

慈大

1994  
oct. 6-3

## 呼吸器疾患研究会誌

- 第23回研究会を終えて——天木嘉清——33
- 特別講演
- Secretory leukoprotease inhibitor と  
Surfactant protein A：臨床応用の可能性——木田厚瑞——34
- 偶然みつかった縦隔腫瘍の1例——椿 俊和ほか——42
- 肺塞栓術を施行した AVM の1例——栗原英明ほか——43
- 多量の胸水に心嚢水，腹水を伴いステロイドが  
奏効した MCTD の1例——深沢健至ほか——45
- Bronchial atresia の1例——青木 薫ほか——47
- 麻酔科領域における SLPI の検討——岡本有美子ほか——49

## 第 23 回慈大呼吸器疾患研究会プログラム

日 時 1994 年 6 月 27 日 (土) 18:00~20:00

会 場 東京慈恵会医科大学 高木会館 7 階 K 会議室

開会の辞 (18:00~18:04) 天木嘉清 (麻酔科)

一般演題 I (18:04~18:40) 座長 秋葉直志 (第一外科)

(1) 偶然みつかった縦隔腫瘍の 1 例

国立小児病院アレルギー科

椿 俊和

坂口直哉

海老澤元宏

秋本憲一

恩田威文

飯倉洋治

(2) 肺塞栓術を施行した AVM の 1 例

第一外科

栗原英明

秋葉直志

山下 誠

野田 剛

尾高 真

放射線科

栗栖康寿

(3) 多量の胸水に心嚢水、腹水を伴いステロイドが奏効した MCTD の 1 例

第四内科

深沢健至

神宮希代子

竹内悦子

多田浩子

深草元紀

古田島太

佐藤哲夫

岡村哲夫

一般演題 II (18:40~19:04) 座長 佐竹 司 (麻酔科)

(4) Bronchial atresia の 1 例

第三病院内科第 2

青木 薫

牛尾龍朗

田井久量

岡野 弘

同 外科

桜井雅夫

半沢 隆

伊坪喜八郎

同 病理科

高木敬三

(5) 麻酔科領域における SLPI の検討

麻酔科

岡本有美子

田中正史

高木 康

天木嘉清

特別講演 (19:04~19:56) 司会 天木嘉清 (麻酔科)

『Secretory leukoprotease inhibitor と Surfactant protein A ; 臨床応用の可能性』

東京都老人医療センター 呼吸器科

木田厚瑞 先生

閉会の辞 (19:56~20:00)

岡野 弘 (第三病院内科第 2)

会 長 岡野 弘  
当番世話人 天木嘉清

## 第23回呼吸器疾患研究会を終えて

当番世話人 天木嘉清  
(麻酔科)

この会に集まってくる先生方は、いろいろの分野からの出身であるが、共通しているのは誰もが呼吸器疾患に興味があるという点です。それだけに、討論の内容も一点に集中して、聞いていて疲れない感じがします。

この研究会では病理、放射線、外科、内科、小児科等各分野の方が出席されているので、疾患に対し、多方面よりみることができ、その疾患の立体像が浮かび上がってくる感じがしました。このような印象は私達の学会、研究会では経験したことのないものでした。

今回は、東京都老人医療センターより呼吸器科医長の木田先生をお招きし、「Secretory leukoprotease inhibitor と Surfactant protein A」の題にて特別講演が行なわれました。腫瘍マーカーと同じように、肺炎マーカーの研究が進みつつあるとの興味あるテーマでした。一般演題は5題であり、活発な討論が行なわれました。

木田先生が、研究会でありながら雑誌を発行しているのは大変珍しく、関係各位の努力があったからであると述べられていらしたが、この呼吸器疾患研究会誌を継続していくのは大変な努力であると思います。会員の方々は、新しくできました慈大呼吸器疾患研究会誌投稿規定をお読みになり、どしどし投稿していただければと思っています。

# Secretory leukoprotease inhibitor と Surfactant protein A — 臨床応用の可能性について —

木田 厚 瑞  
(東京都老人医療センター呼吸器科)

## はじめに

近年、遺伝子工学の発展進歩によって、これまでは同定が困難であった蛋白性物質が精製され、アミノ酸配列が判明し、それを決定する遺伝子が明らかになるに至った。これら蛋白性物質の中には、臓器特異性が比較的高いものがあり、臓器における固有病変の診断・治療に応用される可能性があるものもみられている。

本稿では、それらのうち、最近、呼吸器領域で話題を集めている secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) および surfactant protein A

(SP-A) について述べてみたい。

## I. Secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)

### 1. SLPI の概要

SLPI はスウェーデンの Ohlsson 一派によって最初に報告され (SLPI), 当初は antileukoprotease と呼ばれた。その後の論文に別称として, bronchial mucosal inhibitor, mucous protease inhibitor, human seminal inhibitor と記載されたものと同一物質である<sup>1)</sup>。

近年, recombinant SLPI による薬理試験が開始され, また, 尿中・血中などの SLPI 量を

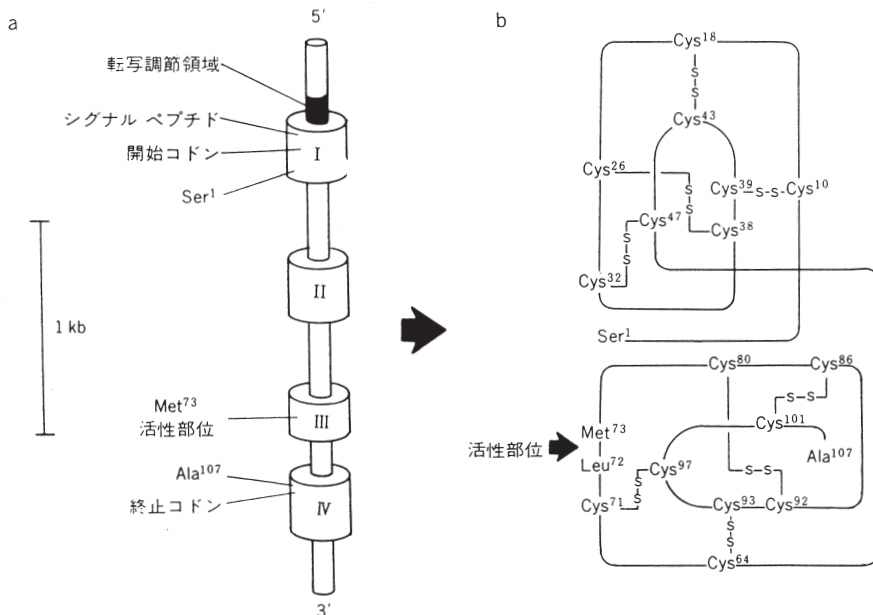


Fig. 1 SLPI の遺伝子(a)および蛋白構造(b) (Hubbard RC, *et al.* The Lung : 1991 より引用)

ELISA 法で測定できるようになった。

SLPI は、分子量約 12kDa で、107 個のアミノ酸残基よりなる蛋白である (Fig. 1)。その構造の特徴は、2つの相互に homology を有する domain より構成され、N 端 domain (Ser<sup>1</sup>-Pro<sup>54</sup>) が trypsin 阻害活性を有し、C 端 domain (Asn<sup>53</sup>-Ala<sup>107</sup>) が chymotrypsin, 好中球 elastase, cathepsin G 阻害活性を担っていると推定された<sup>2)</sup>。しかし、最近では protease-3 を除き、他の protease はいずれも C 端 domain のうち、Leu<sup>72</sup>-Met<sup>73</sup> に結合すると考えられている<sup>3)</sup>。すなわち実質的な antiprotease 活性という点では後半 domain が重要であるとされるようになった。

SLPI の三次元構造は、2つの domain がブーメラン型を有しており、各 domain が 4 個の disulfide bonds (-S-S) を有している (Fig. 1b)<sup>1)-3)</sup>。構造に糖鎖を含まず、serine protease inhibitor に分類されている<sup>1)</sup>。

SLPI の遺伝子がどの染色体に位置しているかについては不明であるが、単一遺伝子としてコードされている。遺伝子の構造は、長さ 2.6kb からなる 4 個の exon と 3 個の intron から成り立っている (Fig. 1a)<sup>1)2)</sup>。exon II と III は、homology が高い。exon III は活性部位である sequence を含んでおり、exon IV に終止コドンと polyadenylation codon を含んでいる。この遺伝子より SLPI が完成される process は、約 0.9kb の mRNA より 132 個のアミノ酸を有する前駆体がまず産生され、次いで N 端 25 個のアミノ酸が除去されて SLPI が完成する<sup>4)</sup>。

免疫組織化学の手法によって検討した結果、SLPI は健常者では涙腺、肺、上顎洞の粘膜下腺の漿液細胞中に認められるが、粘液腺や粘液細胞にはない<sup>5)6)</sup>。その他、上部消化管、生殖器系の分泌細胞に局在するが、尿路系、内分泌系、造血系には認められない<sup>5)6)</sup>。ヒト肺では気管、気管支腺の漿液細胞、気管支、細気管支の Clara cell に分布している<sup>6)7)</sup>。SLPI は気道の上皮細胞の表面に局在して好中球 elastase に対する傷害から気道表面を防御していると考えられている。電顕レベルの研究によれば、SLPI は肺胞壁の extracellular matrix (ECM) に局在しており、特に amorphous elastic fiber と共存している<sup>8)</sup>。

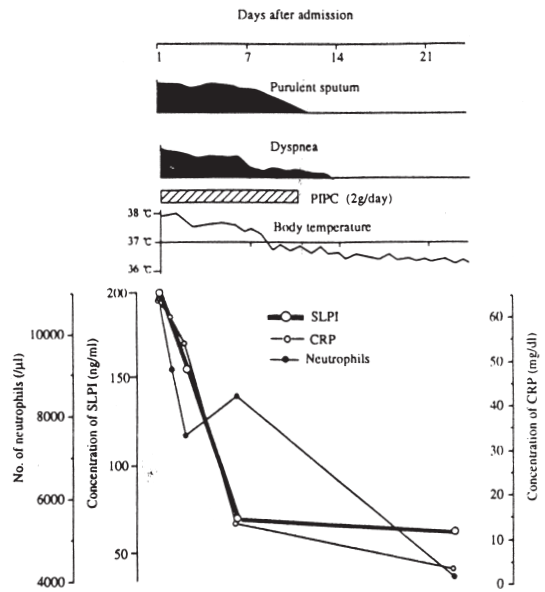


Fig. 2 84 歳女性、臨床診断 肺炎；治療に伴い血中 SLPI 濃度の低下がみとめられた。

また、気道の上皮細胞下の ECM にも認められるが、ここでも elastic fiber と共存している<sup>8)</sup>。一方、電顕的研究では SLPI を有しない漿液細胞 granule もみつかっている<sup>7)</sup>。

SLPI には好中球 elastase, cathepsin G, trypsin, chymotrypsin に対する阻害作用があることが知られていたが、肥満細胞 chymase に対する活性阻害作用があることが判明した。

## 2. SLPI の臨床応用

Fryksmark ら<sup>9)</sup> は、肺炎患者 19 人の血中 SLPI 活性を測定、対照群と比較して有意に高かったことを報告している。また、Kramp ら<sup>10)</sup> は健常者 3 人の血中 SLPI 活性は 52~84ng/ml であると報告している。しかし、Kramp らのグループの研究<sup>10)</sup> で用いた SLPI の N 端のアミノ酸配列は Try<sup>68</sup>-Gly<sup>69</sup> であり、必ずしも SLPI そのものを測定していない可能性がある。そこで筆者らは SLPI の active site である後半 domain のみの recombinant SLPI を作製し、これに対する抗体を利用して ELISA 法により血清 SLPI 量を測定した<sup>11)</sup>。Fig. 2 は、84 歳女性で肺炎が治癒するに従って血中の SLPI 濃度が経

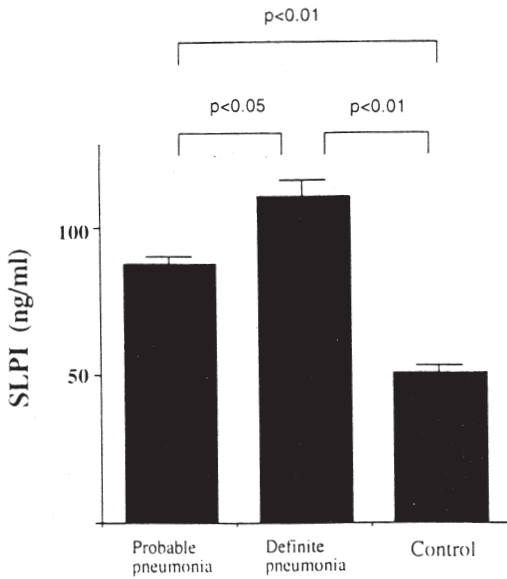


Fig. 3 肺炎の疑診、確診例および対照群における血中 SLPI 濃度。

時的に低下していった定型例を示す。

老年者の肺炎は経気道的に進展し、大半は気管支肺炎の病態を呈する。このような病態では、気道の炎症性病変が先行し、SLPI の合成が局所で亢進し、これが肺炎で傷害を受けた肺組織より血中へ移行する可能性がある。老年者の肺炎 (54 例) を疑診例、確診例に 2 分類し、これを対照群より血中 SLPI の活性の上昇を示した (各  $p < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ) (Fig. 3)。また同じ老年者で気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺癌の症例では、いずれも肺炎の合併により血中 SLPI 活性が有意に上昇した (Fig. 4)。肺炎では SLPI 量の上昇と同時に血中 CRP 値も上昇する。しかし、SLPI 量の上昇がなく CRP のみが高値の場合には肺炎以外の感染巣を有することが判明した (Fig. 5)。また、間質性肺炎の急性増悪では、これが肺炎合併によるものか、しからざる場合かの鑑別に用いられる可能性がある (後述)。SLPI は腎より排泄される<sup>12)</sup>ため、いずれも著しい腎不全が共存する場合は、SLPI の腎臓排泄が低下する結果、見かけ上、血中濃度が上昇する可能性がある。

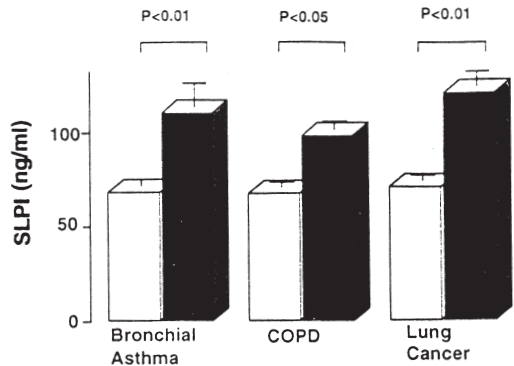


Fig. 4 気管支喘息、COPD、肺癌に肺炎が合併した場合 (■) としからざる場合 (□) の血中 SLPI 濃度の比較。

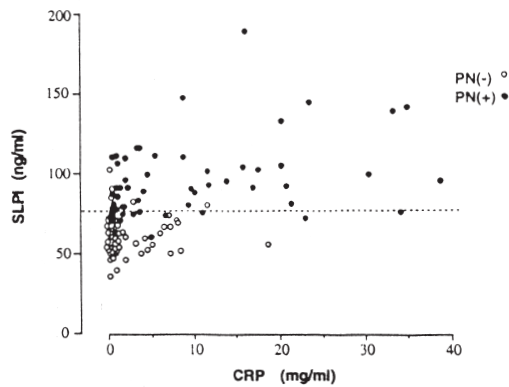


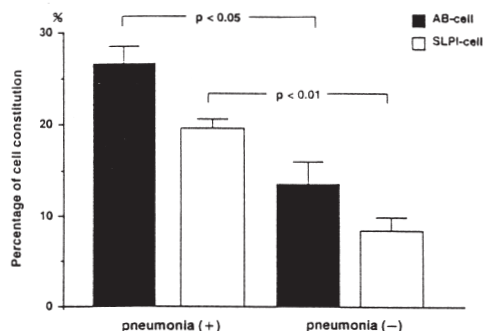
Fig. 5 血中 SLPI 濃度と CRP との関係。

次に、肺炎および非肺炎の肺組織で気道上皮細胞において SLPI が発現している差異を検討した。計 10 例の老年者の剖検例の検討で、気管支の横断面にみられる上皮細胞に対し、morphometry を応用した。肺炎を有する症例では、SLPI を有する細胞が肺炎例で有意に多いことが判明した ( $p < 0.05$ )。SLPI を有する細胞の頻度は alcian blue 陽性細胞の出現比率と類似していた (Fig. 6a)。同様な傾向が細気管支上皮細胞でも認められたが、有意差を示すには至らなかった (Fig. 6b)。

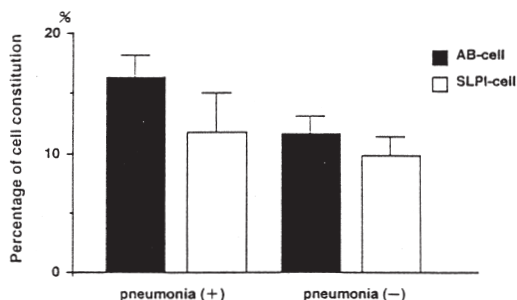
## II. Surfactant apoprotein A (SP-A)

### 1. SP-A の概要

肺 surfactant は、肺胞表面の表面張力を著し



**Fig. 6a** 気管支上皮細胞における alcian blue 陽性細胞 (AB-cell) と SLPI 陽性細胞 (SLPI-cell) の出現頻度。肺炎症例で有意に多い。



**Fig. 6b** 細気管支上皮細胞における alcian blue 陽性細胞 (AB-cell) と SLPI 陽性細胞 (SLPI-cell) の出現頻度。肺炎症例で両者がいずれも多い傾向がある。

く低下させることによって肺胞の虚脱を阻止する。この作用によりガス交換の維持に働く生理活性物質である。surfactant は肺胞II型上皮細胞で合成され、肺胞腔へ分泌される脂質-蛋白複合体である。肺胞被覆層の主成分であり、肺胞表面でリン脂質単分子膜を形成する。化学的な組成は極めて特徴的であり、約90%は phosphatidyl choline (DPPC) および phosphatidyl glycerol という特異リン脂質である。surfactant 中には約8%の protein が存在し、脂質：タンパク質比が約10：1の組織リンタンパク質を構成する<sup>13)</sup>。これらの protein には surfactant protein A, B, C および D が区別され、各々 SP-A, SP-B, SP-C, SP-D と呼ばれている (Fig. 7)<sup>13)</sup>。

これらは apoprotein に属するが、その中でも、近年、SP-A が注目されてきている。SP-A は surfactant protein の中でも最も多量にあり、また、特異的な性状を有している。SP-A は1973年、最初にII型肺胞上皮細胞に同定され、次いで細気管支上皮細胞の Clara cell に同定されるに至った<sup>13)</sup>。

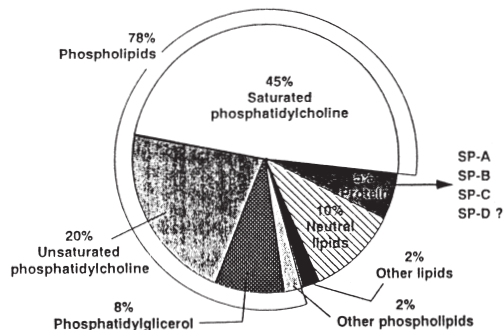
SP-A はヒトでは胎児の後期1/3に至ってようやく肺組織の中に認められる。羊水中には、34週齢以降に認められる<sup>15)</sup>。

SP-A の産生は in vitro では glucocorticoid, CAMP, insulin, TGF- $\beta$  の影響を受けるが、一方、in vitro では glucocorticoid の影響のみを受

ける。ヒトの SP-A は248個のアミノ酸から成り、分子量は28kDである<sup>13)</sup>。

SP-A は電気泳動上、還元状態で26kDa, 32kDaの3本のバンドを、また非還元状態で約60kDa, 120kDa, 180kDa およびそれ以上の多量体を形成する<sup>14)</sup>。

SP-A の基本構造は、N末端の短い segment に続いて collagen-like structure (Gly-X-Y の繰り返し、Y は proline, hydroxyproline) があり、次いで疎水性領域 (lipid 結合部位と考えられる) および C末端 segment となる。この C末端領域は C型 rectin に共通の構造を持つ。また、C末端領域は球状頭部を形成し、ここには糖質



**Fig. 7** pulmonary surfactant の構成成分。

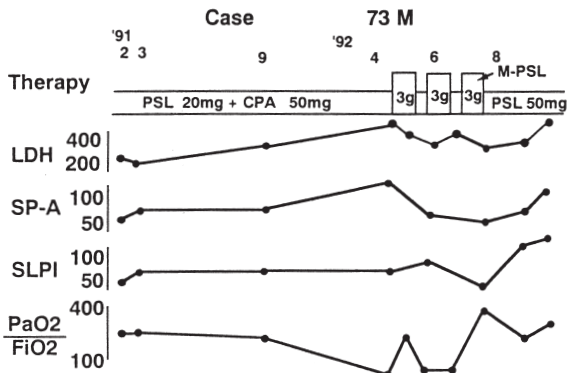


Fig. 8 73歳男性. 臨床診断 Idiopathic pulmonary fibrosis.

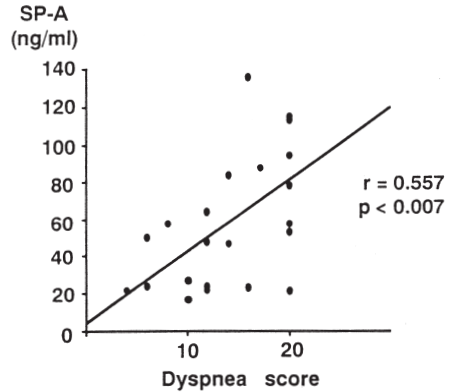


Fig. 9 IPF 症例における dyspnea score と SP-A の関係.

結合部位, 抗原決定部位, Ca 結合部位, immunoglobulin 結合部位が存在すると考えられている. 電顕観察により 3 本の collagen-like の triple helix 構造を有する 3 量体が, N 端を中心としてさらに 6 個集合 (18 量体) し, 花束様の巨大な分子構造をとることが判明している<sup>13)</sup>.

これまでに判明している SP-A の機能は以下のとおりである<sup>13)</sup>.

- 1) SP-A は肺胞 II 型上皮細胞の内外における surfactant phospholipid の代謝調節に関与し, その pool size を調節する.
- 2) 表面活性の発現に必須と考えられている tubular myelin structure の構造維持に SP-A が必要である.
- 3) SP-A は phospholipid, オプロニン化した赤血球, 細菌などのマクロファージ内への貪喰を促進する.

## 2. SP-A の臨床応用

前述のごとく, SP-A は surfactant protein の中でも最も多量にあり, 特徴的な生物学的活性を有する. Kuroki らは, ELISA による血中 SP-A 濃度の測定系を開発し, Idiopathic interstitial fibrosis (IPF) の診断に有効であることを報告した<sup>16)</sup>. 筆者らは, 同じ ELISA を用いて IPF における SP-A を測定したが, 特に SP-A の変化が IPF の activity と密接に関係することを明らかにした<sup>17)</sup>. Fig. 8 は, 73 歳, 男性の IPF の症

例で血中 SP-A および SLPI を測定した症例である. IPF の診断のもとにプレドニゾロン 20mg/日と cyclophosphamide 50mg/日の内服を行っていたが, 急性増悪となった. LDH の上昇に伴って SP-A の上昇がみられる. しかし, SLPI は, この段階では変化しなかった. methyl predonisolone による pulse therapy により LDH が低下, 同時に SP-A にも低下傾向が認められた. IPF に加えて肺炎の合併があり, SLPI の上昇をみたが, この時には SP-A は上昇しなかった. 剖検により, 高度の肺線維症に肺炎の合併が認められた.

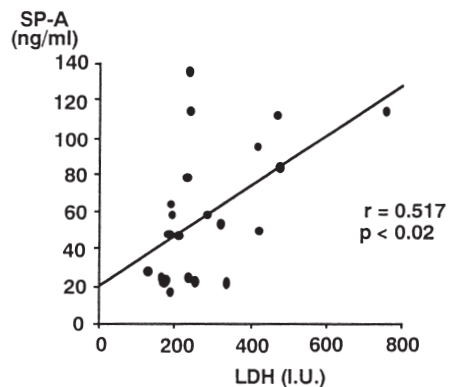


Fig. 10 IPF 症例における LDH と SP-A の関係.



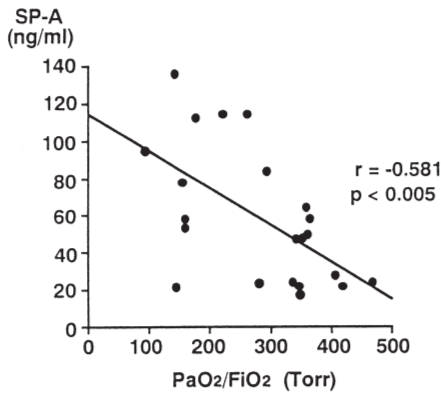


Fig. 11 IPF 症例における PaO<sub>2</sub>と SP-A の関係.

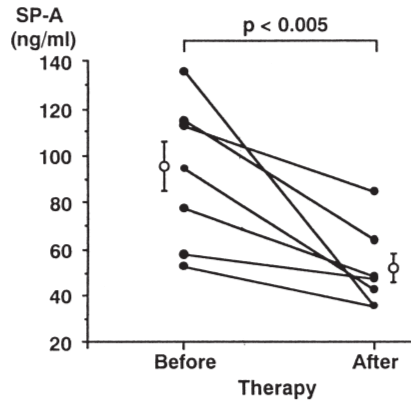


Fig. 12 IPF 症例に対する steroid pulse 療法前後における SP-A の変化.

そこで同様な IPF の症例 22 例の検討を行なった。

A 群は、IPF の症例で 1～2 週間の間に急速に症状の増悪がみられる場合で、諸検査は急性増悪に一致するものであった。

B 群は、少なくとも 3 週間は安定した IPF であった。

呼吸困難度を dyspnea score として 0～20 点まで分類した。dyspnea score と血中 SP-A 濃度の関係を Fig. 9 に示した (両者には有意に相関した ( $r=0.557, p<0.007$ )). IPF の activity と LDH は相関するといわれている。そこで SP-A と LDH を比較した。SP-A と LDH の相関を Fig. 10 に示した。同様に SP-A と LDH は統計

学的に有意な相関関係を示すことが明らかとなった ( $r=0.517, p<0.02$ )。SP-A と PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の関係を Fig. 11 に示した。両者は有意に逆相関する ( $r=0.581, p<0.005$ )。

急性増悪を呈した 7 症例について pulse therapy を行なった前後での SP-A を比較した (Fig. 12)。SP-A は、いずれの症例も治療後に有意に低下した ( $p<0.005$ )。しかしながら、安定期の症例について肺炎の診断マーカーである SLPI と SP-A の関係には、相関性は認められなかった。SP-A が IPF の急性増悪でのみ上昇する理由は不明である。一般に炎症性の病変では、傷害部位の上皮細胞の透過性が亢進することが知られている。すなわち、diffuse lung injury と呼

Table 1 Clinical profile of patients with IPF.

Case	Age, Sex	Smoking Hx	Type of IPF	Dyspnea score	X-p Score	Culbbed finger
1	74 F	never	CS	20	6	+
2	87 F	never	AE	20	4	-
3	74 F	never	CS→AE	None→20	6→8	+
4	73 M	ex (3pks, 50yr)	CS→AE	8→20	6→8	+

CS = chronic stable AE = acute exacerbation

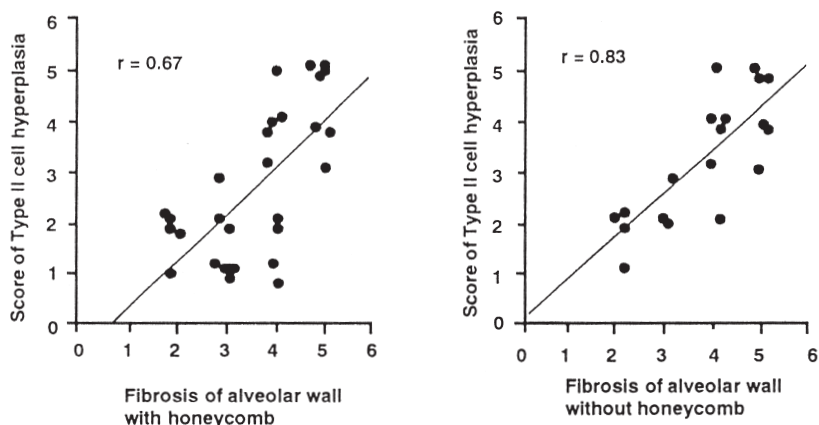


Fig. 13 IPF 剖検例における肺胞壁の fibrosis の強さと SP-A 陽性II型肺胞上皮細胞の出現との関係.

ばれる病態では、I型肺胞上皮細胞が広汎に傷害を受け、剝離し、基底膜が露出した状態となる (alveolar ulcer)。続いて、この傷害部位にII型肺胞上皮細胞の腫大および増殖が認められる。本研究で観察されたIPF急性増悪期におけるSP-Aの増加は、IPFにおいてsurfactantの代謝あるいはII型肺胞上皮細胞の機能的な変化が生じたことが疑われる。さらに、IPFの剖検肺でSP-Aに対するimmunohistochemistryを実施した (Table 1, 2)。肺胞壁の線維化が著明な部分において、SP-Aが陽性のII型肺胞上皮細胞が著明に増殖していることが判明した (Fig. 13)。

### おわりに

SLPIとSP-Aの呼吸器領域における意義について考察した。SLPIについては、diffuse lung

injuryと目される病態でprotease活性が高まっていることが明らかにされてきており、これに対してSLPIが有効な治療法の一つとなる可能性がある。SP-Aについてはsurfactant replacement therapyが未熟児のRDSで確立された治療とされているが、成人のadult respiratory distress syndrome (ARDS)に対しても同様に開始されようとしている。

### 文 献

- 1) 木田厚瑞. Secretory leukoprotease inhibitor ; 臨床応用の可能性をめぐって. 呼吸 1994;13:363-370.
- 2) Hubbard RC, Crystal RG. Antiprotease. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung scientific foundations. New York: Raven Press Ltd. 1991:1775-1787.
- 3) Grutter MG, Fendrich G, Huber R, Bode W. The 2.5 Å X-ray crystal structure of the acid-stable proteinase inhibitor from human mucous secretions

Table 2 Laboratory data of patients with IPF:

Case	on admission				close to death			
	LDH max	SP-A	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	A-aDO <sub>2</sub>	LDH max	SP-A	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	A-aDO <sub>2</sub>
1	336	121	146	64	256	98	230	280
2	467	135	178	77	449	139	72	185
3	314	53	160	100	287	172	112	148
4	415	95	93	322	558	78	206	151

- analysed in its complex with bovine  $\alpha$ -chymotrypsin. *EMBO J* 1998;7:347-351.
- 4) Thompson RC, Ohlsson K. Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6692-6696.
  - 5) Franken C, Meijer CJLM, Dijkman JH. Tissue distribution of antileukoprotease and lysozyme in humans. *J Histochem Cytochem* 1989;37:493-498.
  - 6) Fryksmark U, Ohlsson K, Polling A, Tegner H. Distribution of antileukoprotease in upper respiratory mucosa. *Am Oto Rhinol Laryngo* 1982;91:268-271.
  - 7) DeWater R, Williams LNA, van Muijen GNP, Franken C, Franssen JAM, Dijkman JH, Kramps JA. Ultrastructural localization of bronchial antileukoprotease in central and peripheral human airways by a gold labeling technique using monoclonal antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:882-890.
  - 8) Kramps JA, Te Boekhorst AHT, Franssen JAM, Ginsel LA, Dijkman JH. antileukoprotease is associated with elastin fibers in the extracellular matrix of the human lung. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:471-478.
  - 9) Fryksman U, Prellner T, Tegner H, Ohlsson K. Studies on the role of antileukoprotease in respiratory tract diseases. *Eur J Respir Dis* 1984;65:201-209.
  - 10) Kramps JA, Franken C, Dijkman JH. ELISA for quantitative measurement of low-molecular-weight bronchial protease inhibitor in human sputum. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:959-963.
  - 11) Kida K, Mizuuchi T, Takeyama K, Hiratsuka T, Jinno S, Hosoda K, Imaizumi A, Suzuki Y. Serum secretory leukoprotease inhibitor levels to diagnose pneumonia in the elderly. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1426-1429.
  - 12) Bergenfeldt M, Bjork K, Ohlsson K. The elimination of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) after intravenous injection in dog and man. *Scand Clin Lab Invent* 1990;50:729-737.
  - 13) Hawgood S, Clements JA. Pulmonary surfactant and its apoproteins. *J Clin Invent* 1990;86:1-6.
  - 14) Kuroki Y, Mason RJ, Voelker DR. Pulmonary surfactant apoprotein A structure and modulation of surfactant secretion by rat alveolar type II cells. *J Biol Chem* 1988;263:3388-3392.
  - 15) King RJ, Ruch J, Gikas EG, Platzker ACG, Creasy RK. Appearance of apoproteins of pulmonary surfactant in human amniotic fluid. *J Appl Physiol* 1975;39:735-741.
  - 16) Kuroki Y, Tsutahara S, Shizubo 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;47:723-729.
  - 17) Kida K, Mizuuchi T. Clinical significance of serum secretory leukoprotease inhibitor and surfactant protein A levels in idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly. (in submitted).

## 偶然見つかった縦隔腫瘍の1例

椿 俊和, 坂口直哉, 海老澤元宏  
秋本憲一, 恩田威文, 飯倉洋治  
(国立小児病院アレルギー科)

今回われわれは、偶然見つかった縦隔腫瘍の女児で、その手術に向けての気管支喘息発作の管理が必要であった症例を報告する。

症例は、発熱・咳嗽・喘鳴を主訴に来院した4歳の女児。入院1週間前より発熱がみられ、近医にて内服薬を処方されたが、入院5日前からは咳嗽も出現、入院前日からは喘鳴も聞かれ、夜間には呼吸困難も認められたため当科外来受診、胸部レントゲン写真にて異常陰影が指摘され、気管支喘息発作の加療および胸部異常陰影の精査目的で入院。入院時、体温 37.5℃、脈拍 124、呼吸数 30、顔色不良で、やや浅呼吸。右胸部呼吸音減弱、左胸部湿性ラ音、両気性喘鳴も聴取された。

入院時検査所見では、腫瘍関連マーカーで、CEA の軽度上昇と CA19-9, IAP, CA125 の上昇が認められた。入院時の胸部レントゲン写真で右前縦隔に 11.5×9.0cm の辺縁整の境界明瞭な腫瘤影とその中に一部石灰化が認められ、気管の後方への軽度圧排が認められた。胸部 CT では、同様の部位に辺縁整の境界明瞭な腫瘤を認め、内部は low-iso-high density と多様で不均一の構造で、一部に石灰化も認められた。以上の検査所見より、胸腺原発奇形腫と診断し、気

管支喘息発作のコントロールがついた時点で手術をする計画とした。

気管支喘息発作については、患児は入院以前から比較的頻回に小発作を繰り返していたにも関わらず、来院せず、コントロールが不十分であった。今回は、手術による発作誘発の危険性もあったため、入院時点でネオフォリンの持続点滴を行なうと同時に、ベクロメサゾンと  $\beta_2$  刺激剤の定時吸入を行なって発作のコントロールを行なった。コントロールがついても、万全な状態で手術を迎えられるように、テオフィリン血中濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下になるように持続点滴を維持して手術に臨み、無事腫瘍摘出手術を終えることができた。

国立小児病院アレルギー科では、アレルギー疾患を持つ患児が外科手術を受ける際に、全身麻酔時・術中・術後の合併症とその後のアレルギー症状の増悪という問題を予防するために、手術が決まった時点から手術後まできめ細かい管理を行なっている。アレルギー疾患を持つ患児の外科手術の際には、関連各科が話し合いを行なった上で、綿密な管理計画が必要であると考えられた。

# 肺動脈塞栓術を施行した肺動静脈奇形の1例

栗原英明<sup>1)</sup>, 秋葉直志<sup>1)</sup>, 山下 誠<sup>1)</sup>, 野田 剛<sup>1)</sup>  
尾高 真<sup>1)</sup>, 栗栖康寿<sup>2)</sup> (第一外科<sup>1)</sup>, 放射線科<sup>2)</sup>)

## 1. はじめに

今回われわれは、肺動脈塞栓術を施行した arteriovenous malformation (AVM) の1例を経験したので報告する。

## 2. 症例

29歳の女性で、小学校1年生の時、胸部異常陰影を指摘されたことがあり、長時間歩行すると、胸痛が出現することがあった。1989年健康診断にて、左肺異常陰影を指摘され近医でAVMと診断されたが放置していた。'91年3月精査加療目的にて当科受診した。家族歴に特記すべきことなし。血液生化学検査、心電図、スパイログラムに異常を認めなかった。入院時の動脈血ガスは、pH 7.498, PCO<sub>2</sub> 26.7mmHg, PO<sub>2</sub> 60.1mmHg, BE 0.0, O<sub>2</sub>SAT 93.3%と低酸素血症を示していた。身体学的所見としては、身長160cm, 体重45kgで、両手の指にバチ状指を認めた。全身および口腔内に出血斑を認めなかった。胸部レントゲン正面像で、左上肺野か

ら左肺門部にかけての索状陰影を認め (Fig. 1), 同部の肺動脈血管造影で、A<sup>3a</sup>とA<sup>3b</sup>にAVMを認めた (Fig. 2)。A<sup>3a</sup>のAVMの直径は8mm, A<sup>3b</sup>の直径は4.4mmであった。'91年5月15日TAEを施行した。A<sup>3a</sup>には、6mm径から11mm径のバルーン4個を用い、A<sup>3b</sup>には5mm径のコイルスプリングを3個用いて流入動脈の塞栓を行なった。TAE後の肺動脈血管造影で動静脈瘻は、ほぼ完全に閉塞した (Fig. 3)。TAE後の動脈血ガスは、pH 7.458, PCO<sub>2</sub> 34.2mmHg, PO<sub>2</sub> 89.6mmHg, BE 1.8mmol/l, O<sub>2</sub>SAT 97.3%と低酸素血症は、著明に改善されていた。

軽快退院後、外来にてfollow upしていたが、'93年3月頃より咯血が認められるようになり、同年5月6日39°Cの熱発と胸痛が出現したため当院急患室を受診し、同日再入院となった。5月10日、気管支動脈造影を施行したところ新生血管の増生を認めた。再度TAEを施行して

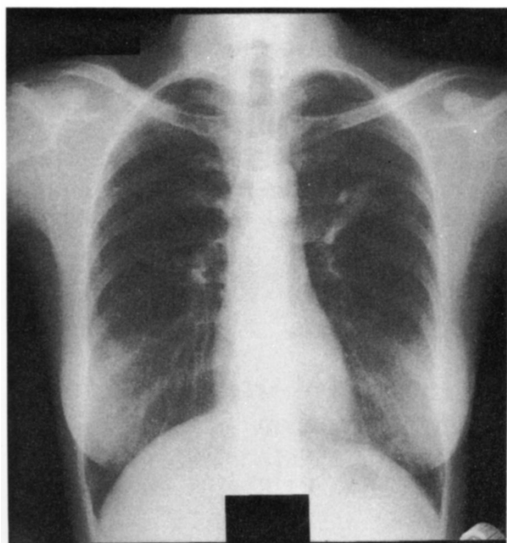


Fig. 1

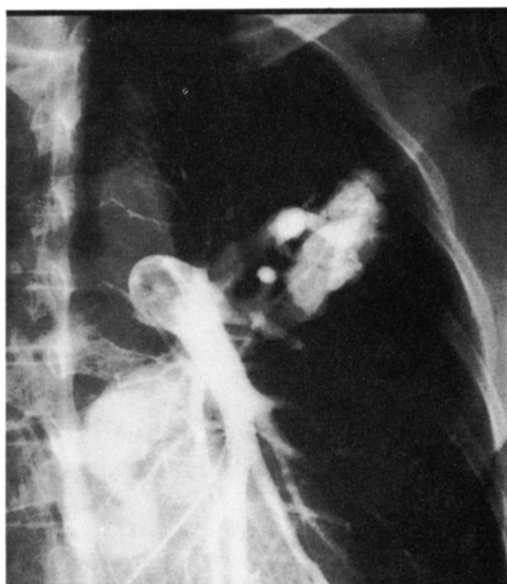


Fig. 2

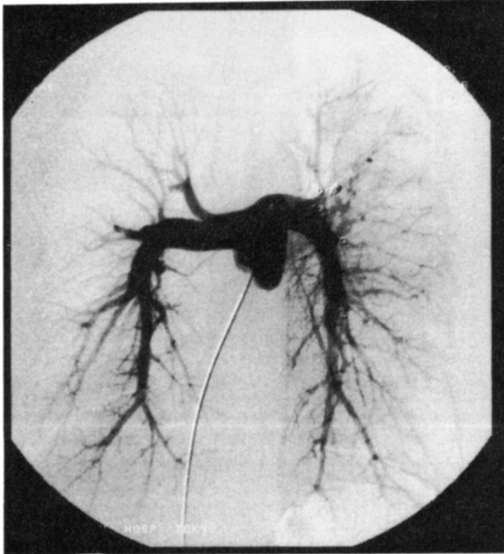


Fig. 3

も新たな新生血管の増生を防止できないこと、また咯血を止められる保証がないことより、'93年5月17日左肺上葉切除を施行した。

### 3. 考察

肺動静脈奇形は、中胚葉性血管形成不全による先天性の肺動静脈間の短絡形成である<sup>1)</sup>。先天性であるため遺伝性出血性毛細管拡張症 (Osler-Weber-Rendu 病) の合併が高率に認められると報告されている<sup>2)</sup>が、今回の症例に合併は認められなかった。最初の手術成功例が、1942年に報告<sup>3)</sup>されて以来、治療は外科的手術が第1選択であった。しかし、肺動静脈奇形が単発の場合は手術も容易であるが、左右の肺に多発する場合等は、手術が困難なことがあるため、1970年代後半より肺動脈の塞栓術が施行されるようになった<sup>4)</sup>。肺動脈塞栓術は、患者への侵襲が手術に比べて少なく、外科的手術が困難

な多発する症例には有効である。流入動脈の径が3mm以上あるものが適応とされている<sup>4)5)</sup>。しかし長期にわたり肺動脈の塞栓術が有効かどうかについては明確な解答がでていない。動物実験においては、長期間の閉塞は認められなかった<sup>6)</sup>。しかし76症例に対し施行し、全症例が5年間にわたり低酸素血症等の症状の軽快を認めたとの報告もある<sup>5)</sup>。

肺動脈塞栓術が、外科的手術にかわりAVM治療の第1選択になろうとしている。合併症も少なく、治療効果も期待でき、患者への侵襲は、手術に比べてはるかに小さい。しかし長期成績についてはわからないのが、現状と思われる。現に今回の症例は、肺動脈塞栓術施行後2年2ヵ月で咯血の症状が出現し、肺葉切除が施行されている。症例を重ね検討を続けることが今後の課題と思われる。

### 文 献

- 1) Churton T. Multiple aneurysm of pulmonary artery. *Brit Med J* 1897; 1:1223.
- 2) 板岡慶憲, 加藤 彰, 栗原裕基ほか, 血胸・ショックにて発症し手術により救命し得た肺動静脈奇形の1例. *呼と循* 1990; 38:811-4, 1990.
- 3) Hepburn J, Dauphinee JA. Successful removal of hemangioma of the lung followed by the disappearance of polycythemia. *Am J Med Sci* 1942; 204:681.
- 4) Pennington DW, Gold WM, Gordon RI, et al. Treatment of pulmonary arteriovenous malformations by therapeutic embolization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1047-51.
- 5) White RI, Nyhan AL, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations; techniques and long-term outcome of embolotherapy. 1988; *Radiology* 1988; 3: 663-9.
- 6) Terry PB, Barth KH, Kaufman SL, et al. Balloon embolization for treatment of pulmonary arteriovenous fistulas. *N Engl J Med* 1980; 302:1189-90.

## Therapeutic Embolization of the Pulmonary Artery in Pulmonary Arteriovenous Malformation

Hideaki KURIHARA<sup>1)</sup>, Tadashi AKIBA<sup>1)</sup>, Makoto YAMASHITA<sup>1)</sup>,  
Tsuyoshi NODA<sup>1)</sup>, Makoto ODAKA<sup>1)</sup>, Yasutoshi KURISU<sup>2)</sup>  
*Department of 1st Surgery<sup>1)</sup>, and Department of Radiology<sup>2)</sup>,  
The Jikei University School of Medicine.*

# 多量の胸水に心嚢水、腹水を伴いステロイドが奏効した MCTD の 1 例

深沢健至, 神宮希代子, 竹内悦子  
多田浩子, 深草元紀, 古田島 太  
佐藤哲夫, 岡村哲夫 (第四内科)

## はじめに

MCTD は SLE の亜型とする考え方, まだ完成しない未分化膠原病とする考えがあったが, 現在は SLE や PSS, PM の症状が重複し, Raynaud 現象, 指, 手背の腫脹があり, 抗 nRNP 抗体陽性を示す独立した疾患であると考えられている. 今回, われわれは MCTD に伴う胸水および低蛋白血症がステロイド・パルス療法により著明に改善した症例を経験したので報告した.

## 症例

68 歳女性で呼吸困難, 食欲不振を主訴として来院した.

既往症: 1980 年, 当院で皮膚生検, 臨床症状などにより強皮症と診断された. 1986 年, 帯状

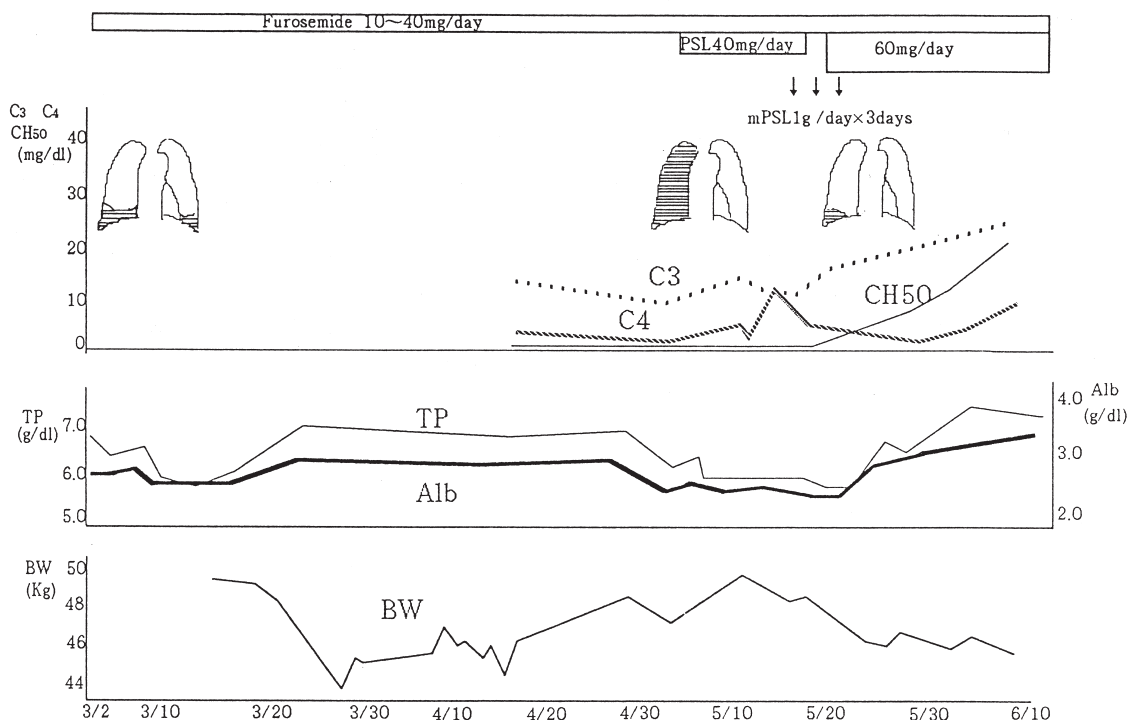
疱疹の既往がある.

現病歴: PSS の診断後, 外来通院していたが特に変化はなかった. が, 今回, 1994 年 2 月下旬から呼吸困難出現. 2 月 28 日当院受診, 胸部 X 線上, 両側に胸水を認めたため, 3 月 2 日入院となった

入院時理学所見: 両側肺底部呼吸音低下と腹部膨隆, 両下腿浮腫を認めた.

入院時検査所見: 血沈が 123mm と亢進. Hb 10.2g/dl と軽度の貧血, また, TP6.3g/dl, Alb 2.7g/dl と低蛋白血症を認めた. CRP は 3.9 と軽度上昇. C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub> は著明に低下. また, RA, RAHA, 抗核抗体, 抗 nRNP 抗体が陽性であった. 腫瘍マーカーではフェリチン, SLX, CA125 が高値を示した. また, PO<sub>2</sub> 63.6Torr と

## Clinical course



軽度の低酸素血症を認めた。胸水の性状は滲出性と思われる所見を示した。細菌は検出されず、細胞診も陰性であった。

入院後経過：入院後、エコーおよび CT で大量の胸水、および軽度の腹水、心嚢水を認めた。フロセミド 10~40mg/日使用し、胸水の減少と低蛋白血症の改善がみられたため、4月23日、退院した。しかし、退院5日後、外来で X 線上、再度、胸水の著明な増加を認め、4月28日再入院。5月上旬には、右肺野の大部分の透過性が低下するほどに胸水貯留し、呼吸困難が増強したため、胸腔ドレーンを挿入した。PSL 40mg を開始し、低蛋白血症に対しアルブミン製剤を投与した。胸水と低蛋白血症は一時改善傾向を示したが、著効は見られず、逆に増悪に転じたため、5月20日よりパルス療法を行なった。パルス療法開始直後より胸水は著明に減少し、両下腿浮腫も消失。低蛋白血症、腹水、心嚢水も著明に改善した。パルス療法後、PSL は 60mg より開始。現在、減量中であるが、今のところ悪化をみていない。なお、胸水の原因に対し、治療と平行して検索を進めた。一部腫瘍マーカーの上昇もあり、胸腹部、骨盤腔 CT、上下部消化管造影を施行したが、malignancy の所見は得られなかった。

### 考察

本症例は強皮症と診断されたのが15年前であったため、今回改めて診断基準の検討を行ない、抗 nRNP 抗体が陽性、漿膜炎が加わっているため、厚生省混合性結合組織病斑の診断基準より MCTD と診断した。MCTD で胸水または低蛋白血症を来す例は数例報告されている。しかし、パルス療法単独で劇的に胸水および低蛋白血症の双方が改善したという報告は少ない。

本症例の低蛋白血症の原因は不明である。しかし、尿中への蛋白の漏出が微量であるため、腸管から漏出が考えられる。過去の報告では結合織炎に伴う蛋白漏出性腸疾患は免疫学的機序によるものと考えられている。そのメカニズムが腸管の血管炎とリンパ管拡張症によるものであると主張されている。ワイザーらは開腹による生検で腸管の粘膜下組織と外筋層に IgG の免疫沈着を伴う細静脈炎を観察した。糸井らは胃腸管粘膜の毛細血管に IgG, IgM, C1q, C<sub>3</sub> の免疫沈着を観察した。今回、パルス療法により腸管からの蛋白漏出が改善したことによって、低蛋白血症および両下腿浮腫、腹水が改善したものであると思われる。また、胸水の性状は当初、滲出性であったことより、胸膜炎による胸水と考えられるが、2回目の入院時の胸水は漏出性の要素が加わってきており、低蛋白血症による影響が加わっているものと思われる。心嚢水に関しては採取できなかったため、その性状は不明だが、恐らく同様の機序によると思われる。

MCTD は原因不明であるが、抗 nRNP 抗体が陽性化することが特徴である。この自己抗体は、最近、U1-RNP 抗体と呼ばれることが多く、核内蛋白と U1<sub>sn</sub>RNP との結合体により形成されている。この結合した核内蛋白の一部にレトロウイルス抗原の一部やインフルエンザ・ウイルス、B<sub>1</sub>ウイルス蛋白と相同性が示されており、ウイルス抗体に対する交差反応の可能性も示唆されている。また、発症からの5年生存率は96.9%と予後は良い疾患といえるが、死亡の原因としては肺高血圧、呼吸不全、心不全の順で、心肺系の合併症が予後を決定している。この症例について、今後、十分に観察していく必要がある。



# Bronchial atresia の1例

青木 薫<sup>1)</sup>, 牛尾龍朗<sup>1)</sup>, 田井久量<sup>1)</sup>, 岡野 弘<sup>1)</sup>  
桜井雅夫<sup>2)</sup>, 半沢 隆<sup>2)</sup>, 伊坪喜八郎<sup>2)</sup>, 高木敬三<sup>3)</sup>  
(第三病院内科<sup>1)</sup>, 同 外科<sup>2)</sup>, 同 病理科<sup>3)</sup>)

症例は38歳女性, 主訴は咳嗽, 喀痰, 既往歴では特記すべきことはなく, 喫煙歴もない。

現病歴では1990年8月健診にて胸部X線写真上異常陰影を指摘され感染性肺囊病として近医通院中であつたが, 1993年7月中旬より咳嗽および黄色の喀痰が見られ, 当科入院となつた。

入院時現症では特記すべき異常は認めなかつた。

入院時検査所見では, 炎症所見に乏しく, 腫瘍マーカーもすべて正常範囲内であつた。ツ反は陽性で, 喀痰の検査では抗酸菌を含めて有意な菌は検出されず, 細胞診はClass Iであつた。

入院時の胸部単純X線写真である (Fig. 1)。右下肺野に一部ニボーを有する囊胞性病変およびその上方に浸潤影とこれら周囲の気腫性変化が認められる。背面より6cm, 7cmの胸部正面断層写真では囊胞の壁は薄くその上部には血管影とは異なる棍棒状の陰影も見られ, これらの周囲の気腫性変化も明らかであつた。胸部CT (Fig. 2) で囊胞性病変は右S-9領域に位置し,

気腫性変化は下葉の上方から肺底部の外側域および内側域にわたる比較的範囲の領域に認められた。

右気管支造影でB-9の区域気管支は欠損していると考へられた。右肺動脈造影では右下肺動脈, 静脈は一部に狭小化がみられたがほぼ下葉全域にわたり分布していた。

以上の1. 右B-9の区域気管支の欠損, 2. 右S-9領域のニボーを伴う囊胞性病変, 3. mucoid impactionを疑わせる棍棒状陰影, 4. 囊胞性病変周囲の気腫性変化などの画像所見より, 感染を合併したB-9のBronchial atresiaを強く疑い当院外科にて右下葉切除術を施行した。

摘出した右下葉のホルマリン固定後の剖面像である (Fig. 3)。S-9の領域に粘液を貯溜した囊胞性病変を2つ認めた。上部は断層写真上の棍棒状陰影に, 下部は囊胞性病変に相当すると考へられた。囊胞壁には炎症所見がみられ, その周囲にはミクロ所見で肺胞壁の破壊を伴わない肺の過膨張を伴っていた。また, 感染後の変化と考へられるscarが散在していた。

S-9に存在した粘液を貯溜した囊胞性病変の壁のミクロ像では囊胞内面は大部分繊毛を有す

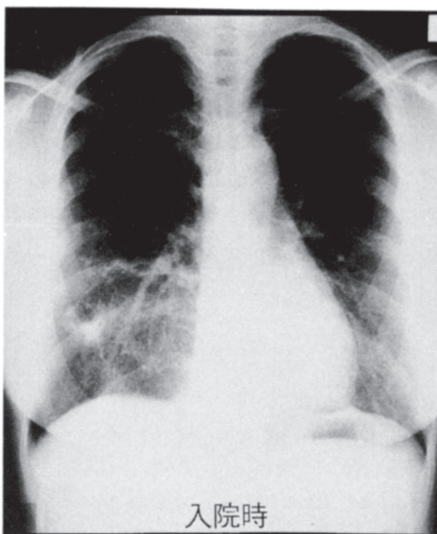


Fig. 1

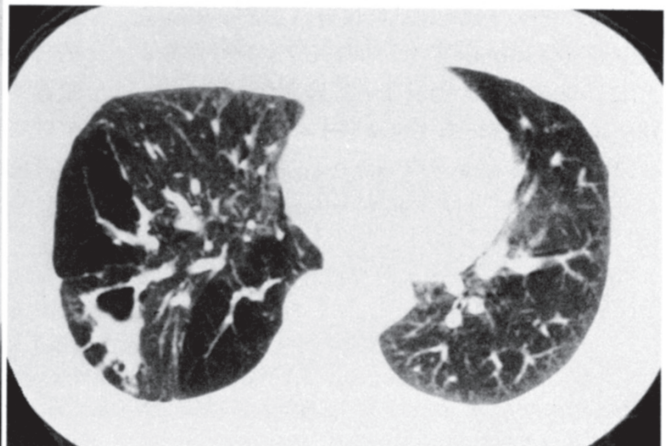


Fig. 2



Fig. 3

る円柱上皮に覆われているほかに嚢胞壁の一部には軟骨を認める所がありいわゆる気管支が拡張した bronchial mucocele, 気管支粘液瘤の状態であった。嚢胞より末梢には細気管支の分岐がみられ、肺泡領域と連続性が認められた。

摘出した右下葉を縦隔側よりみた形で作製した立体再構築像である (Fig. 4)。S-9 領域の A-9 および V-9 は中枢側よりの分岐が確認されたが B-9 の区域気管支は認められなかった。下葉気管支の分岐は B-6 を後方にその後 B-7 を縦隔側に分岐したのち大きく 2 つに分岐をしていた。肺動脈、静脈の分岐様式の検討および B-9 の区域気管支欠損からこの 2 つの気管支分岐は B-8 と B-10 と考えられた。S-8 は縦隔側に S-10 は周囲より圧排されるような形で存在していた。さらに S-10 をはさんで S-9 とは完全に分離された肺底部まで大きく広がった subsuperior の

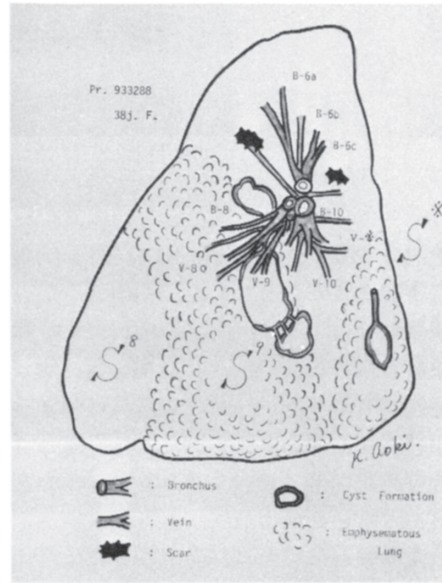


Fig. 4

区域に相当すると考えられる領域が存在しており、この領域にも、S-9 で認めた同様の所見がみられ、本症を右 B-9 および subsuperior bronchus の bronchial atresia と診断した。Bronchial atresia は、1953 年 Ramsey により最初に報告されて以来、比較のまれな疾患とされている。成人発見例では小児と比較して無症状で胸部 X 線異常影として発見される例も多くみられ、また、病理形態学的にも肺の過膨張より bronchial mucocele の形成が目立つといった特徴が認められる。本症例は成人発見例としては強い肺の過膨張が認められた。手術適応については比較的自覚症状に乏しいことから臨床診断がつけば放置するとの意見もみられるが、本症例のように呼吸器感染を合併する症例では感染を繰り返す可能性も高く、手術を考慮すべきと考えられた。

### A Case Report of Bronchial Atresia

Kaoru AOKI<sup>1)</sup>, Taturou USHIO<sup>1)</sup>, Hisakazu TAI<sup>1)</sup>, Hiroshi OKANO<sup>1)</sup>, Masao SAKURAI<sup>2)</sup>, Takashi HANZAWA<sup>2)</sup>, Kihachirou ITSUBO<sup>2)</sup>, Keizou TAKAGI<sup>3)</sup>  
 Department of Internal Medicine (II), Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine<sup>1)</sup>, Department of Surgery, Daisan Hospital, The Jikei University of Medicine<sup>2)</sup> and Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine<sup>3)</sup>

## 麻酔科領域における SLPI の検討

岡本有美子<sup>1)</sup>, 田中正史<sup>1)</sup>, 瀧浪将典<sup>1)</sup>  
高木 康<sup>1)</sup>, 天木嘉清<sup>1)</sup>, 細田健治<sup>2)</sup>  
(麻酔科<sup>1)</sup>, 帝人新薬創製研究所<sup>2)</sup>)

Secretory Leukoprotease Inhibitor (以下 SLPI) とは, 気道分泌腺細胞で産生される糖鎖を含まない分子量 12kDa のセリンプロテアーゼインヒビターで好中球エラスターゼに対する防御因子として主に上気道で生理的に機能していると考えられている。またエラスターゼ阻害の実質的な活性の中心は SLPI の後半のドメインにあるといわれている<sup>1)</sup>。

肺の急性炎症では, 局所的にエラスターゼが増加することから, SLPI もこれに反応して増加し, 血管の透過性の亢進により血中の SLPI の濃度も上昇すると考えられている<sup>1)</sup>。今回私たちは, 全身麻酔による肺組織の障害の有無を SLPI の血中濃度から推測できるかどうかを検討した。

対象は当手術室で全身麻酔を行なった成人患者 20 例で, 年齢は 26~88 歳 (57.8±15.4 歳)。手術部位は開胸術 7 例, 上腹部の開腹術 7 例, 下腹部の開腹術 3 例, 体表面 1 例, 人工心肺を使用した冠動脈バイパス術 (以下 CABG) 2 例であった。また喫煙者は 7 例で麻酔時間は 1.8~10.8 時間 (5.9±2.7 時間), 麻酔法は主として GOI である。方法は, 麻酔導入前, 麻酔終了時, 第 1 病日, 第 3 病日に, 静脈血採血を行ない, その血清中の SLPI の濃度を ELISA により測定した。

結果は, 血清中の SLPI の正常値は, 80ng/ml

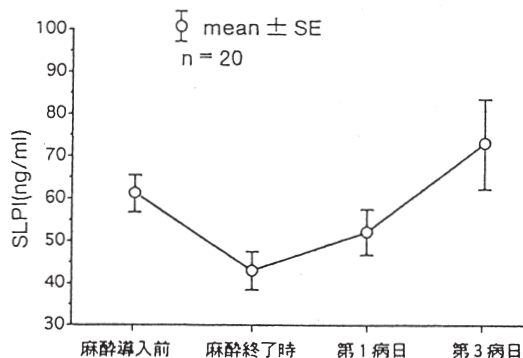


Fig. 1 全症例の経過

以下であるが, Fig. 1 に示したように麻酔終了時では麻酔導入前と比べて有意に減少し, 以後次第に増加して第 3 病日には 20 例中 5 例 (25%) で異常高値を示した。第 3 病日の SLPI の値と手術部位の関係を見たものでは, Fig. 2 の通り CABG の 2 例 (100%) はいずれも異常高値を示した点が注目される。第 3 病日の SLPI の値と麻酔時間, 年齢, 喫煙の有無の間に関連は認められなかった。

胸部 X 線写真の所見と, 血清中の SLPI の濃度と一致しない症例もみられた。症例は, 58 歳の男性で, 胆管細胞癌の術後, 経皮経肝空腸ドレナージを行なった症例で, 胸部 X 線写真は両側に斑状陰影を示し肺炎様の所見を呈していたが, SLPI の濃度は 78.9ng/ml と正常範囲内であった。もう 1 例, 88 歳の女性で, 結腸癌と胃癌のため胃亜全摘と右半結腸切除を行なった症例では SLPI 値 86.5ng/ml と異常値を示したが, 血液ガスはほぼ正常値で, 胸部 X 線写真でも明らかな異常はみられなかった。これらのことより, SLPI の血清中の濃度と術後の肺合併症は必ずしも一致せず, SLPI 値より肺の合併症を迅速に確実に推測できないと思われる。

### 文献

- 1) 木田厚瑞. 血清 SLPI 活性の測定による高齢者肺炎の診断. 現代医療 1993; 25(1): 59-63.

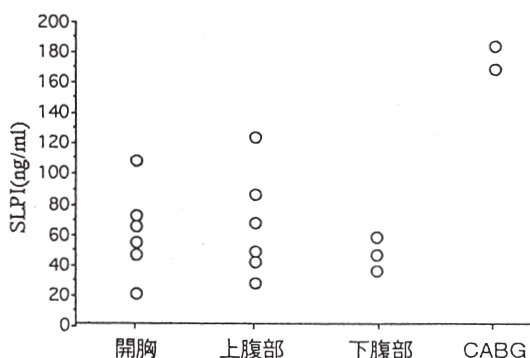


Fig. 2 手術部位と SLPI (第 3 病日)

## 編集後記

今回は第23回研究会で興味深く拝聴させていただいた東京都老人医療センター呼吸器科医長木田厚端先生の特別公演の原稿も掲載でき、すべての演者が原稿を期間内に提出いただけ、充実した内容で研究会誌が編集できたと思います。今回から新しい投稿規定に沿って投稿をお願いいたしましたが、多くの方は規定に沿った方法で投稿いただけたようです。

今回から研究会の新世話人として、研究会に毎回のように演題を出していただいている、第一外科秋葉直志先生が世話人会で承認され研究会の運営に参加いただくことになりました。一番若手の世話人として期待したいと思います。

また、私も今回から新編集委員として研究会誌のお世話をすることとなりましたが、研究会の発展のためにより内容の充実した研究会誌になるように努力していきたいと思います。

(第二外科・久保宏隆)

\*本誌は慈恵医科大学外研究補助金の援助による

---

## 慈大呼吸器疾患研究会

(○印：編集委員)

- 顧問** 谷本 普一 先生 (谷本内科クリニック)  
桜井 健司 部長 (聖路加国際病院外科)  
貴島 政邑 教授 (第二外科)  
牛込新一郎 教授 (第一病理)
- 会長** 岡野 弘 教授 (第三病院内科第二)
- 世話人** 伊坪喜八郎 教授 (第三病院外科)
- 米本 恭三 教授 (リハビリテーション医学科)  
天木 嘉清 教授 (麻酔科)
- 川上 憲司 助教授 (放射線科)  
飯倉 洋治 助教授 (小児科)  
徳田 忠昭 助教授 (富士市立中央病院病理)
- 久保 宏隆 講師 (第二外科)  
○ 羽野 寛 講師 (第一病理)  
○ 島田 孝夫 先生 (第三内科)  
○ 佐藤 哲夫 講師 (第四内科)  
秋葉 直志 先生 (第一外科)

**事務局** 〒105 東京都港区西新橋 3-25-8  
東京慈恵会医科大学  
放射線科 川上 憲司