補体の動きを観察しえた特発性間質性肺炎の1例

笠松 美宏・竹村 周平・榎原 梨佐・柳田 国雄
福田 瓦・岡本 雅之・小野寺 秀記・上田 正博
出口 雅子・杉野 成・近藤 元治・岸本 光夫*
細川 洋平*・芦原 司*

Jpn. J. Clin. Immun., 13 (6) : 622~629, 1990.

Usefulness of monitoring of complement fragments in a patient with idiopathic interstitial pneumonia

Yoshihiro Kasamatsu, Shuhei Takemura, Risa Narahara, Kunio Yanagida,
Wataru Fukuda, Masayuki Okamoto, Hideki Onodera, Masahiro Ueda,
Masako Deguchi, Shigeru Sugino, Motoharu Kondo, Mitsuo Kishimoto*,
Youhei Hosokawa* and Tsukasa Ashihara*

*First Department of Medicine and *First Department of pathology,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

【Summary】

A 67 year-old female was admitted with dyspnea, dry cough and fever. Idiopathic interstitial pneumonia was diagnosed by a history of illness, findings of chest X-ray and computed tomography. She was improved once by the administration of antibiotics and steroid therapy. But about 2 months later she worsened clinically and died of respiratory failure despite treatment with a high dose of corticosteroid and antibiotics. Autopsy proved that she died not of pneumonia but of respiratory and cardiac failure that was brought about by acute progressive interstitial pulmonary fibrosis.

In the clinical course we examined complement fragments, iC3b, Bb, C4d, C3a and C5a, those were drastically up and down in accordance with the clinical course. Those results suggested that complement and its fragments through activation may take a some kind of role in the pathogenesis of idiopathic interstitial pneumonia.

Key words : idiopathic interstitial pneumonia,
complement fragment,
immune complex

【概 要】

症例は 67 歳女性。呼吸困難、乾性咳、発熱にて入院した。現病歴、胸部 X 線写真、CT などより特発性間質性肺炎と診断した。抗生物質、ステロイドの投与にていったん症状の改善を認めたが、入院中再び呼吸困難が増悪し、ステロイドの増量にもかかわらず呼吸不全にて死亡した。剖検では肺炎所見を認めず、死因は急速に進行した肺線維化による呼吸不全と右心不全によるものと考えられた。経過中、補体分解産物 iC3, Bb, C4d および C3a, C5a を経時的に測定できた。剖検所見と補体の動きからその病態に補体の活性化がかかっていたことが示唆された。

I. はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumo-

nia, 以下 IIP と略す) では従来から γ -グロブリンの増加、RA 因子や抗核抗体あるいは免疫複合体 (以下 IC と略す) などが証明されることから、その病態

表 1 Laboratory findings on admission

[Hematological findings]		C 3 (60~116)	66 mg/dl
RBC	$412 \times 10^4 / \mu l$	C 4 (14~44)	14 mg/dl
Hb	12.0 g/dl	A-DNA Ab	(-)
Ht	37.2%	*ANF	$\times 40$ (H, S)
*WBC	$12,900 / \mu l$	A-ENA Ab	(-)
Stab	1%	*IgG (1,048~1,035)	2,740 mg/dl
Seg	74%	*IgA (146~340)	702 mg/dl
Eosino	3%	*IgM (70~283)	512 mg/dl
Baso	0%	*IC (A-C 3 法: 20 以下)	110 $\mu g/ml$
Lymph	16%	(Clq 法: 3.0 以下)	11.8 $\mu g/ml$
Mono	6%	[PPD]	(-)
Plt	$50.3 \times 10^4 / \mu l$	[Pulmonary function tests]	
[ESR]	108 mm/hr	*FVC	0.54 l (25%)
[Urinalysis]	n.p.	*FEV _{1.0}	0.44 l (81%)
[Feces]	n.p.	[Arterial Blood Gass]	
[Biochemical examination]		pH	7.42
LDH (100~450)	432 WU	PaCO ₂	38.7 mmHg
GOT (5~40)	24 KU	*PaO ₂	63.3 mmHg
GPT (0~35)	7 KU	[BAL] (1989.2.3)	
Alp (4.0~10.0)	6.1 KAU	recovery	55.0%
*ZTT (0.3~10.0)	16.2 U	TCC	$10.3 \times 10^4 / ml$
*TTT (0~4.0)	9.0 U	PAM	70.3%
T.P. (6.5~8.0)	7.9 g/dl	Lymph	18.5%
A/G (1.0~2.0)	0.7	Neutro	12.0%
[Serological examination]		Eosino	0.2%
*CRP	(2+)	OKT 4/8	0.80
*RA	(2+)	Bacteria	(-)
*RAHA	$\times 10,240$	Acid-fast bacilli	(-)
CH ₅₀ (30.0~40.0)	30.5 U/ml	Cytology	(-)

() : normal range * : abnormal data

に免疫異常が強く関与していると考えられている¹⁾。しかし、IIPにおける補体の役割については不明な点が多い²⁾。現在のところIIPの主な発生機序と考えられている Gell & Coombs のⅢ型アレルギー反応においても補体の関与は重要であると考えられるが、臨床的にIIPにおいて補体の動きを観察した報告は少ない。今回、われわれはIIPと思われる1例において経時的に補体分解産物 C4d, iC3b, Bb, および C3a, C5a を測定し、その臨床的意義を検討したので報告する。

II. 方 法

EDTA 採血にて得られた血漿成分を測定時まで、 -70°C にて保存し、C4d, iC3b, Bb はモノクローナル抗体を用いた ELISA キット (富士レビオ社製) で、C3a, C5a は Amersham International plc 社製の Human Complement C5a des Arg および C3a des Arg [^{125}I] assay system で測定した。CH50 は Mayer 法に準じて測定した。

III. 症 例

症 例: 67 歳, 女性, 主婦。

主 訴: 乾性咳, 労作時呼吸困難, 発熱。

家族歴: 姉が胃癌で死亡。

既往歴: 特記すべきことなし。

生活歴: 粉塵歴なし, 喫煙歴なし。薬剤などの服用歴もない。

現病歴: 1986 年 1 月頃より乾性の咳がときどき出現するようになった。近医にて治療を受けるも改善なく当科受診, 胸部 X 線, CT などより肺線維症と診断され, 外来通院していたが, 症状は寛解増悪を繰り返していた。1988 年 6 月より時に $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ 台の発熱と乾性咳があり, 徐々に労作時呼吸困難も生じてきた。同年 12 月には発熱と Hugh-Jones 4 度の労作時呼吸困難が生じ, 外来にて抗生物質の投与を受けるも改善せず, 当科に入院となった。入院前 1 年間で 5 kg の体重減少があった。

入院時現症: 身長 144.5 cm, 体重 39.5 kg, 意識清明, 体温 38.0°C , 血圧 110/68, 脈拍 72/分, 呼吸数 18/分。貧血, 黄疸なし。心音は清, 胸部聴診で両側中下肺野で fine~coarse crackles を聴取。腹部は異常なし。四肢に浮腫, 皮疹などは認めないがパチ状指を認めた。レイノー現象, 関節の腫張, 変形などもなし。神経学的異常所見なし。

図 1 Posteroanterior chest roentgenogram showed diffuse reticulonodular shadows in bilateral lung fields.

入院時検査所見 (表 1): 白血球増加と赤沈, CRP の上昇を認め, RA2+, 抗核抗体, 免疫グロブリンの上昇などが認められた。また免疫複合体は抗 C3 法で $110\ \mu\text{g/ml}$, Clq 法で $11.8\ \mu\text{g/ml}$ と著明に上昇していた。また C3, C4, CH50 などは正常値であった。

肺機能では著しい拘束性換気障害を認めた。血液ガスでは安静時 PaO_2 63 mmHg であった。のち (2 月 3 日) に施行した気管支鏡検査では, BAL 中に好中球の軽度増加が認められたが細菌, 抗酸菌の塗抹, 培養とも陰性であった。

入院後の経過: 胸部 X 線写真 (図 1) では, 両側中下肺野に粒状網状影を認め, 特に肺底部では honey-comb 像が著明であった。胸部 X 線写真, CT と検査所見に加え, 粉塵歴や, 特殊な薬剤の服用歴もなく, また RA2+, 抗核抗体などが認められたが, 関節症状や皮疹など膠原病を思わせる症状などもないため, 本邦厚生省間質性肺疾患研究班の診断基準³⁾に基づいて, 特発性間質性肺炎 (IIP) と診断した。入院後も発熱が続くため, 種々の抗生物質を投与するも, 炎症所見, 自覚症状とも改善を認めなかった。喀痰や血液培養からは起因となる病原菌を検出しえなかった。そこで 1989 年 2 月に入り, 抗生物質投与下でプレドニゾロン 40 mg/日を開始したところ, 速やかに解熱し炎症所見, 呼吸困難も徐々に改善した。

図 2 Gallium scintigraph showed bilateral high uptake in the middle to lower lung on admission (A), but it disappeared after treatment (B).

図 3 Clinical course (1)

図 4 Clinical course (2)

胸部X線上では著変を認めなかったが、Ga シンチグラム (図 2) では A (入院時) の両側肺門部から下肺野にかけての集積像が、ステロイド療法開始後、B のように著明な改善を示した。

免疫複合体はステロイド療法開始後、速やかに低下傾向を示した (図 3)。CH50 は初めやや低値を示したが、著明高値であった補体分解産物 iC3b, Bb, C4d が速やかに低下すると、正常値 (当科での正常値⁴⁾は iC3b : 3.43~5.87 $\mu\text{g/ml}$, Bb : 0.31~1.23 $\mu\text{g/ml}$, C4d : 0.23~8.03 $\mu\text{g/ml}$ に復した。

その後 2 カ月安定状態を保ったが、4 月末より再び呼吸困難が増悪した。この時は発熱はなく、赤沈、CRP などの上昇も認めなかった。血液検査では入院当初正常値であった血清 LDH が上昇傾向を示した。ステロイドの増量により一時的に改善を認めたが、5 月末より再び悪化し、パルス療法なども施行したが改善なく、呼吸不全が進行し、6 月 11 日永眠された。補体分解産物では C4d と Bb が症状の悪化に伴い、著しい上昇傾向を示し、iC3b でも軽度の上昇を示した。一方、C3a と C5a も入院時高値を示したが、ステロイド開始後 C3a は徐々に、また C5a は速やかに低下した。しかし、4 月末に呼吸困難が再度悪化する頃より両者とも上昇し始め、ステロイド増量やパルス

図 5 Cut surface of the both lungs at autopsy, showing obvious manifestation of congestion and fibrosis but no infection.

図 6 Microscopic findings of A : the upper lung, showing marked thickening of septal walls, desquamation of lining cells and formation of hyaline membranes.
B : the middle lung, showing more advancing stage of fibrosis.

療法により、一時的に低下傾向はみられたが、状態の悪化につれ激しい上昇傾向が認められた(図4)。

剖検所見：心臓は右室肥大を示し、肺性心の所見であった。胸膜の線維性癒着はなく、肺は鬱血が著明で重量の増加(右 580 g, 左 490 g)が認められたが、肺炎の所見は明らかではなく、小葉間結合組織の増加に伴い、含気の低下が認められた(図5)。上葉(図6 A)は肺胞隔壁の肥厚、肺胞上皮の腫大と剝離脱落、硝子膜形成などが認められ、中葉(図6 B)および下葉では肺胞上皮の扁平上皮化成なども認め、より線維化が進んだ所見が得られた。また、左下葉の小嚢胞の一部に小膿胞が認められたが、他の部分に肺炎の所見

は認められず、抗酸菌も培養陰性であった。他臓器の病的変化は少なく、死因はあまり線維化の進んでいない上葉および中葉の一部に、比較的急速に進んだ線維化による呼吸不全と肺性心による心不全と考えられた。

IV. 考 察

特発性間質性肺炎(IIP)の発生機序については、現在でも不明の点が多い²⁾。病理組織や気管支肺泡洗浄(BAL)の検討から、免疫複合体(IC)による組織障害、いわゆる Coombs and Gell のIII型のアレルギー反応と、その修復機転としての線維化機序や、IC

図 7 The complement system and fragments
*Fragments measured in this study.

によって活性化された肺泡マクロファージが放出するモノカインがリンパ球や線維芽細胞を呼び寄せて、組織障害や線維化を起こす機序などが考えられている⁵⁾。

一方、補体はⅢ型アレルギー反応の組織障害にかかわることが知られ (Arthus 反応)、補体分解産物の C_3a や C_5a はアナフィラトキシンと呼ばれ、生体において種々の強力な生物学的活性を示す⁶⁾。中でも C_5a は白血球遊走因子として働くと同時に白血球凝集作用、活性酸素の放出などを招来することが知られている。ところで臨床の場では、補体の動向をみるのに溶血補体価 (CH50) や、 C_3 、 C_4 などの補体蛋白量が測定されるが、それらは必ずしも病態の把握に有用でない場合がある。すなわち、CH50、 C_3 や C_4 の値をみていたのでは、生体内における補体の詳細な活性化の現象を捉えることは困難である。

図 7 は補体の活性化経路を示したものである。このうち classical pathway では免疫複合体などにより C_1 が活性化されると C_4 、 C_2 と順に反応が起こり、 C_3 が活性化される。また alternative pathway では液相中で B 、 D の各因子が C_3 に作用し、 C_3 を活性化する。これらの反応により C_5 が活性化されるとあとは両経路とも C_6 以下の反応を起こす。これらの反応により各補体成分は分解され、種々の生物学的活性

を有する分解産物となる。この中で C_4d は classical pathway の活性化により、また Bb は alternative pathway の活性化により、さらに iC_3b はいずれの経路の活性化でも生じる分解産物である。したがってこれら補体の分解産物の量を測定することは、補体の生体内での活性化の状態を知る手段になりうると考えられる。本症例では CH50、 C_3 、 C_4 の値はおおむね正常範囲を推移し、病態の指標とはなりえなかった。しかし、補体分解産物の値は病態を反映し敏感に上昇しており、補体の活性化が起こっていることが示された。入院当初の上昇は、起因菌は証明できなかったが炎症所見や発熱から感染による可能性は否定できないと考えられるが、死亡直前の急速に呼吸不全が進行した際の補体分解産物の上昇は、剖検所見から肺の急速な線維化になんらかの関与を示唆するものだったと考えられる。

免疫複合体 (IC) は、Dreislin ら⁷⁾が Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) の疾患活動性の指標としての役割を報告してから、この疾患の免疫学的側面を示唆するものとして注目されてきた。最近の報告でも IPF の 25% に IC が検出されたという⁸⁾。IC と補体との関係では、IC が肺泡マクロファージを刺激する際、 C_3b リセプターを介して結合する過程が想定されている⁹⁾。本症例では初め IC の高値とすべての補体

分解産物の上昇が認められた。これはICによる補体のclassical pathwayの活性化を強く示唆するものと考えられる。そしてステロイド治療の開始によってIC, 補体分解産物がともに下降傾向を示した。また死亡直前には、免疫複合体の上昇を伴わない補体分解産物の上昇が認められたが、剖検によってその際の呼吸不全が感染ではなく急激に進行する線維化によるものであることが示された。この時の補体分解産物ではiC3bのみが最初ほど上昇せず、他の分解産物は治療にもかかわらず、激しい上昇傾向を示した。C4d,

Bbとともに上昇していたこと、またC3aも上昇していたことより補体の活性化は起こっていたことは確かであるから、iC3bの上昇があまり認められなかったのはiC3bがさらにC3cとC3dとに分解されるための時間的要素が加わっているのかもしれない。

このように補体の動きをみることにより、病態の違った側面を捉えることができる。IIPと補体とのかかわりの探求は今後の課題であるが、その病因の解明に1つの方向を与えるものと思われる。今後症例を重ねて、検討を加えていきたい。

文 献

- 1) 滝島 任・他3名：肺線維症全国調査例の呼吸機能、生化学的、免疫学的検査所見。厚生省特定疾患肺線維症調査研究班 昭和51年度研究報告書、1977, p. 199.
- 2) Crystal, R.G., Bitterman, P.B., Rennard, S.I. et al.: Interstitial Lung Diseases of Unknown Cause. Disorders Characterized by Chronic Inflammation of the Lower Respiratory Tract. N. Eng. J. Med., 310: 154~165, 1984.
- 3) 三上理一郎：原因不明のびまん性間質性肺炎 概念と歴史、わが国における現況。最新医学, 33(6): 1052~1071, 1977.
- 4) 柳田国雄・竹村修平・福田 互・他8名：結合組織疾患における補体分解産物測定 of 臨床的有用性。日臨免誌, 13: 356~364, 1990.
- 5) 岩井和郎：特発性間質性肺炎の病因論。内科MOOK No. 22 間質性肺疾患とその周辺, 三上理一郎・編, 金原出版, 東京, 1983, pp. 56~65.
- 6) Vogt, W.: Anaphylatoxins: Possible Roles in Diseases. Complement, 3: 177~188, 1986.
- 7) Dreisin, R.B., Schwarz, M.I., Theofilopoulos, A.N. et al.: Circulating Immune Complexes in the Idiopathic Interstitial Pneumonias. N. Eng. J. Med., 298: 353~357, 1978.
- 8) 宮本昭正・他3名：IIPの病因。厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和60年度報告書, 1986, pp. 7~13.
- 9) 平田健雄：特発性間質性肺炎の免疫学。内科MOOK No. 22 間質性肺疾患とその周辺, 三上理一郎・編, 金原出版, 東京, 1983, pp. 66~72.