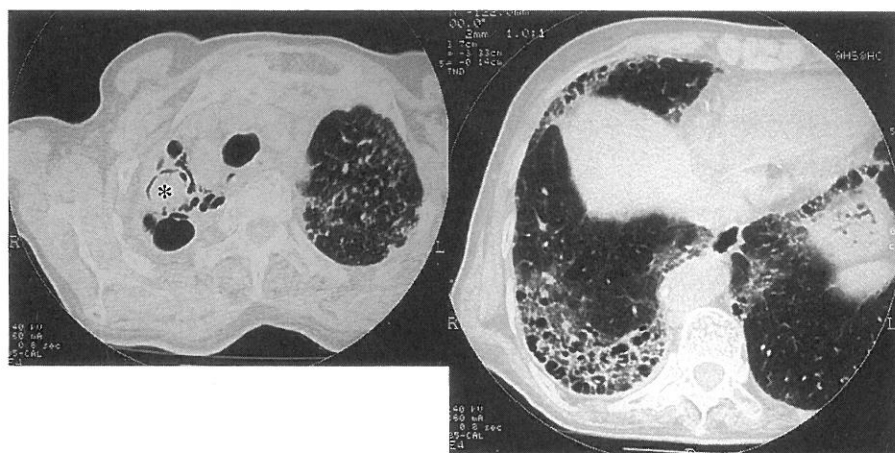


Fig. 1 Case C

The patient suffered from a complication of aspergillosis from plumonary tuberculosis.

* showing fungus ball.

Table 1. Idiopathic pulmonary fibrosis 14 cases in this hospital

case	sex	age	life or death	HOT	mycobacterium	cancer	KL-6 maximum	KL-6 minimum
A	male	64	survival	-	+	-	1910(2004/2)	871(2005/8)
B	male	69	survival	-	-	+	1350(2001/1)	876(2001/9)
C	female	78	survival	-	+	-	1320(2005/9)	1220(2005/10)
D	female	62	survival	-	-	-	2030(2005/3)	1350(2004/12)
E	female	64	survival	+	+	-	1790(2004/9)	707(2005/8)
F	male	76	survival	+	-	-	1510(2005/10)	529(2003/12)
G	male	72	survival	+	-	-	771(2001/10)	500(2004/10)
H	male	78	survival	+	-	-	2760(2004/12)	874(2005/10)
I	male	76	death*	+	-	-	1260(1999/2)	717(2004/4)
J	male	63	death*	+	-	-	1560(2004/2)	881(2004/9)
K	male	59	death*	+	-	-	3170(2004/4)	2490(2002/7)
L	male	66	death*	+	-	-	1650(2003/2)	314(2005/1)
M	male	60	death*	+	-	-	1770(2001/3)	390(2005/8)
N	male	65	death(cancer)	+	-	+	ND	ND

HOT: Home oxygen therapy

*: The cause of death was respiratory insufficiency.

っていて、現在まで再発なく健在である。あと1例(N)は腺癌で、IPFの自覚症状が軽度であったため、5年間医療機関に受診されず、呼吸困難で受診した時には広範囲の肺転移がみられ、在宅酸素療法と緩和医療での対応を行ったが、初診時から9年後に死亡した。

2) KL-6の推移についての検討

2005年10月時点の生存例とIPF増悪による死亡例のKL-6の推移をFig. 4, 5, 6に示す。また、測定したKL-6の最高値と最低値をTable 1に示す。

(1)死亡例について

死亡例(I, J, K, L, M)のうち呼吸不全が進行した時、KL-6が「高度上昇」のまま死亡したのはFig. 2に示す1例(K)のみであった。その症例ではKL-6は死亡3年前から2000U/ml以上と「高度上昇」で推移し、死亡前も2770U/mlであった。その他3例のKL-6は、最高値は中等度の範囲内であったが、死亡前、「軽度上昇」(I, J)または「正常範囲内」(L, M)にあった。症例Iは死亡約5年前に最高値1260U/mlであったが、漸次下降し、死亡前には717U/mlを示した。症例Jは死亡8ヵ月前には最高値1560U/mlであったが、死亡前には881U/mlであった。HRCTでは牽引性気管支拡張と蜂巣肺が認められた(Fig. 3)。症例Lは死亡約2年前には最高値1650U/mlであったが、漸次下降し、死亡前には「正常範囲内」の314U/mlであった。症例Mは呼吸不全が経年的に進行し、KL-6は初診時より漸次下降傾向を示した。2001年に最高値1770U/mlを示したが、死亡前には「正常範囲内」の最低値390U/mlであった。HRCTでは著しい蜂巣肺が認められた(Fig. 7)。

(2)生存例について

生存例では、酸素補給を必要とし、重症度分類判定表

ではIV度の症例は2例(F, I)あった。KL-6の低下が著しい症例Iは2004年12月に最高値2760U/mlであったが、2005年10月には最低値874U/mlに下降し、KL-6値からは不活動性に傾いていたが、労作時に著しい酸素飽和度の低下があり、2005年10月現在 performance status 4である。2005年の症例IのHRCTにおいて、Fig. 8に示すように著しい蜂巣肺が認められた。一方、KL-6の上昇が著しい症例Fは、1000U/ml以下で経過していたが、急速に2005年10月1510U/mlに達し、KL-6値から活動性を示し、労作時に著しい酸素飽和度の低下があり、2005年10月現在 performance status 4である。その他の現時点における生存例6例の重症度分類判定表ではIII度は症例E, Gで酸素補給を必要とし、II度は症例A, B, C, Dで、酸素補給を必要としていない。症例EのKL-6は、2004年9月1790U/mlから2005年8月707U/mlにまで下降し、KL-6値からは不活動性に傾いていたが、呼吸困難は増強し、2005年5月より酸素補給を必要としている。症例GのKL-6は「軽度上昇」にとどまり、呼吸状態の経時的変化はないが、現時点まで気胸を繰り返している。酸素補給をしていない症例Aは無症状であるが、一方、症例B, C, Dは咳を主訴としている。症例A, B, C, Dにおいては、KL-6はおおむね「中等度上昇」で推移していて、KL-6の上昇・下降で呼吸困難の訴えの差はなかった。また、症例A, B, C, Dにおいて経過観察中に呼吸状態・HRCT像が改善したのものもなかった。

考 察

IPFは慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす予後不良の疾患である。蜂巣肺は非可逆的な線維化の終末像にとりま

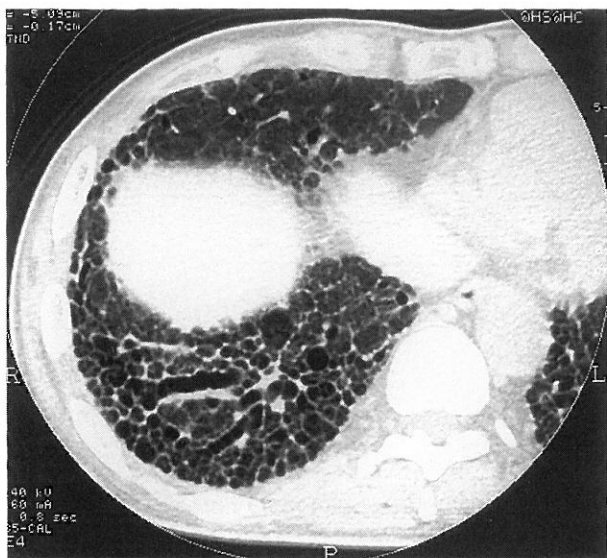


Fig. 2 Case K
The patient deceased.
KL-6 changed as an advanced rise.

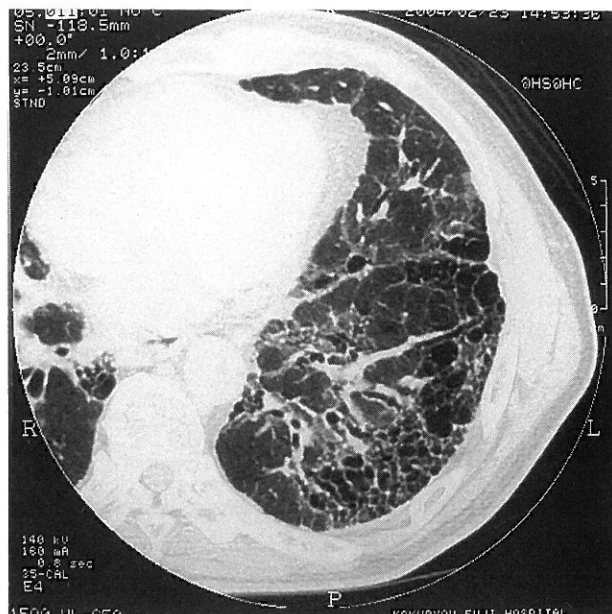


Fig. 3 Case J
The patient deceased.
KL-6 dropped before death.

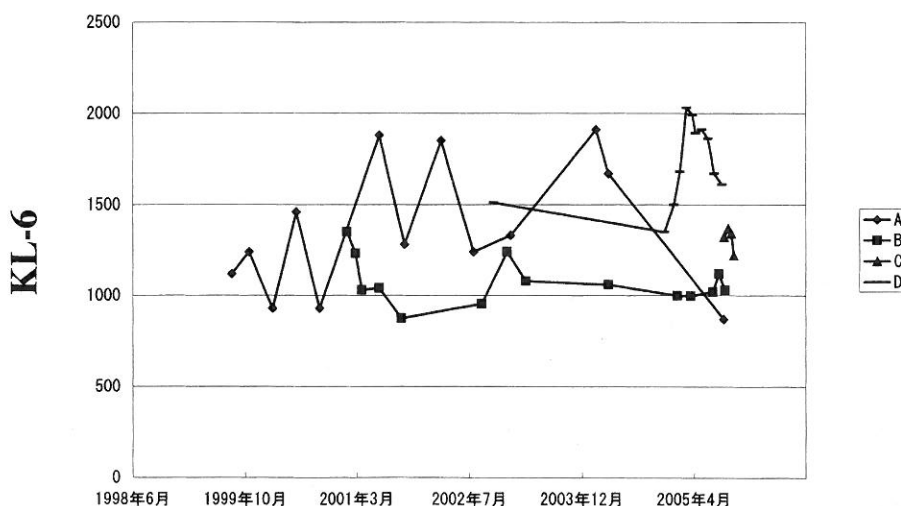


Fig. 4 The survival group without home oxygen therapy for idiopathic pulmonary fibrosis

う嚢胞性病変を意味していて、IPFの主要所見とされている⁷⁾⁸⁾。厚生労働省特定疾患認定基準において高齢者(おもに50歳以上)に多いIPFに対しては、HRCTによる明らかな蜂巢肺が確認できる場合、病理組織学的検索なしに診断してよいとされている⁹⁾。今回の検討は蜂巢肺を確認したIPFの症例のみを選出し、治療に反応しやすい他のIIPsは除外している。

まず合併症としての感染症と肺癌について自験例から検討する。IPFにおいては、ステロイドの投与がなくても Compromised lung になっているために⁹⁾、感染症と

して肺抗酸菌症・肺真菌症の合併に留意し、感染症の疑いがあれば各種培養検査を行うべきである。自験C例は、抗結核薬の治療後に肺結核後遺症としてアスペルギルス症になったと考えられた。この症例は、現時点まで喀痰より継続してアスペルギルスが同定されているが、抗真菌剤の投与で比較的安定している。さらに、IPFは肺癌を高率に発生することは知られている¹⁰⁾。症例Bのように肺部分切除後であっても3年6ヵ月再発なく、問題なく日常生活を送っている症例がある一方、現実問題として診療を中断したため、症例Nのように肺癌を早

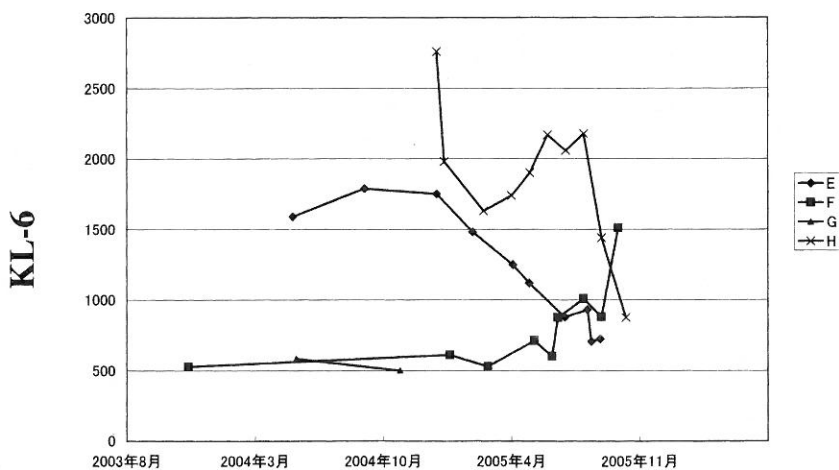


Fig. 5 The survival group with home oxygen therapy for idiopathic pulmonary fibrosis

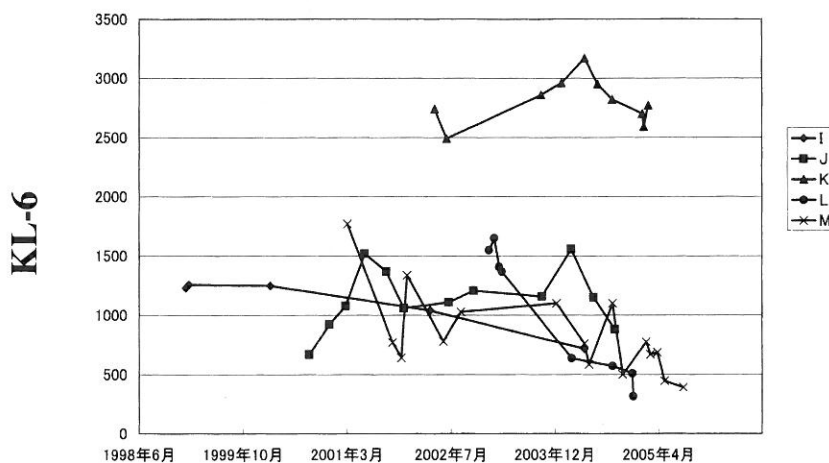


Fig. 6 The death group of respiratory insufficiency by idiopathic pulmonary fibrosis

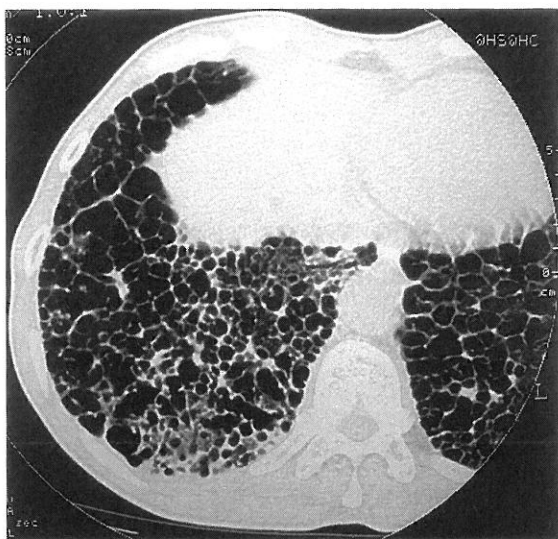


Fig. 7 Case M
The patient deceased.
KL-6 dropped before death.

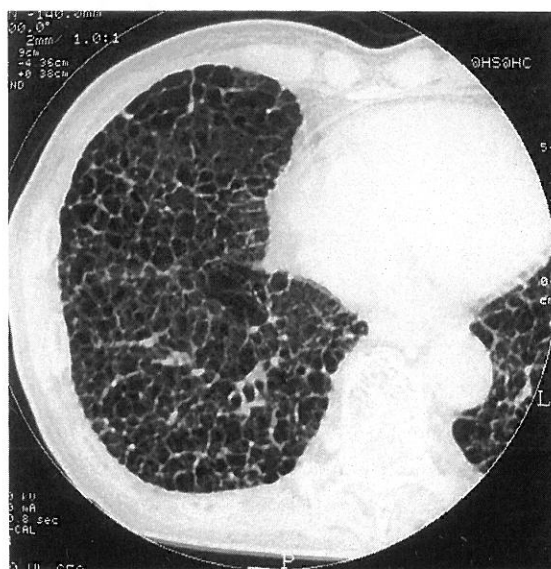


Fig. 8 Case I
The patient is surviving.
Respiratory insufficiency was advanced,
but KL-6 dropped.

期発見できない症例もあった。自覚症状はなくても患者に画像診断を含めた長期間にわたる定期検査の重要性を認識できるようにすべきであろう。

KL-6の上昇は肺胞構造改築が進行していることを示すといわれている¹⁾。KL-6値の上昇は、KL-6の産生増加とともに空気血液関門の障害の程度、すなわち肺胞上皮傷害の程度を反映していると考えられる¹⁾。またKL-6の産生細胞を免疫染色でみると、気管支腺の腺細胞の一部、細気管支上皮細胞、蜂巣肺病変の嚢胞内腔を被覆する細気管支上皮細胞、その周囲に分布する虚脱したII型肺胞上皮細胞に産生を認めると海老名¹¹⁾は述べている。

自験例においてはKL-6が下降するにつれて、呼吸不全が進行し、さらには死亡する症例があった。すなわち、KL-6が下降する症例の中で、IPFは不活動性になっているものと考えられるが、呼吸不全は進行していく群が存在することが示唆された。自験例はHRCT上蜂巣肺を両側下葉背側、胸膜直下優位にみられる症例を選出しており、今回の検討の限界としては、蜂巣肺が目立たないIPFの病初期からは取り上げていないことが挙げられるよう。すなわち、今回の検討はIPFの全経過を追跡しているわけではないと考えられる。しかし、IPFにおいてKL-6を長期間にわたり測定している報告はきわめて少なく、今回のような結果は報告されていない。KL-6についての報告例としては、IPFの急性増悪時の上昇とその治療効果のある場合の下降などについて、短期間の推移について検討されている。臨床症状の悪化・改善に応じてKL-6の上昇・下降がみられるとされている²⁾³⁾。

IPFの予後は一般的に不良であり、酸素補給の有無にかかわらず、嚴重な経過観察は必要と考えられる。また、肺感染症や肺癌の合併にも留意すべきである。今回の検討は、長期間のKL-6の測定を行い、その推移を追跡した。高値であったKL-6の下降は、かえってIPFの重症化を示すことがあり、さらには死亡例も認められた。したがって、HRCT上蜂巣肺を認めるIPFの症例で、高値であったKL-6が下降してきた場合、慎重な管理が必要となる指標の一つであることが示唆された。

文 献

- 1) Kohno N: Serum marker KL-6 / MUC 1 for the diagnosis and management for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest* 46 : 151-8, 1999
- 2) 熊谷和彦, 近藤圭一, 河野修興: 間質性肺炎におけるKL-6測定の意義. *リウマチ科* 33 : 67-71, 2005
- 3) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H et al: Circulating KL-6 predicts the putcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1680-84, 1998
- 4) 貫和敏博: 間質性肺炎の病態と治療への展望. *日呼吸会誌* 42 : 3-10, 2004
- 5) 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: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き, 南江堂, 東京, p.59-69, 2004
- 6) 小林 淳, 伊藤喜久, 北村 諭ほか: 間質性肺炎の血清マーカー抗原の基準範囲, カットオフ値の設定に関する研究. *臨病理* 44 : 653-8, 1996
- 7) Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al: Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *CHEST* 124 : 1215-23, 2003
- 8) Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al: Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implication. *Thorax* 58 : 143-8, 2003
- 9) 梅本茂宣, 玉井 仁, 沖本二郎ほか: 特発性肺線維症のCompromised lungに発症したM. kansasii肺感染症. *結核* 64 : 27-31, 1989
- 10) 長井苑子: 特発性肺線維症 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP). *日呼吸会誌* 42 : 11-16, 2004
- 11) 海老名雅仁: 外科的肺生検肺からみた間質性病態と血清KL-6値・SP-A/D値の相関性. *分子呼吸器病* 9 : 197-203, 2005