

症 例

肺特異的血清マーカーの経時的測定が治療効果の
判定に有用と思われた間質性肺炎の一例

大塚 満雄 高橋 弘毅 藤嶋 卓哉 西山 薫 今 勇人
大内 博文 今井 良成 左近 織江 白鳥 正典 阿部 庄作

要旨：症例は58歳，女性．平成9年5月頃より，発熱，咳嗽，喀痰が出現し当科を受診した．胸部X線上のびまん性粒状網状影と抗核抗体陽性から膠原病に伴う間質性肺炎が疑われた．経過中に画像所見と低酸素血症の急激な悪化を認め，ステロイド大量療法を施行され軽快した．経過中に筋原性酵素等の上昇，筋脱力が出現し多発性筋炎が疑われた．間質性肺炎の特異的血清マーカーである肺サーファクタント蛋白質-A，-D（以下SP-A，SP-D），KL-6は，いずれも悪化時に著明に上昇し，臨床症状の改善に伴い低下した．各マーカーは8カ月の観察期間の臨床経過をよく反映した．一方，治療初期に限ると，各マーカーの変動に明らかな違いがみられた．SP-A，SP-D，KL-6の順に低下し，治療効果が反映されていた．このことより，3種マーカーの同時測定は急激に悪化した際の病態分析に有用であると思われた．

キーワード：間質性肺炎，血清マーカー，SP-A，SP-D，KL-6

Interstitial pneumonia，Serum marker，SP-A，SP-D，KL-6

緒 言

間質性肺炎の病勢を反映する肺特異的血清マーカー，SP-A，SP-D，KL-6が健康保険診療上の適応診断薬として認可され，国内で広く使用可能となった．今回，間質性肺炎の急激な悪化に対して施行されたステロイド大量療法が奏効し，その治療効果のモニタリングに肺特異的血清マーカーが有用であった症例を経験したので，若干の考察を加え報告する．

症 例

患者：58歳，女性．

主訴：発熱，咳嗽，喀痰．

既往歴：緑内障．

家族歴：特記すべき事なし．

喫煙歴：なし．

現病歴：平成9年5月，発熱，咳嗽，喀痰が出現したため前医を受診した．肺炎として抗生剤の治療を受けたが改善せず，7月22日，精査加療のため当科へ紹介入院した．

現症：身長153cm，体重54.5kg，体温36.5℃，血圧100/75mmHg，脈拍90回/分，整．意識清明，心音に異常を認めなかった．両背下部に捻髪音を聴取した．腹

部所見，神経学的所見に異常なく，表在リンパ節は触知せず．ばち状指も認めなかった．

入院時検査成績（Table 1）：血小板 6.9×10^4 /mlと低値，CRP 0.68 mg/dl，lactate dehydrogenase（LDH）605 IU/lと高値であった．抗核抗体（ANA）が軽度陽性であったが，筋原性酵素，リウマチ因子，各種自己抗体は陰性であった．-80℃での保存血清を用い間質性肺炎のマーカーを測定した．SP-A 95.4 ng/ml，SP-D 228 ng/ml，KL-6 1,480 U/mlと，全てが高値であった．動脈血ガス分析ではPaO₂ 63.5 Torrと低酸素血症を示した．胸部X線写真では，両側下肺野に優位な線状網状影，肺野濃度の上昇，および両側横隔膜上昇を認めた（Fig. 1A）．胸部CT所見では両側胸膜直下領域に粒状影，肺野濃度の上昇，気管支・細気管支の拡張，著明な含気減少を認めた．蜂窩肺は認めず，NSIP（nonspecific interstitial pneumonia）が疑われた（Fig. 1B）．

入院後経過：入院後，抗生剤を使用するも発熱および炎症反応が持続した．経過とともに両下肢痛，脱力を伴うようになり，CPK 283 IU/l，アルドラーゼ 14.5 IU/l等の筋原性酵素の上昇，抗ss-DNA抗体陽性を認め，多発性筋炎が疑われた．徐々に低酸素血症が進行し，胸部X線写真で網状影が増強し，胸部CT所見では新たにすりガラス陰影を認め（Fig. 2），肺病変先行型多発性筋炎の急激な悪化を認めた．また胸部CT所見では，心嚢水，両側胸水も認め，心エコー等では心機能に異常は認めず，全身性エリテマトーデスの合併も疑われた．血清マ-

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	3,800/mm ³	T.P.	6.3 g/dl	CRP	0.69 mg/dl
Neu	65.4%	Alb	3.6 g/dl		(< 0.30 mg/dl)
Lym	24.9%	T. Bil	0.5 mg/dl	SCC	0.8 ng/ml
Mon	6.0%	GOT	30 IU/L	CEA	0.7 ng/ml
RBC	345 × 10 ⁴ /mm ³	GPT	19 IU/L	SLX	41.7 U/ml
Hgb	11.7 g/dl	LDH	605 IU/L	NSE	5.3 ng/ml
Hct	34.4%		(< 440 IU/L)	CA19-9	< 5 U/ml
Plt	6.9 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	305 IU/L	ANA	1 +
		BUN	11 mg/dl	SP-A	95.4 ng/ml
		Cr	0.6 mg/dl		(< 43.8 ng/ml)
		Na	138 mEq/L	SP-D	228 ng/ml
		K	3.6 mEq/L		(< 110 ng/ml)
		Cl	102 mEq/L	KL-6	1,480 U/ml
		Ca	9.2 mg/dl		(< 500 U/ml)
		CPK	154 IU/L	Anti-Jo-1	(-)
		<i>Blood gas analysis(room air)</i>		Anti-RNP	(-)
		PaO ₂	63.5 torr	Anti-Scl-70	(-)
		PaCO ₂	38.1 torr	Anti-SS-A	(-)
		pH	7.43	Anti-SS-B	(-)
				Anti-Sm	(-)
				RF	(-)

カーは、SP-A 112 ng/ml, SP-D 418 mg/ml, KL-6 2,410 U/ml と入院時に比し、いずれも著明に上昇した (Fig. 3). 8月22日メチルプレドニゾロン 1,000 mg を投与し、翌日より経口プレドニゾロン 60 mg を継続投与した。治療により低酸素血症と網状影は比較的速やかな改善傾向を示し、治療開始直後から A-aDO₂, LDH, SP-A に低下傾向を認めた。しかし、SP-D と KL-6 は更に上昇し、そのピークは SP-D が治療開始 5 日目、KL-6 はさらに遅れて、治療開始 10 日目であった。治療開始 2 カ月後には各血清マーカーの全てが低下傾向を示した。プレドニゾロンを 60 mg/日より漸減したが、胸部 X 線写真、血液ガス分析に悪化所見なく、各血清マーカーも僅かに変動しながら徐々に低下した。プレドニゾロン 20 mg/日を維持量とした後も悪化の徴候なく、平成 10 年 4 月近医に転院となった。

考 察

本症例は、筋生検が未施行のため確定診断には至っていないが、臨床経過から肺病変先行型多発性筋炎が強く疑われた症例である。多発性筋炎/皮膚筋炎は他の膠原病と比べ、呼吸筋障害・誤嚥性肺炎・間質性肺炎などの肺病変を高率に合併するとされている。特に間質性肺炎は予後を左右する重要な合併症とされ¹⁾²⁾、その合併頻度は本邦で 13.8 から 80% と報告されている³⁾。また間質性肺炎合併例は非合併例に比べて有意に予後不良とされているが⁴⁾⁵⁾、膠原病に伴う間質性肺炎は、特発性間質性

肺炎に比べ治療反応性は良いとの報告があり⁶⁾、ステロイド等による早期治療が必要とされる。

最近 3 種類の間質性肺炎の血清マーカー SP-A, SP-D, KL-6 が健康保険診療上の適用診断薬として認可され、日常診療での測定が容易になった。SP-A と SP-D は肺サーファクタントの特異的蛋白質であり、また、コレクチンに属する親水性糖蛋白質である⁷⁾。一方、KL-6 はヒトムチンの MUC1 にクラスター分類されている高分子量の糖蛋白質である⁸⁾。いずれも、肺では肺胞 II 型上皮細胞で主に産生され、臓器特異性の比較的高い生理的物質と考えられている。これらの血清濃度が間質性肺炎患者において健常者および他疾患患者に比し有意に高く、本疾患に対する診断的価値があることが報告されている⁹⁾⁻¹³⁾。又、急性増悪時にはほぼ全例で著高を示し、疾患活動性を反映するとされている⁹⁾⁻¹³⁾。さらに、特発性間質性肺炎を対象とした検討では、予後の予測にも寄与することが示されている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。

本症例においても病勢の悪化に伴い、全てのマーカーが著高を示した後、ステロイドパルス療法による効果を反映して低下した。

間質性肺炎の診断は胸部 HRCT 所見による画像診断、肺生検による病理診断が主であり、そのため急性増悪など重症度が高い症例ほど、検査自体の危険性が増し十分な検査が行えず、正確な病勢把握に苦慮する 경우가少なくない。また、従来の血清マーカーでは臓器特性の低い LDH, CRP などが使用されているため、多臓器病変を

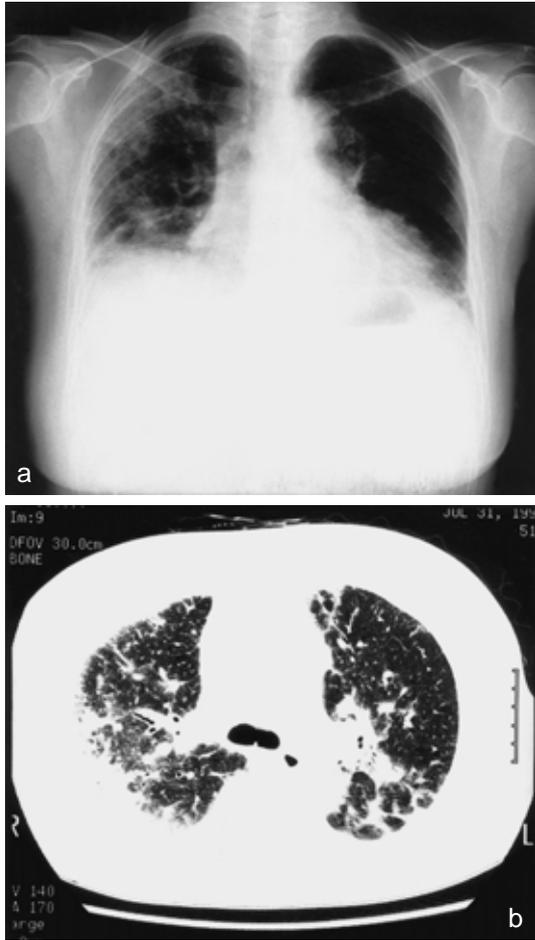


Fig. 1 a Chest radiograph on admission showing diffuse reticulonodular shadows and volume loss in the lower lungs.
 b Chest CT at the level of the tracheal carina demonstrates air-space consolidations, ground glass opacity and small nodules in both lungs.



Fig. 2 Chest CT demonstrates more extensive air-space consolidations and ground glass opacity.

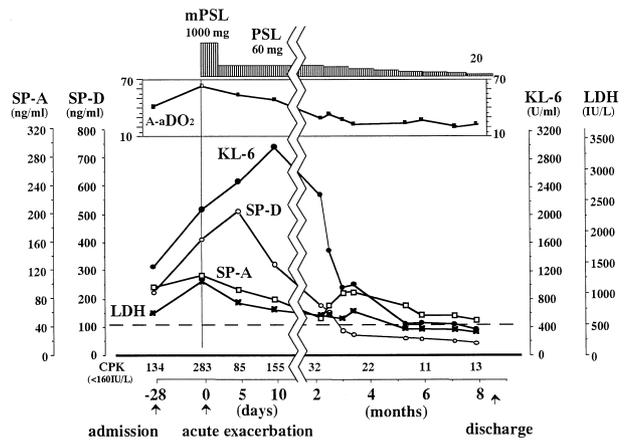


Fig. 3 Clinical course

合併した際に、肺病変自体との関係を明確には判断できない場合がある。したがって、本症例の臨床経過からも示唆されるように、SP-A, SP-D, KL-6は検査の簡便性と臓器特異性から、間質性肺炎の疾患活動性の把握と治療効果の判定を容易にする優れたマーカーであると考えられる。

本症例の臨床経過において、血清濃度上昇のピークがSP-Aで最も早くみられ、次いでSP-D、最後にKL-6が遅れてピークを迎えた。しかも、治療初期での速やかなA-aDO₂の改善傾向とは相反し、SP-Dは5日目まで、KL-6は少なくとも10日目まで更に上昇した。したがって早期の治療効果を見るにはSP-A, SP-D, KL-6の順に有用であると思われた。マーカー間にピーク時の時相のズレがあることは、3種マーカーの血清濃度上昇の機序が必ずしも同一でないことを示唆し、大変興味深い。

時相のズレが生じる機序として(1)分子サイズの違い、(2)生理的環境下での存在形態の違い、(3)再生した肺胞II型上皮細胞での発現量の違い、(4)血中での半減期の違いが考えられる。

SP-Aの分子量は約600 kDaで最大径は約20 nm¹⁷⁾、SP-Dは分子量が500 kDaで最大径が約100 nmである¹⁸⁾のに対して、KL-6の分子サイズは分子量が5,000 kDa以上で最大径も200 nm以上¹⁹⁾と前二者に比べ遥かに巨大である。したがって、KL-6に比べ分子サイズの小さいSP-AとSP-Dが、空気血液関門の破綻をより鋭敏に反映すると考えられる。

また、生理的環境下での存在形態の違いが血中への逸脱速度を規定している可能性がある。つまり、SP-AとSP-Dは肺胞II型上皮細胞から肺胞腔へ恒常的に分泌される蛋白質であるのに対し、KL-6は細胞膜に存在する膜貫通型蛋白質である¹⁹⁾。従って、KL-6が肺胞腔に移行するには、KL-6分子が細胞膜から切断される必要が

ある。すなわち、なんらかの特異的プロテアーゼが活性化されることが血中へ移行するための必要条件と考えられる。今後、KL-6 特異的プロテアーゼの特定が急がれる。

間質性肺炎の急性増悪時には、肺胞Ⅰ型上皮細胞の変性、壊死が生じる。上皮の損傷を修復するには肺胞Ⅱ型上皮細胞の再生が必要である。再生した肺胞Ⅱ型上皮細胞もまた、SP-A、SP-D、KL-6 を発現するはずである。その際、仮に KL-6 の発現量が SP-A、SP-D に比し多ければ、ピークの時相のずれを部分的にしる説明可能と思われる。今後、この点に関して病理組織での免疫組織化学的検討、遺伝子工学的検討が必要と思われる。

血中の SP-A、SP-D、KL-6 がどのような代謝過程によって消失するのかに関する知見はほとんど見当たらない。ただし、SP-A については、循環血液中の半減期は約 4.5 分であると報告されており²⁰⁾、したがって肺から血液へ移行した SP-A は極めて速やかに代謝され消失すると考えられている。SP-D の代謝速度は不明であるが、SP-A と同じコレクチンファミリーに属し、モノマーの基本構造が類似している²⁰⁾ことから、SP-D もまた速やかに血中から消失すると思われる。KL-6 の半減期も不明であり、血中変動の意義を明確にするためには、代謝過程が今後明らかにされる必要がある。

結 語

肺特異的マーカーである SP-A、SP-D、KL-6 を同時に経時的測定し得た間質性肺炎の一例を経験した。各マーカー共に臨床経過をよく反映し、特に SP-A、SP-D が治療の初期効果を鋭敏にとらえており、間質性肺炎のモニタリングに有用なマーカーであると考えられた。また、治療初期に各マーカー間の変動が大きく異なっていたことから、3 種マーカーを同時に測定することによって、増悪時の病態の詳細な分析が可能になることが示唆された。

文 献

- 1) Pearson CM: Polymyositis and dermatomyositis. In: McCarty DJ, eds., Arthritis and Allied Condition, 9th Ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979; 742-761.
- 2) Fudman EJ, Schnitzer TJ: Dermatomyositis without creatinin kinase elevation. A poor prognostic sign. Am J Med 1986; 80: 329-332.
- 3) 戸叶嘉明, 橋本博史, 廣瀬俊一: 間質性肺疾患各論, 膠原病, 血管炎にみられる間質性肺疾患. 全身性エリテマトーデス, 全身性強皮症, 皮膚筋炎. 日本臨床 1990; 48: 530-534.
- 4) 村林京子, 齋藤栄造, 岡田聡, 他: 多発性筋炎, 皮

- 膚筋炎の生命予後に関する研究. リウマチ 1991; 31: 391-397.
- 5) Arsurua EL, Greenberg AS: Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum 1988; 18: 29-37.
- 6) 原澤道美, 石田喜義, 福地義之助: 間質性肺疾患各論, 特発性間質性肺炎. 日本臨床 1990; 48: 519-524.
- 7) Day AJ: The C-type carbohydrate recognition domain (CRD) superfamily. Biochem Soc Trans 1994; 22: 83-88.
- 8) Stahel RA, Gilks WR, Lehmann H-P, et al: Third international workshop on lung tumor and differentiation antigens: Overview of the results of the central data analysis. Int J Cancer 1994; Suppl 8: 6-26.
- 9) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al: Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 723-729.
- 10) Honda Y, Kuroki Y, Matuura E, et al: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1860-1866.
- 11) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay using F(ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. Clin Chim Acta 1997; 266: 157-171.
- 12) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. Chest 1989; 96: 68-73.
- 13) Kobayashi J, Kitamura S: KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. Chest 1995; 108: 311-315.
- 14) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al: Serum Levels of Surfactant Proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. Am J Respir Crit Care Med (in press)
- 15) 阿部庄作, 高橋弘毅: ミニレビュー: 間質性肺炎のバイオマーカーとしての肺サーファクタント蛋白質. 日呼吸会誌 2000; 38: 157-165.
- 16) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al: Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1989; 158: 1680-1684.
- 17) Voss T, Eistetter H, Schafer KP, et al: Macromolecular organization of natural and recombinant lung surfactant protein SP 28-36. Structural homol-

- ogy with the complement factor C1q. *J Mol Biol* 1988 ; 201 : 219 - 227.
- 18) Crouch E, Persson A, Chang D, et al : Molecular structure of pulmonary surfactant protein D (SP-D) *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 17311 - 17319.
- 19) Hilkens J, Ligtenberg MJL, Vos HL, et al : Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property. *TIBS* 1992 ; 17 : 359 - 363.
- 20) Doyle IR, Nicholas TE, Bersten AD : Serum surfactant protein-A (SP-A) levels in patients with acute cardiogenic pulmonary edema and adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 307 - 317.

Abstract

New Serum Markers to Monitor Treatment of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease

Mitsuo Otsuka, Hiroki Takahashi, Takuya Fujisima, Kaoru Nishiyama, Hayato Kon, Hirofumi Outi, Yoshinari Imai, Ori Sakon, Masanori Shiratori and Shosaku Abe
Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo Japan

A 58-year-old woman was admitted to our hospital because of recurrent fever, severe cough and sputum. Chest radiological examinations showed diffuse reticulonodular opacities in both lung fields. Interstitial pneumonia with probable polymyositis was diagnosed. Serum surfactant protein (SP) A, SP-D and KL-6, which are new interstitial lung disease markers, showed values significantly higher than cutoff levels. The markers increased more in parallel with the rapid development of respiratory insufficiency, CPK level, myalgia and proximal muscle weakness. Treatment with a high dose of corticosteroid and the following gradual decrease over 8 months led to clinical and radiological improvement, with normalization of values of the markers. These markers may therefore be reliable indicators of therapeutic success. However, these markers underwent different respective changes during the first 2 months. SP-A reached a maximum at the start of the treatment, while SP-D and KL-6 peaked at 5 and 10 days, respectively, after the treatment was initiated. This discrepancy demonstrates that the markers reach the bloodstream by diverse mechanisms and are useful for analyzing pathophysiological alterations in the lung in the early stages of treatment.