

# 間質性肺炎における Cyclosporin A の治療効果の検討

大谷 義夫<sup>1</sup> 澤田めぐみ<sup>1</sup> 海野 剛<sup>1</sup> 稲瀬 直彦<sup>1</sup>  
三宅 修司<sup>1</sup> 吉澤 靖之<sup>1\*</sup> 田口 善夫<sup>2</sup> 井上 哲郎<sup>2</sup>

特発性間質性肺炎 (IIP) や一部の膠原病肺では、副腎ス剤、CPA、AZP などの免疫抑制剤の効果は不十分である。1993 年以降、IIP、膠原病肺症例で CYA を投与した症例のうち、急性悪化例 (IIP6 例, RA2 例, DM10 例)、慢性進行型活動性例 (IIP17 例, RA4 例, DM1 例, PSS3 例, SJS1 例) について retrospective に検討した。CYA は 100 ~ 200mg/日 で開始し、血中トラフ値 100 ~ 150ng/ml で維持した。PSL, CPA, AZP などで反応しない膠原病急速進行性間質性肺炎例の一部で CYA 投与により救命できた。膠原病急速進行性間質性肺炎の生存群は、死亡群に比べ CYA 投与時 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が高値を示し、病初期からの CYA 併用の必要性が示唆された。慢性進行型活動性例でも、CYA 単独治療で、IIP では 8 例中 4 例で、膠原病肺では 2 例中 2 例で有効例を認め、高齢者や糖尿病、骨粗しょう症などの合併患者に対して検討すべき治療と思われた。

## Cyclosporin A Combined with Corticosteroids in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial pneumonia

Yoshio Ohtani<sup>1</sup>, Megumi Sawada<sup>1</sup>, Tsuyoshi Umino<sup>1</sup>, Naohiko Inase<sup>1</sup>  
Shuji Miyake<sup>1</sup>, Yasuyuki Yoshizawa<sup>1</sup>, Yoshio Taguchi<sup>2</sup>, and Tetsurou Inoue<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University.  
<sup>2</sup> Department of respiratory medicine, Tenri Hospital.

Idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is usually a progressive and ultimately a fatal disease, with survival averaging 4 to 5 years. Although the disease is chronic in nature, acute exacerbation occurs in some patients with IIP. Rapidly progressive interstitial pneumonia (RPIP) occurs as a primary disease process or can occur following dose reduction of steroids in collagen vascular diseases (CVD). These diseases are frequently refractory to treatment with steroids.

To determine the efficacy of cyclosporin A (CYA) on IIP and CVD, we conducted the retrospective study of 6 patients with acute exacerbation of IIP and 12 patients with RPIP in CVD based on medical charts. And we examined 17 patients with IIP and 9 patients with CVD who were gradually deteriorating.

CYA was administered following the initiation of steroids and other cytotoxic drugs in the patients with acute exacerbation of IIP and RPIP in CVD. Four of the 6 patients with acute exacerbation of IIP and 2 of the 2 patients with RPIP in RA and 3 of the 10 patients with RPIP in DM have survived. The ratio of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> at the initiation of CYA was significantly different between the survivors and the non survivors (217.5 ± 41.5 mmHg vs 82.5 ± 15.3 mmHg) in RPIP in CVD. In the patients with IIP and the patients with CVD who were gradually deteriorating, 4 of the 7 IIP patients treated with steroids and CYA, 4 of the 8 IIP patients treated with CYA, 4 of the 4 CVD patients treated with steroids and CYA, and 2 of the 2 CVD patients treated with CYA were judged as effective.

CYA seems to be beneficial when it is used at an early stage of RPIP in CVD. CYA without steroids was effective in the patients with IIP and the patients with CVD who were gradually deteriorating and seems to be beneficial in the patients with old age, diabetes mellitus and osteoporosis. Prospective studies are required to confirm these results and to determine the most effective treatment regimen.

## 緒 言

慢性型の特発性間質性肺炎 (IIP) は、緩徐に肺の線維化が進行する慢性の疾患であり、平均生存期間は4-5年である。死因としては、呼吸不全の増悪、感染症、肺癌の併発があげられているが、短期間に呼吸器症状、画像所見が急激に悪化する急性増悪という病態は、治療抵抗性であり、発症後の致死率が高いため、以前よりその臨床像に関する検討がなされてきた<sup>1,2)</sup>。

また、多発性筋炎 (PM)、皮膚筋炎 (DM)、慢性関節リウマチ (RA) をはじめとする膠原病に間質性肺炎を合併することは多いが、主要な死因であり、臨床的にも間質性肺炎の治療は重要な課題となっている。

近年、膠原病に合併した間質性肺炎で Cyclosporin A (CYA) の有効例の報告が認められる<sup>3,4)</sup>。IIP や膠原病肺の一部における副腎皮質ステロイド剤、CPA、AZP などの免疫抑制剤の効果は不十分であり、CYA の効果が期待される。このため活動性の肺病変に対して CYA の有効性を検討した。

## 対象と方法

1993 年以降、IIP、膠原病肺症例で CYA を投与した症例のうち、急性増悪例、慢性進行型活動性例について retrospective に検討した。初期量として CYA を 100 ~ 200mg/日 で開始し、血中トラフ値 100 ~ 150ng/ml を目安にして維持量を調節していた。

### 1) IIP 急性増悪、膠原病急速進行性間質性肺炎例の検討 (表 1)

	性別		年齢	前治療		
	男性	女性		PSL+IS	PSL	IS
IIP (N=6)	4	2	65.7 ± 2.8	4	2	0
CVD (N=12)	3	9	54.5 ± 3.7	10	2	0

CVD内訳: RA2例、DM10例  
PSL:ステロイド、IS:AZPまたはCPA

表 1 症例内訳-IIP 急性増悪、CVD 急速進行性肺炎例

IIP 急性増悪、膠原病急速進行性間質性肺炎例の検討は、IIP6 例、RA2 例、DM10 例で、予後の悪い急速進行性肺炎を呈するといわれる Amyopathic DM が 6 例含まれている。前治療は、全例、m-PSL のパルス療法を施行し、殆どの症例で、CPA、AZP などの免疫抑制剤を併用してい

1. 東京医科歯科大学呼吸器科
  2. 天理よろづ相談所病院呼吸器内科
- \* 重点研究 分担研究者

た。

### 2) 慢性進行型活動性例の検討 (表 2)

	性別		年齢	前治療			
	男性	女性		PSL+IS	PSL	IS	なし
IIP (N=17)	12	5	61.2 ± 2.1	7	1	0	9
CVD (N=9)	2	7	60.3 ± 3.7	3	3	1	2

CVD内訳: RA4例、DM1例、PSS3例、SjS1例  
PSL:ステロイド、IS:AZPまたはCPA

表 2 症例内訳-慢性型活動性例

慢性進行型活動性例の検討では、IIP17 例、膠原病肺 9 例 (RA4 例、DM1 例、PSS3 例、SjS1 例) を対象とし、前治療は IIP17 例中 8 例、膠原病肺 9 例中 7 例で、PSL と CPA、AZP の単独または併用療法をしていたが、IIP9 例、膠原病肺 2 例で無治療だった。効果判定基準は以下のように定義した。

- 有効: CYA 投与が 6 ヶ月以上なされ、自覚症状の改善 (Hugh-Jones 1 度以上の改善) または CRP、LDH や肺機能の改善、または CYA 与により、PSL を安全に減量することができた症例。
- 無効: 投与期間は十分であったが、自他覚的に改善を認めない、または CYA 投与にても PSL を減量することができなかった症例。
- 不明: 投与期間が不十分な症例。

### 3) 統計処理

統計学的処理として群間差の検定には Mann-Whitney の U 検定を用いた。すべての数値は平均値 ± 標準誤差で記した。危険率は 5% 未満をもって有意とした。

## 結 果

### (1) IIP 急性増悪、膠原病急速進行性間質性肺炎例の検討 (表 3、4)

IIP 急性増悪、膠原病急速進行性間質性肺炎例の検討では、IIP6 例中 4 例、RA2 例中 2 例、DM10 例中 3 例で救命できた。

膠原病急速進行性肺炎例について生存群と死亡群に分けて、いくつかの因子を検討した。年齢、発症から CYA 投与までの期間、入院時 CRP では両群有意差を認めなかった。また、入院時 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> では生存群で 252.6 ± 33.9、死亡群 212.1 ± 25.5 と両群間で有意差を認めなかったが、CYA 投与時 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> では、生存群で 217.5 ± 41.5、死亡群 82.5 ± 15.3 と生存群で有意に高値だった。

	生存	死亡
IIP (N=6)	4/6	2/6
RA (N=2)	2/2	0/2
DM (N=10)	3/10	7/10
計 (N=18)	9/18	9/18

表3 結果 (I)-IIP 急性増悪, CVD 急速進行性肺炎例

CVD	生存群(N=5)	死亡群(N=7)	p-value
年齢	54.6±7.2	53.4±5.0	N.S.
発症からCYA投与までの期間(月)	17.6±7.5	23.0±10.9	N.S.
CRP(入院時) (mg/dl)	6.6±4.5	2.5±1.7	N.S.
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (入院時)	252.6±33.9	212.1±25.5	N.S.
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (CYA投与時)	217.5±41.5	82.5±15.3	< 0.05

表4 結果 (II)-CVD 急速進行性肺炎例の検討

(2) IIP および膠原病肺慢性型活動性例の検討 (表5)

慢性型活動性例の検討では、不明例を除いて、CYA 単独投与群と CYA+PSL 併用群とを比較検討した。IIP では CYA+PSL 併用群 7 例中 4 例、CYA 単独投与群 8 例中 4 例で有効だった。膠原病肺では CYA+PSL 併用群で 4 例とも、CYA 単独投与群で 2 例とも有効だった。

	IIP		CVD	
	CYA+PSL (N=7)	CYA単独 (N=8)	CYA+PSL (N=4)	CYA単独 (N=2)
有効	4/7	4/8	4/4	2/2
無効	3/7	4/8	0/4	0/2

表5 結果 (III)-CYA 単独投与群と CYA+PSL 併用群の比較検討

(3) 副作用

今回対象とした症例では、肝障害を 3 例に認めたが、CYA の血中濃度を減らすことで軽快し継続治療できた。その他、副作用のため投与中止となり、対象から除外しなければならなくなった症例は 3 例存在し、腎障害、食欲不振、多毛がその原因であった。

考案と結論

治療抵抗性で発症後の致死率が高いといわれている慢性型 IIP の急性増悪例で、ステロイドと CYA の併用療法により、救命できた症例を経験した。また、PSL, CPA, AZP などの治療で反応しない膠原病急速進行性肺炎例の一部

で CYA 投与により救命できた症例を経験した。膠原病急速進行性肺炎の生存群では死亡群に比べ、CYA 投与時 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が高値を示し、病初期からの CYA 併用の有効性が示唆された。間質性肺炎慢性活動性例では、CYA 単独治療での有効例を認め、高齢者や糖尿病、骨粗しょう症などの合併患者に対して検討すべき治療のひとつと思われる。

今回は、IIP、膠原病肺症例で CYA を投与した症例のうち、急性悪化例、慢性進行型活動性例について retrospective に検討したものである。DM, RA に合併した急速進行性間質性肺炎の治療における CYA の有効性に関する報告は認められるが<sup>3-5)</sup>、prospective な臨床研究はない。IIP 急性増悪、膠原病急速進行性間質性肺炎例では、m-PSL のパルス療法を初期治療として早期に CYA を併用する PSL+CYA の多施設共同臨床試験が必要と思われる。治験プロトコールは、ステロイドパルス療法を主体にした初期治療に、出来る限り早期、少なくとも PSL 減量前に CYA の併用を行うものとする。この場合 CYA は 2.0mg/kg/日の投与から開始し、血中トラフ値を今回検討した症例と同じく、100-150ng/ml 程度に維持するのが適当と考えられる。また、IIP 慢性期における CYA による治療に関する報告も散見されるが<sup>6-9)</sup>、有効性の是非を結論できるほどのまとまった報告はない。慢性進行型活動性例では、PSL+CYA と CYA 単独の比較検討試験を prospective に臨床試験として行う必要があるものと思われる。

参考文献

- 1) 塚本克紀, 千田金吾, 早川啓史, 佐藤篤彦, 中島康雄, 土井 修, 山口哲生, 田口善夫: 急性増悪を呈した特発性間質性肺炎(慢性型)の臨床像の検討. 日胸学会誌 1997; 35: 744-754.
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. Chest 1993; 103: 1808-1812.
- 3) Gruhn WB, Diaz BJ: Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. J Rheumatol 1987; 14: 1045-1047.
- 4) Alegre J, Teran J, Alvarez B, Viejo JL: Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1594-1596.
- 5) 安藤聡一郎, 小林茂人, 山中健太郎, 高崎芳成, 橋本博史: シクロスポリンの併用が有効と考えられた多発性筋炎に合併した間質性肺炎の 2 症例. リウマ

- チ 1995; 35: 95-99.
- 6) Alton EW, Johnson M, Turner WM: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989; 83: 277-279.
- 7) Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46: 592-595.
- 8) Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, De Giacomo T, Pompeo E, Bachetoni A, Ricci C: Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 909-914.
- 9) Fukazawa M, Kawano M, Hisano S, Ueda K, Matsuba K: Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 441-442.

# 特発性間質性肺炎急性増悪に対する Cyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み

澤田めぐみ 大谷 義夫 海野 剛 稲瀬 直彦  
三宅 修司 吉澤 靖之\*

特発性間質性肺炎の急性増悪に対しては新たな治療法の開発が望まれていることから、今回、副腎皮質ステロイド、Cyclosporin A (CYA) 併用療法の治療効果を検討した。現在まで7例で検討を行い、うち4人が生存中である。CYA投与群ではステロイド減量中の再増悪は認められていない。一方、関連施設でCYAを使用せず治療された例は全例が急性増悪から15ヶ月以内に死亡している。これまでのところCYA単独での治療効果は明らかではないが、更に検討を進めていく必要があると考えられる。

## Cyclosporin A Combined with Corticosteroids in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonia

Megumi Sawada, Yoshio Ohtani, Tsuyoshi Umino, Shuji Miyake  
Naohiko Inase and Yasuyuki Yoshizawa

*The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University*

Although idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is a slowly progressive disease, acute exacerbation occurs in some patients with IIP. The treatment for this form of the disease is not established. To assess our 5-year experience of treatment for acute exacerbation of IPF with Cyclosporin A (CYA) combined with corticosteroids, we reviewed 7 patients with typical clinical features of the disease who were treated with CYA. The clinical course of 6 patients who were treated without CYA at the affiliated hospitals was also evaluated as a control. All 6 patients not treated with CYA died within 15 months after the onset of acute exacerbation. Four of these patients responded well to steroid pulse therapy, but their condition deteriorated again while tapering the prednisolone dose. Of the 7 patients treated with CYA, 4 have survived for 52, 36, 12 and 2 months, respectively; 2 did not respond to pulse therapy and died within 2 weeks after initiating treatment with CYA. No patient had re-exacerbation while receiving CYA. The present retrospective study suggests that treatment with CYA resulted in longer survival when compared with historical series using only corticosteroids. CYA seems to prevent re-exacerbation and help in obtaining a long survival. Prospective studies are required to confirm these results and to determine the most effective treatment regimen.

はじめに

特発性間質性肺炎(以下 IIP) は予後不良の疾患であり、なかでも急性増悪は特に治療に抵抗性の病態である。現在のところ経験的にステロイドパルス療法などが試みられているが、その有効性には不明の点もまだ多く残されている。

一方、IIP に類似の病態に膠原病肺があるが、近年、膠原病肺の一部で、Cyclosporin A<sup>1)</sup> (以下 CYA) の有効例が散見される<sup>2-4)</sup>。また IIP についても少数ながら CYA 投与の報告が認められる<sup>5-7)</sup>。そこで、当科では 1995 年より IIP の急性増悪に対し、副腎皮質ステロイドに加え CYA を投与し、その治療効果を検討してきた。そこで今回はこれまでの当科での治療成績を報告するとともに、今後のプロトコールの試案を提示する。

対象と方法

(1) 対象

対象は 1995 年以降当科で IIP の急性増悪と診断された 7 例で、全例がステロイドに CYA を併用して治療を施行されている。また同時期、関連施設で CYA を使用せず加療のすすめられた急性増悪症例 6 例をコントロールとした。

(2) 治療効果の判定

治療効果の判定に当たっては、① Hugh-Jones Score で 1 段階以上の改善、② 胸部レントゲン所見の改善、③ 動脈血酸素分圧ないし PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio の 10% 以上の改善のうち、2 項目以上の改善が認められた例を改善例、2 項目以上同等の悪化が認められた例を悪化例、その他を不変とした。

結果と考察

(1) CYA 非投与群の経過

CYA を使用せずに治療の施行された 6 例の患者背景を表に示す(表 1)。これらの症例は全例がステロイド単独、ないしはエンドキサンプルス療法の併用により治療されている。

CYA 非投与群でも 6 例中 4 例はステロイドパルス療法を中心とした初期治療により改善を認めているが、その後のステロイドの減量に伴い、再度増悪を来している。このため結局は、6 例中 4 例が治療開始 2 ヶ月以内で、また全例が治療開始 15 ヶ月以内に死亡した。これは従来の報告とほぼ同様の結果である(表 2)<sup>8)</sup>。

年令/性別	Hugh-Jones score		前治療	急性増悪時の検査所見			
	(急性増悪前後)			PaO <sub>2</sub>	CRP	%VC	DLco
				(mmHg)	(mg/dl)	(%)	(%)
1	75/F	III/V	PSL 7.5 mg/day	56 (FiO <sub>2</sub> 27%)	(2+)	nd	nd
2	65/M	III/IV	(-)	61	0.2	29.3	26.8
3	87/M	III/V	(-)	41.7	11.4	nd	nd
4	73/M	I/III	(-)	57	1.4	77.2	63.7
5	63/M	I/IV	(-)	46	(2+)	nd	nd
6	63/M	I/V	(-)	42	13.0	nd	nd

表 1 CYA 非投与群の患者背景

症例	初期治療に対する反応	再増悪			再増悪後の治療に対する反応	転帰
		有無	急性増悪からの時期	PSL 投与量 (mg/day)		
1	改善	(+)	1ヶ月	30	悪化	6週間で死亡
2	改善	(+)	1ヶ月	50	悪化	6週間で死亡
3	改善	(+)	14ヶ月	30	悪化	15ヶ月で死亡
4	改善	(+)	2ヶ月	30	悪化	5ヶ月で死亡
5	悪化	(-)	—	—	—	6週間で死亡
6	悪化	(-)	—	—	—	2週間で死亡

表 2 CYA 非投与群の経過

(2) CYA 投与群の経過

ステロイドに加え CYA が投与された 7 例の症例の患者背景を表に示す(表 3)。症例 7-10 が生存群、11-13 が死亡群である。7 例の年齢は 63.7 ± 3.0 歳、急性増悪時の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio は 252.3 ± 75.0 と、CYA 非投与群の年齢 (71.0 ± 3.8 歳)、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (227.2 ± 33.2) と有意差は認められなかった。

年令/性別	Hugh-Jones score	(急性増悪前後)	急性増悪時の検査所見						
			PaO <sub>2</sub>	CRP	%VC	DLco	neu.	lym.	K1-6
				(mmHg)	(mg/dl)	(%)	(%)	(%)	(U/ml)
7	68/M	V/II	48	11.1	nd	nd	nd	nd	1960
8	77/F	V/III	41 (FiO <sub>2</sub> 29%)	10.3	nd	nd	nd	nd	nd
9	59/F	I/III	55	7.5	69.5	34.7	2.2	16	2560
10	59/M	I/III	67	4.4	nd	nd	1.6	16.1	452
11	53/M	I/III	78.2	0.3	72.9	55.6	40	45	nd
12	63/F	II/IV	83 (FiO <sub>2</sub> 37%)	10.0	nd	nd	nd	nd	4447
13	67/M	II/IV	46	26.1	nd	nd	49.8	4.1	1445

表 3 CYA 投与群の患者背景

CYA 投与群では、全例でまず初期治療としてステロイドパルス療法が施行され、その後 0.5-1.0mg/kg/日のプレドニゾロン内服が開始された。一部の症例ではエンドキサンプルス療法も併用された。CYA は 1.5-2.0mg/kg/day、朝夕分 2 の経口投与から開始され、トランプ値が 100-150ng/ml 程度になるよう調節された。

CYA 投与群も CYA 非投与群と同様、半数以上の症例でステロイドの初期治療による改善が認められた。また CYA の投与が開始された後、これらの症例ではさらに自覚症状、胸部レントゲン所見ないし血液ガス所見

の改善を示した(表4)。CYA 非投与群ではステロイド減量に伴い再増悪が認められていたが、CYA 投与群では再増悪は認められず、ステロイドは順調に減量され、4例が急性増悪後最長52ヵ月に渡り生存中である。症例11ではCYA開始前はステロイド減量に伴い血液ガス所見の悪化が認められたため、ステロイド減量が困難な状況であったが、CYA開始後は減量が可能となった。ただしこの症例では経過中、ウイルス性脳炎を合併したためCYAが中止され、その15ヵ月後再増悪をきたし死亡した。

症例	初期治療に対する反応	CYA投与開始時		CYAに対する反応	転帰
		急性増悪からの期間	PSL投与量(mg/day)		
7	悪化	1週間	40	改善	2ヵ月生存
8	改善	3週間	45	改善	12ヵ月生存
9	改善	3ヶ月	25	改善	52ヶ月生存
10	改善	1ヶ月	50	改善	36ヶ月生存
11	改善	5ヶ月	30	改善	29ヶ月で死亡*
12	不変	2ヶ月	40	悪化	2ヶ月で死亡
13	悪化	2週間	60	悪化	1ヶ月で死亡

\*CYA投与中止後に再増悪で死亡

表4 CYA投与群の経過

CYA投与群のうち症例7, 12, 13の3例では、ステロイドによる初期治療に対する治療効果は不変ないし悪化であった。これらの症例のうち比較的早期にCYAが開始された症例7では、CYA開始から約2週間で動脈血液ガス所見、胸部レントゲン所見の改善など病勢の安定化が得られ、ステロイドの減量が可能となった。しかし、症例12-13はCYA開始後、1-2週間と短期の経過で死亡の転帰をとり、CYAの効果は正確には不明の状況であった。

以上より、両群の生存曲線は図1の通りで、CYA使用群で長期の生存が得られていることが明らかとなった(p<0.05)。

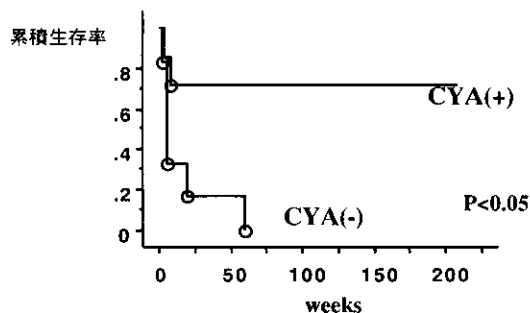


図1 CYA投与の有無による生存曲線

### (3)CYA 投与群の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio の変化

前述の通り、多くの症例は初期治療に反応し、CYA投与開始時、既にPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratioの改善を示していたが、CYA開始後はさらにPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratioが改善した。12ヵ

月が経過するとステロイド、CYA減量の影響かPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratioはやや低下する傾向にあったが、なお急性増悪時より高値を維持していた。(図2)

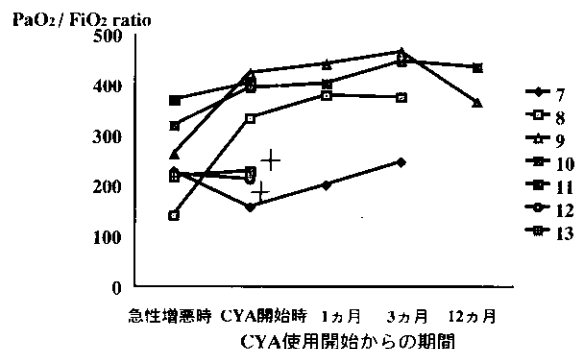


図2 CYA投与群のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratioの変化

### (4)副作用

CYA投与による副作用としては、症例8で肺結核を、症例11でウイルス脳炎の合併を認め、後者ではCYA投与がその時点で中止された。しかし日和見感染はステロイドの副作用の一つでもあり、CYA単独との関連は不明と言える。また多くの症例で高血圧を認めたが、これもステロイド単独の使用でも高率に認められる所見であり、全て降圧剤で良好にコントロールされた。なお、CYAの使用でしばしば問題となる腎機能障害は今回認められず、トラフ値100-150ng/ml程度に維持する限りCYAは腎機能の面では比較的安全に長期使用できるものと考えられた。

### (5)CYA, 副腎皮質ステロイド併用療法の多施設共同治療試験

ステロイドパルス療法をはじめとする副腎皮質ステロイドの投与は、少なくとも急性増悪初期にはある程度改善効果を示す。しかし減量の過程で再度増悪を来す例の多いことも、これまでの報告や今回のCYA非使用群の経過より明らかである。また長期大量のステロイド投与は日和見感染などを併発して必ずしも良好な長期予後につながらず、臨床家としてはその使用に苦慮するところが多々ある。今回の検討では、CYAの併用によりステロイド減量に伴う再増悪を防ぎうる可能性が示唆された。

そこで来年度はCYA, 副腎皮質ステロイド併用療法の多施設共同治療を予定している。今回の成績をふまえて治療プロトコールは、ステロイドパルス療法を主体にした初期治療に、出来る限り早期、少なくともプレドニゾン減量前にCYAの併用を行う。この場合CYAは2.0mg/kg/日を朝夕分2の投与から開始し、血中トラフ値を今回検討した症例と同じく、100-150ng/ml程度に維持するのが適当と考えられる。

一方、急性増悪症例には初期のステロイドパルス療法への反応が乏しく、急激に呼吸不全の進行する例も存在している。今回報告したCYAによる治療が、その効果の発現まで1-2週間を要していることから、このような重症例にはより早期のCYA使用を検討すべきと考えられた。またベーチェット病における治療指針にならない、4-7mg/kgという比較的高用量から投与を開始することも検討に値すると考えている。

#### まとめ

特発性間質性肺炎急性増悪の治療に当たり、これまで当科及び関連施設で経験されたCYA使用例の成績を検討するとともに、今後の治療プロトコルの試案を提示した。

#### 参考文献

- 1) Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H: Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-475.
- 2) Ando S, Kobayashi S, Yamanaka K, Takasaki Y, Hashimoto H: Successful combination therapy of cyclosporine and steroids in two cases with interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Ryumachi* 1995; 35: 95-99. (in Japanese with English Abstract)
- 3) Gruhn WB, Diaz BJ: Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. *J Rheumatol* 1987; 14: 1045-1047.
- 4) Alegre J, Teran J, Alvarez B, Viejo JL: Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1594-1596.
- 5) Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, De Giacomo T, Pompeo E, Bachetoni A, Ricci C: Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 909-14.
- 6) Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46: 592-595.
- 7) Alton EW, Johnson M, Turner WM: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989; 83: 277-279.
- 8) Yoshimura K, Nakatani T, Nakamori Y, Choumabayashi N, Tachibana A, Nakata K, Okano H, Tanimoto S: Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Nippon Kyoubu Shikkann Gakkai Zasshi Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1984; 22: 1012-1020. (in Japanese with English Abstract)
- 9) Kennedy MS, Yee GC, Mcguire TR, Leonard TM, Crowley JJ, Deeg HJ: Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 249-253.



# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Miyamoto H, Azuma A, Taniguchi Y, Takahashi T, Yoshimura A, Hemmi S, Fukuda Y, Kudoh S: Interstitial pneumonia complicated by Sjogren's syndrome, Hashimoto's disease, rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. Intern Med. 2000 Nov;39 (11) :970-5.
- 2) Koura T, Gon Y, Hashimoto S, Azuma A, Kudoh S, Fukuda Y, Sugawara I, Yodoi J, Horie T: Expression of thioredoxin in granulomas of sarcoidosis: possible role in the development of T lymphocyte activation. Thorax. 2000 Sep;55 (9) :755-61.
- 3) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, Hanaoka K, Seymour JF, Schoch OD, Doyle I, Inoue Y, Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T, Tomita T, Katagiri M, Fujita A, Kurashima A, Kanegasaki S, Nakata K: Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Aug;162 (2 Pt 1) :658-62.
- 4) Seike M, Enomoto T, Henmi S, Uematsu K, Azuma A, Yoshimura A, Takasaki Y, Mochimaru H, Fukuda Y, Kudoh S: Microscopic polyangiitis accompanying interstitial pneumonia with aluminum lung. 日本呼吸器学会雑誌. 2000 May;38 (5) :408-12.
- 5) Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S, Abe S, Sugawara I, Nakahara K, Matsushima K, Kudoh S: Diesel exhaust particles activate human bronchial epithelial cells to express inflammatory mediators in the airways: a review. Respirology. 2000 Jun;5 (2) :197-203.
- 6) Takizawa H, Abe S, Ohtoshi T, Kawasaki S, Takami K, Desaki M, Sugawara I, Hashimoto S, Azuma A, Nakahara K, Kudoh S: Diesel exhaust particles up-regulate expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in human bronchial epithelial cells. Clin Exp Immunol. 2000 May;120 (2) :356-62.
- 7) Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, Nakata K, Taguchi Y, Azuma A, Ohishi N, Emi M, Park MH, Inoko H, Tokunaga K, Kudoh S: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. Am J Hum Genet. 2000 Feb;66 (2) :501-7.
- 8) Abe S, Takizawa H, Sugawara I, Kudoh S: Diesel exhaust (DE)-induced cytokine expression in human bronchial epithelial cells: a study with a new cell exposure system to freshly generated DE *in vitro*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000 Mar;22 (3) :296-303.
- 9) Azuma A, Takahashi S, Nose M, Araki K, Araki M, Takahashi T, Hirose M, Kawashima H, Miyasaka M, Kudoh S: Role of E-selectin in bleomycin induced lung fibrosis in mice. Thorax. 2000 Feb;55 (2) :147-52.
- 10) Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, Matsumoto K, Jibiki I, Takizawa H, Kudoh S, Horie T: Diesel exhaust particles activate p38 MAP kinase to produce interleukin 8 and RANTES by human bronchial epithelial cells and N-acetylcysteine attenuates p38 MAP kinase activation. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jan;161 (1) :280-5.
- 11) Tsuduki E, Enomoto T, Yoshioka H, Henmi S, Hibino S, Azuma A, Yoshimura A, Takasaki Y, Fukuda Y, Kudoh S: Churg-Strauss syndrome with pulmonary eosinophilia and intrapulmonary lymph nodes 2 years before the onset of vasculitis. 日本呼吸器学会雑誌. 1999 Oct;37 (10) :817-22.
- 12) Keicho N, Emi M, Nakata K, Taguchi Y, Azuma A, Tokunaga K, Ohishi N, Kudoh S: Promoter variation of tumour necrosis factor-alpha gene: possible high risk for chronic bronchitis but not diffuse panbronchiolitis. Respir Med. 1999 Oct;93 (10) :752-3.
- 13) Kudoh S, Keicho N: Racial dependency of diffuse panbronchiolitis and search for disease-susceptibility gene. 日本医科大学雑誌. 1999 Oct;66 (5) :336-9.
- 14) Azuma A, Kudoh S: Diffuse panbronchiolitis: DPB. 日本臨床. 1999 Sep;57 (9) :2123-7. Review.
- 15) Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S, Kohyama T, Desaki M, Kasama T, Kobayashi K, Nakahara K, Yamamoto K, Matsushima K, Kudoh S: Diesel exhaust particles induce NF-kappa B activation in human bronchial epithelial cells *in vitro*: importance in cytokine transcription. J Immunol. 1999 Apr 15;162 (8) :4705-11.
- 16) 貫和敏博: 肺の線維症の現状. The Lung perspectives 7: 15-18, 1999.
- 17) 八重柏政宏: 肺線維症の遺伝子治療の試み. The Lung perspectives 7: 59-64, 1999.
- 18) 八重柏政宏: HGF 遺伝子導入によるプレオマイシン肺傷害の抑制. The Lung perspectives 7: 173-177, 1999.
- 19) 貫和敏博: 間質性肺炎の病因. Clinician 478: 17-26, 1999.
- 20) 貫和敏博: 肺の傷害・線維化・修復オーバービュー. 現代医療 31: 368-372, 1999.
- 21) 海老名雅仁, 貫和敏博: 血管内皮細胞と肺の炎症・線維化. 現代医療 31: 385-388, 1999.
- 22) 阿部達也, 貫和敏博: 肺の炎症におけるプロテアー

- ゼ・アンチプロテアーゼ. 現代医療 31: 419-424, 1999.
- 23) 八重柏政宏, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎の病態と家族背景因子. 現代医療 31: 469-474, 1999.
- 24) 海老名雅仁: 肺線維症. 現代医療 31: 1696-1702, 1999.
- 25) 貫和敏博, 阿部達也: 間質性肺炎の遺伝的背景と家系調査システム. *Molecular Medicine* 36: 48, 1999.
- 26) 貫和敏博, 阿部達也: 家族集積からみた特発性間質性肺炎の病因研究の展望. *呼吸器 News and Views*, 7-9, 1999.
- 27) 阿部達也, 三木 誠, 貫和敏博: 間質性肺炎. 内科 83: 1100-1104, 1999.
- 28) 阿部成房, 貫和敏博: ステロイド療法. ICUとCCU 23: 341-349, 1999.
- 29) 海老名雅仁: 肺線維症における血管増殖因子および血管新生. *呼吸* 1999.
- 30) 三木 誠, 貫和敏博: 間質性肺炎の治療戦略と将来展望. *Annual Review 呼吸器* 2000 256-265, 2000.
- 31) 森ゆり子, 貫和敏博: 間質性肺炎の病因を考える. *BIO Clinica* 14: 783-787, 2000.
- 32) 海老名雅仁, 清水川稔, 鳴海 晃, 他: プレオマイシン肺線維症モデルに対するデコリン遺伝子導入: デコリンによる肺線維症遺伝子治療の臨床応用への可能性の検討. 厚生省特定疾患臓器線維症における線維化抑制物質の誘発を活用した治療法開発に関する研究班平成11年度研究報告書. 33-38, 2000.
- 33) 海老名雅仁, 鳴海 晃, 佐藤 研, 他: デコリンの肺線維化抑制機能の基礎的研究. 厚生省特定疾患臓器線維症における線維化抑制物質の誘発を活用した治療法開発に関する研究班平成11年度研究報告書. 39-44, 2000.
- 34) Suzuki T, Saijo Y, Ebina M, Yaekashiwa M, Minegishi M, Tsuchiya S, Konno T, Ono S, Matsumura Y, Fujimura S, Nukiwa T. Bilateral pneumothoraces with multiple bullae in a patient with asymptomatic bronchiolitis obliterans 10 years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23 (8): 829-31, 1999.
- 35) Kanazawa H, Ebina M, Ino-oka N, Shimizukawa M, Takahashi T, Fujimura S, Imai T, Nukiwa T. Transition from squamous cell carcinoma to adenocarcinoma in adenosquamous carcinoma of the lung. *Am J Pathol* 156: 1289-1298 2000.
- 36) Yasuyuki Yoshizawa, Yoshio Ohtani, Hirishi Hayakawa, Atsuhiko Sato, Moritaka Suga, Masayuki Ando Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: A nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 103: Part 1, 315-320, 1999.
- 37) Keizo Sato, Moritaka Suga, Takaaki Akaike, Shigemoto Fujii, Hiroyuki Muranaka, Toshinori Doi, Hiroshi Meda, and Masayuki Ando. Therapeutic Effect of Erythromycin on Influenza Virus-induced Lung Injury in Mice. *Am Respir Crit Care Med* 157: 853-857, 1999.
- 38) Takaaki Akaike, Moritaka Suga, and Hiroshi Maeda. Free Radicals in Viral Pathogenesis: Molecular Mechanisms Involving Superoxide and NO (44206). *Free Radicals in Viral Pathogenesis*: 65-73, 1999.
- 39) Hidenori Ichiyasu, Moritaka Suga, Akihiro Matsukawa, Kazuhiro Iyonaga, Takanori Mizobe, Toshihiro Takahashi, and Masayuki Ando. Functional roles of MCP-1 in propionibacterium acnes-induced, Tcell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *Journal of Leukocyte Biology* 65: 482-91, 1999.
- 40) Masayuki Ando, Moritaka Suga, and Hirotugu Kohrogi. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 5: 299-304, 1999.
- 41) Isamu Okamoto, Yoshiaki Kawano, Mitsuhiro Matsumoto, Moritaka Suga, Kozo Kaibuchi Masayuki Ando, and Hideyuki Saya. Regulated CD44 Cleavage under the Control of Protein Kinase C, Calcium Influx, and the Rho Family of Small G proteins. *J Biology Chemistry* 274: 25525-25534, 1999.
- 42) Yoshihisa Takano, Moritaka Suga, Osamu Sakamoto, Keizo Sato, Masayuki Ando. Satisfaction of Patients Treated Surgically for Intractable Aspiration. *Chest* 166: 1251-1256, 1999.
- 43) M Suga, K. Iyonaga, H. Ichiyasu, N. Saia, H. Yamasaki, M. Ando. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 14: 376-382, 1999.
- 44) K Iyonaga, M Suga, T Yamamoto, H Ichiyasu, H Miyakawa, M Ando. Elevated bronchoalveolar concentrations of MCP-1 in patients with pulmonary alveolar protenosis *Eur Respir J* 14: 383-389, 1999.
- 45) Masafumi Miyajima, Moritaka Suga, Kazuko Nakagawa, Kiyotaka Ito, and Masayuki Ando Effects of erythromycin on experimental extrinsic allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 29: 253-61, 1999.
- 46) Mera A, Suga M, Ando M, Suda T, Yamaguchi N. Induction of Cell Shape Changes through Activation of the Interleukin-3 Common beta Chain Receptor by the RON Receptor-type Tyrosine Kinase. *J Biol Chem* 274: 15766-15774, 1999.
- 47) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, Johkoh T, Iyonaga K, Yokoyama T, Honda O, Shigeto Y, Tomiguchi S, Takahashi M, Itoh H, Ikezoe J, Muller NL, Ando M. Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pig: correlation between thin-section computed tomographic

- and pathologic findings. *Radiology* 261:531-538, 2000.
- 48) Yoshihisa Takano, Osamu Sakamoto, Moritaka Suga, Toshio Suda\*, Masayuki Ando. Elevated levels of macrophage-stimulating protein in induced sputum of patients with bronchiectasis. *Resir Med*, 94:784-790, 2000.
- 49) Moritaka Suga, Kazuhiro Iyonaga, Tatsuya Okamoto, Yasuhiro Gushima, Hisako Miyakawa, Takaaki Akaike, and Masayuki Ando. Characteristic Elevation of Matrix Metalloproteinase Activity in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am Respir Crit Care Med* 162:1949-1956, 2000.
- 50) Misae Fujiki, Toshifumi Shinbori, Moritaka Suga, Hisako Miyakawa, Takanori Mizobe, and Masayuki Ando. Bacterial superantigen staphylococcal enterotoxin B induces interstitial pneumonia in SCID mice reconstituted with peripheral blood mononuclear cells from collagen vascular disease patients. *Clin Immun* 96:38-43, 2000.
- 51) 菅 守隆. 好中球遊走因子 in Key Word. 山本戸道郎, 日和田邦男, 小倉 剛編 先端医学社 p84-85, 1999.
- 52) 菅 守隆. 急性間質性肺炎(特発性間質性肺炎の急性型). 今日の治療指針 1999 医学書院 316, 1999.
- 53) 菅 守隆. 肺胞マクロファージ. In 呼吸器疾患 Ver. 3 -state of arts- 北村 論 編 医学のあゆみ 医歯薬出版 p99-102, 1999.
- 54) 菅 守隆. 過敏性肺炎. In 外来診療のすべて. 高久史磨 監修 メジカルビュー社 p452-453, 1999.
- 55) 菅 守隆. 特発性間質性肺炎における上皮細胞の機能的変化- サイトケラチンによる. *Current Opinion 呼吸と循環* 47: 933-937, 1999.
- 56) 菅 守隆. 特発性間質性肺炎の治療. *呼吸と循環* 47: 933-937, 1999.
- 57) 菅 守隆. 免疫アレルギー疾患-発症要因に迫る治療は可能か: サルコイドーシス. *内科* 84 (5): 873-876, 1999.
- 58) 菅 守隆. 過敏性肺炎の病態 *現代医療* 31: 475-478, 1999.
- 59) 菅 守隆. 間質性肺炎におけるマクロファージの役割. In *Annual Review 1999 中外医学社* p89-98, 1999.
- 60) 菅 守隆. 間質性肺炎・肺線維症. *medicins* 36: 938-945, 1999.
- 61) 菅 守隆. 肉芽腫性肺疾患-肉芽腫形成機序- *呼吸* 18: 798-806, 1999.
- 62) 一安秀範, 彌永和宏, 菅 守隆. 肉芽腫形成とマクロファージ. *臨床免疫* 31: 158-165, 1999.
- 63) 菅 守隆, 一安秀範, 一門和哉. 肉芽腫性肺疾患. *現代医療* 31: 1719-1724, 1999.
- 64) 菅 守隆. 過敏性肺炎の診断と治療. in 呼吸器疾患-専門医にきく最新の臨床-工藤翔二, 永井厚志編 中外医学社 p183-185, 2000.
- 65) 菅 守隆. 過敏性肺炎. In 呼吸器疾患-清水喜八郎, 松島敏春, 佐々木英忠, 永井厚志監修・編集. 日常診療の手引き p-1-8, 2000.
- 66) Sugiyama, Y., Kitamura, S.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 66: 233-5, 1999.
- 67) Sugiyama, Y., Yanagisawa, K., Tominaga, S., Kitamura, S.: Effects of long-term administration of erythromycin on cytokine production in rat alveolar macrophages. *Eur Respir J* 14: 1113-6, 1999.
- 68) 石井芳樹, 北村 論: 間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン吸入療法. *分子呼吸器病学*. 2: 451-453, 1998.
- 69) 石井芳樹, 北村 論: 間質性肺炎の新しい治療法の開発. *臨床医* 24: 2440-2444, 1998.
- 70) 石井芳樹, 北村 論: 肺の炎症治療: 抗酸化薬 (NAC). *現代医療* 31: 521-523, 1999.
- 71) 石井芳樹, 北村 論: アンチオキシダントの治療への応用. *呼吸と循環* 47: 143-149, 1999.
- 72) 川口一男, 石井芳樹, 北村 論: LPS 刺激によるラット肺胞マクロファージからの TNF  $\alpha$  産生に対する NAC (N-acethylcysteine) の阻害効果. *炎症* 19: 203-206, 1999.
- 73) Hagiwara S, Ishii Y, Kitamura S: Aerolized administration of N-acetylcystein attenuates the lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 225-231, 2000.
- 74) 石井芳樹: 特発性間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン吸入療法. *最新医学* 55: 1223-1226, 2000.
- 75) 石井芳樹: 吸入療法の新しい展開. 特発性間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン吸入療法. *分子呼吸器病学*. 4: 302-306, 2000.
- 76) Kin'ya Abe, Toru Arai, Masahide Mori, Hiroshi Kida, Sho Goya, Hiroto Matsuoka, Tadashi Osaki, Isao Tachibana and Seiji Hayashi. Effects of *in vivo* soluble selectin gene introduction on LPS-induced leukocyte accumulation into murine lung. *Inflammation*, 23; 523-534, 1999.
- 77) Mitsuhiro Yoshida, Junko Sakuma-Mochizuki, Kin'ya Abe, Toru Arai, Masahide Mori, Sho Goya S, Hiroto Matsuoka, Seiji Hayashi S, Yasufumi Kaneda, and Tadimitsu Kishimoto *In vivo* gene transfer of an extracellular domain of platelet-derived growth factor  $\beta$  receptor by the HVJ-liposome method ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 265: 503-8, 1999.
- 78) Junko Sakuma-Mochizuki, Mitsuhiro Yoshida, Kin'ya

- Abe, Toru Arai, Masahide Mori, Yasufumi Kaneda, and Seiji Hayashi Changes in pulmonary histology and exfoliated bronchoalveolar cells induced by *in vivo* introduction of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene. *Inflammation*, 24: 11-19, 2000.
- 79) Nobuhiro Ohtake, Rie Suzuki, Haruyuki Daikuhara, Youichiro Nakai, Masahiro Yamamoto, Sakae Amagaya, Atsushi Ishige, Hiroshi Sasaki, Yasuhiro Komatsu, Kazunori Fukuda, and Seiji Hayashi Modulation of Lung Local Immune Responses by Oral Administration of a Herbal Medicine Sho-Saiko-To *International Journal of Immunopharmacology*, 22: 419-430, 2000.
- 80) Mitsuhiro Yoshida, Seiji Hayashi, Junko Sakuma-Mochizuki, Kin'ya Abe, Toru Arai, Masahide Mori, Sho Goya, Hiroto Matsuoka, Yasufumi Kaneda, and Tadamitsu Kishimoto Introduction of plasmid DNA and oligonucleotides into lung epithelial cells by the hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-liposome method. *Somatic Cell and Molecular Genetics* 25: 49-57, 1999.
- 81) Toru Arai, Kin'ya Abe, Hiroto Matsuoka, Mitsuhiro Yoshida, Masahide Mori, Sho Goya, Hiroshi Kida, Kazumi Nishino, Tadashi Ohsaki, Isao Tachibana, Yasufumi Kaneda and Seiji Hayashi Introduction of the interleukin-10 gene into mice inhibited bleomycin-induced lung injury in vivo *Am J Physiol* 278: L914-L922, 2000.

---

厚生科学研究費補助金  
(特定疾患対策研究事業)

特発性間質性肺炎の細胞分子病態に基づく  
疾病の病態に応じた治療法の開発研究  
平成 11 年度研究報告書

平成 12 年 3 月 29 日 印刷

平成 12 年 3 月 31 日 発行

発行所 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
〒 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5  
日本医科大学第四内科  
TEL 03-3822-2131  
EX 6482

編集人 吾妻 安良太・臼 杵 二郎

発行人 工藤 翔 二

レイアウト  
校正 安本 昌弘

印刷所 (株) 太陽 社

〒 862-0972 熊本市新大江 2-5-18

TEL 096-366-1251

---