

20000668

**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12年度総括・分担研究報告書

平成13年3月

主任研究者 工藤翔二

**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 12 年度総括・分担研究報告書

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 12 年度総括・分担研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告－平成 12 年度研究－	1
主任研究者 工藤 翔二	

分担研究報告

1. 臨床治療研究

Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験の経過報告	9
	吾妻安良太 他
特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査	12
	吉澤 靖之 他
特発性間質性肺炎に対する N- アセチルシステイン (NAC) 吸入療法 －オープン臨床試験における有効症例の解析－	15
	石井 芳樹 他

2. 実験的治療研究

HGF による肺線維症遺伝子治療の臨床応用	21
	貫和 敏博 他
抗サイトカイン遺伝子発現による実験的肺線維化の抑制	29
	林 清二 他
ブレオマイシン肺線維症に対するマウスインターフェロン- β の効果に関する研究	33
	吾妻安良太 他

3. 治療に寄与する病態研究

各種肺細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼの発現に関する研究	41
	菅 守隆 他
間質性肺炎の病理形態からみた治療への提言	47
	福田 悠

研究成果の刊行に関する一覧表	53
----------------	----

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)
重点研究事業研究者 住所録

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
重点研究事業研究者 住所録 [平成12年度]

氏 名	所 属	肩 書	住 所	備 考
工 藤 翔 二	日本医科大学第四内科	教 授	〒 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 Tel.03-3822-2131 Fax.03-3823-0822	
貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野	教 授	〒 980-0872 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1 Tel.022-717-8539 Fax.022-717-8549	
杉 山 幸比古	自治医科大学呼吸器内科	教 授	〒 329-0431 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 Tel.0285-44-2111 Fax.0285-44-3586	
吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学 呼吸器内科	教 授	〒 113-0034 東京都文京区湯島 1-5-45 Tel.03-5803-5950 Fax.03-5803-0167	
菅 守 隆	熊本大学医学部第一内科	助教授	〒 860-8556 熊本県熊本市本荘 1-1-1 Tel.096-373-5147 Fax.096-371-0582	
福 田 悠	日本医科大学 第一病理学	助教授	〒 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 Tel.03-3822-2131 Fax.03-5685-3067	
林 清 二	大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学	講 師	〒 565-0825 大阪府吹田市山田丘 2-2 Tel.06-6879-3833 Fax.06-6879-3839	
吾 妻 安良太	日本医科大学第四内科	講 師	〒 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 Tel.03-3822-2131 Fax.03-5685-3075	
石 井 芳 樹	獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科	講 師	〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 Tel.0282-87-2151 Fax.0282-86-5080	

總括研究報告

— 平成 12 年度研究 —

総括研究報告

主任研究者 工藤 翔二

日本医科大学 第四内科 教授

【研究課題名】

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

【主任研究者】

工藤翔二 日本医科大学 第四内科

研究要旨

特発性間質性肺炎の治療法開発を目的とし、実験的・臨床的治療研究およびその基礎となる病態研究を行った。実験的治療としては、抗線維化物質の導入による線維化の制御を試みた。臨床治療研究としては、既存の薬剤および新規線維化抑制薬の効果を臨床疫学的に評価した。病態研究としては、MMPの発現を組織・細胞レベルで解析し、治療法開発への方向性を探った。

I. 研究の目的

本研究の目的は、特発性間質性肺炎のなかで最も難治性かつ予後不良で治療法の確立していない慢性型、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) の細胞分子病態に基づく疾病病態に応じた新たな治療法の開発・確立を意図して、重点的に実験的研究と臨床的研究を行い、その成果を臨床治療導入に導くことである。

II. 研究の成果

A. 臨床治療研究

IPFを対象とし抗PDGF活性コルヒチン(個別研究)、抗酸化薬NAC吸入療法(共同研究)、免疫抑制薬シクロスポリンA(CyA)(個別及び共同研究)について検討した。また、予測される臨床治療を促進するために効果判定基準等を策定するとともに、米国で進められている2剤(Pirfenidone, IFN- β)について、企業のオーハン申請を推進し、Pirfenidoneについて臨床治療の導入を図った。

- 1) コルヒチン：抗線維化作用を有するコルヒチン(1.0mg/day経口)をIPF患者8例に投与し、治療前、治療3ヶ月後及び6ヶ月後に評価し、中止1例、急性増悪1例を除き、6例のKL-6値は改善し、肺傷害軽減の可能性が示唆された。
- 2) N-アセチルシステイン：抗酸化薬NAC吸入の臨床試験において、吸入開始後3ヶ月における短期効果で

は、28例中15例に全般的改善を認め、血中KL-6濃度の有意な減少が見られた。開始後1年以上経過した症例(長期効果)では、18例中8例に臨床所見の改善を認めた。最長5年までの長期使用例においても重篤な副作用は認めなかった。

- 3) シクロスポリン：CYA単独治療によりIPF8例中4例に、ステロイドとの併用により7例中4例に有効性を認めた。急性増悪例ではCYAを使用した7例中4例に生存例を認めたが、CYA非使用群6例は全例が死亡した。全国10施設における急性増悪例20例のCYA例のうち15例が死亡し、急性増悪から死亡までの期間は平均9.9週であった。
- 4) Pirfenidone：臨床試験の推進を図った線維化抑制薬Pirfenidoneは、塩野義製薬がオーハン申請による治療依頼者となり、平成12年11月より全国25専門施設で無作為化二重盲験比較試験が開始され、3ヶ月間で目標症例90例の登録を完了させた。現在49週の治験期間の途上にある。
- 5) IFN- β ：米国で臨床第II相試験が実施されているIFN- β (2001年5月結果公表予定)は、前臨床基礎実験(プレオマイシン肺傷害)において有効性が認められ、東レ株式会社による臨床試験導入が検討されている。
- 6) 効果判定基準等の策定：IPFの長期臨床試験試験に関わる対象症例基準、試験期間、有効性評価基準などを検討し、それらの基本骨格を策定した。その結果、Pirfenidoneに関する臨床試験では、トレッドミル運動負荷試験による酸素飽和度低下を初めて一次評価項目として導入した。

B. 実験的治療研究

臨床応用の可能性と病態を探る実験的治療研究として、プレオマイシン、高濃度酸素投与等による実験的肺傷害モデルを用い、サイトカイン療法の可能性、既存及び新規薬剤の応用の可能性を検討した。

- 1) サイトカイン療法関連：肺傷害から線維化に至る過程におけるサイトカイン療法の可能性を期待して、抗炎症活性サイトカインであるIL-10の遺伝子導入(HVJ-リポゾーム法)、及びTGF- β 受容体結合阻害因子であるデコリン及び可溶性TGF- β II型受容体-IgG(Fc)融合タンパクの遺伝子導入(筋肉内遺伝子注入電気穿孔法)マウスについて検討し、IL-10及びデコリンがプレオマイシン肺傷害を抑制することを明らかにした。

2) 肝細胞増殖因子 HGF に関する基礎的検討:組織再生過程が必要との認識から,肝再生因子 HGF について検討し, HGF がマウスのプレオマイシン肺傷害・線維化を抑制することを明らかにした. また, HGF 遺伝子導入経路を検討し, 経気道投与は不適であり, 経腹腔投与でも肺に到達し十分な効果が見られること, さらに, 経肺動脈導入に凝集マクロアルブミン使用の可能性を明らかにした.

3) 既存及び新規薬剤に関する基礎的検討:

①肺傷害に関与する好中球接着阻害を目的として selectin 及び ICAM-1, VCAM-1 分子について検討し, 接着初期の E-selectin とリガンド糖鎖の接着の重要性を E-selectin 遺伝子導入マウスによって明らかにし, その阻害薬 macrophelide の有効性を明らかにした. 14 員環マクロライドであるエリスロマイシン (EM) のプレオマイシン肺傷害抑制が, VCAM-1 mRNA 発現抑制を介して発揮されることを明らかにした.

②新しい抗線維化剤 Pirfenidone の効果と適応を検討するため, 膠原病肺を想定した間質性肺炎マウスモデルと, 急性肺傷害を想定したブタ高濃度酸素暴露モデルを用いて検討した結果, いずれも有意な肺傷害抑制を認めなかったことから, Pirfenidone が T cell-mediated IP および急性肺傷害以外の適応を考慮すべきことを示唆した.

③米国で臨床第 II 相試験が遂行されている INF- β について, プレオマイシンモデルにおいて, 同時投与による抑制効果を確認した.

C. 治療に寄与する病態研究

in vitro における細胞外基質の分解を担う主要因子である MMP の各種肺細胞での産生の解析や, 可逆性のある間質性肺炎 (NSIP 及び BOOP) との組織形態学的比較検討により, 治療戦略の方向性を示した.

1) 基底膜傷害に関与するゼラチナーゼ (MMP-2, -9) の産生を単球系, II 型上皮, 気管支上皮の 3 種類の細胞を用い, in vitro にて検討をした. 細胞株によりサイトカインに対する反応に差が見られ, いずれの細胞株においても誘導された MMP が, IFN- γ や Dexamethasone によって抑制されることを示した. また気管支上皮細胞株において, ECM の差により MMP の発現が変化することを認めた. 細胞種やサイトカイン, 増殖性サイトカイン, ECM 等が MMP の発現に影響を及ぼすことを明らかにした.

2) 病理形態からみた治療への応用: 間質性肺炎の病理形態像, 特に MMP/TIMP に着目して, 治る間質性肺炎 (BOOP, NSIP) と治らない間質性肺炎 (UIP) の早期の活動性線維化病巣に関して, 共通点, 相違点を検討し, 肺胞上皮細胞の傷害を抑え再生と分化を促すこと, 間質細胞の筋線維芽細胞化を阻止し細胞外基質の吸収を促すこと, 毛細血管新生を促すこと等, 治療法開発の方向性を示した.

III. 今後の課題

1) 実験的研究では, 肺傷害から線維化に至る細胞分子病態過程における治療戦略上の主要な分子標的を明らかにした. しかし, 多くは BLM 肺傷害モデルを用いており, 臨床応用を意図した絞り込みにはなお隔たりがあり, 今後より適切な疾患モデルの開発も課題となる.

2) コルヒチン, NAC 吸入, シクロスポリン等の自主的な共同治験は, それぞれ有効性を示唆したものの, 少数例にとどまった. Pirfenidone のオーハン申請による臨床治験導入と IFN- β の導入検討はそれ自体の重要性のみならず, 今後の産学協同による薬剤開発の可能性を切り開いた.

分 担 研 究 報 告

1. 臨床治療研究

Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験の経過報告

工藤 翔二* 吾妻安良太**
共同研究者 (表 3)

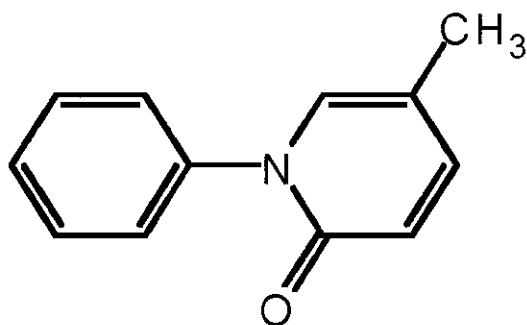
Pirfenidone (開発番号 S-7701) は米国マルナック社で開発された、分子量 185.23 の化合物である (図 1)¹⁾。前臨床試験においては TNF- α をはじめとする複数の炎症性サイトカイン産生抑制作用を有し、さらに線維芽細胞のコラーゲン産生を抑制するとの報告がある (図 2)²⁾。米国において抗線維化剤として特発性肺線維症を対象とした臨床試験が日本に先行して進められた。54 例の特発性肺線維症患者を対象としたパイロット試験が実施され、肺機能の改善を指標として期待される成績が示された³⁾。日本においては塩野義製薬が第 I 相単回投与試験での安全性確認を終了し、医薬品機構との相談の結果、特発性間質性肺炎(慢性型)を対象に希少疾病用医薬品開発として班研究と連動しての第 II 相試験を計画することが承認された。研究班の主要メンバーに米国パイロット試験の責任者である Raghu 教授 (ワシントン大学) を交えて協議を重ね、下記のとおりプラセボ対照の二重盲検比較試験を設定した。本年度はその症例登録までの経過を報告する。

A Placebo Control and Double Blind Phase II Clinical Study of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

Shoji Kudoh, Arata Azuma

Forth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Pirfenidone (S-7701) is a compound (MW 185.23) originally produced by Marnac Inc. (US) (Figure 1) which has been demonstrated to have inhibitory effects on inflammatory cytokines such as TNF alpha and on collagen synthesis of fibroblasts (Figure 2) in pre-clinical investigation. Pilot study carried out in the US in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (n=54) showed the expected outcome of improvement from the evaluation of lung function parameters. In Japan, Shionogi & Co., Ltd. completed Phase I single dose and multiple dose studies to confirm the safety. Members of Ministry of Health and Welfare of Japan and the company then initiated a Phase II study of this compound as an orphan drug for the IPF indication. To prepare the protocol for this placebo-controlled DBT study, discussions were repeatedly held among the Study Group members including Professor Raghu (Washington Univ.), who was a chief director of the US pilot study. Here we report the time course of our activity until the completion of patient enrollment.



S-7701 (pirfenidone)構造式

図1 Pirfenidone の化学構造

A) 研究目的

慢性型の特発性間質性肺炎を対象として、プラセボを対照薬とする多施設共同二重盲検比較試験により有効性および安全性を検討する。

副作用の発現頻度および重症度の調査を行い、本療法の安全性を検討する。

また血漿中薬物濃度を測定し、患者での薬物動態の推定と副作用と Cmax との相関を検討する。

有効性評価の検出力を増強するために、トレッドミル運動負荷を用いて、本剤投与前後の末梢血酸素飽和度低下 (Δ SpO₂) を主要評価項目として検討する。

B) 研究方法

選択基準：

慢性型の特発性間質性肺炎で 20 歳以上 75 歳未満であり、登録前 1 ヶ月以内の安静時 PaO₂ が 70Torr 以上かつ労作時 SpO₂ が 90% 以下の患者を選択する。

除外基準：

6 ヶ月以上前に比較して病勢の改善が認められる患者、免疫抑制剤使用患者、プレドニン換算量として 10mg を超過するステロイド使用患者、有効性に影響を及ぼす疾患を合併している患者を除外する。

治験薬剤：

S-7701 群 (Pirfenidone 200mg 錠)、プラセボ群 (プラセボ 200mg 錠)

投与方法：

患者の薬剤に対する忍容性を上げるために 7 日間かけて増量し、維持量に到達させる。

・ 1 回 1 錠 (200mg) を 1 日 3 回投与 (600mg)、2 日間

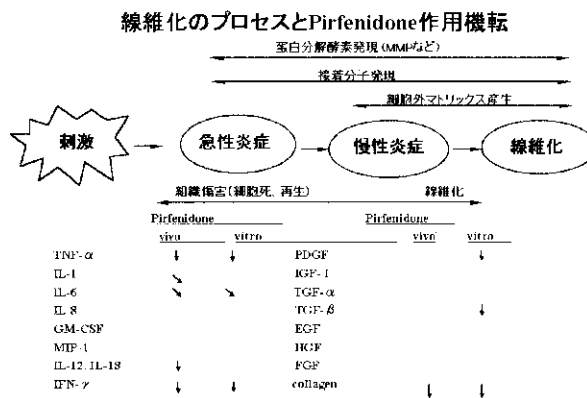


図2 Pirfenidone の作用機序

- ・ 1 回 2 錠 (400mg) を 1 日 3 回投与 (1200mg)、2 日間
 - ・ 1 回 3 錠 (600mg) を 1 日 3 回投与 (1800mg)、3 日間
- 但し、Grade 2 以上の胃腸症状、中枢神経症状、または皮疹 (光線過敏症) が発生した場合には用量を減量または中止し、患者毎に治療用量を選択する。

観察・検査項目：

服薬状況、臨床症状、自覚症状・他覚所見、臨床検査、肺機能検査、胸部 X 線検査、胸部高解像度 CT (HRCT) 検査

有効性の評価項目：(表 1)

主要評価項目は、トレッドミルを用いた 6 分間歩行試験における SpO₂ の薬剤投与前後での比較とする。(3 ヶ月ごと施行する) (表 2)

副次的評価項目としては、安静時の PaO₂、肺機能検査値 (VC, TLC, DLCO)、マーカー (KL-6, SP-D)、画像所見 (胸部 X 線、高解像度 CT)、HR-QOL 指標および自他覚所見を設定する。

目標症例数：

S-7701 群 60 例、プラセボ群 30 例 合計 90 例

参加施設数：

25 施設 (表 3)

実施期間：

2000 年 6 月～ 2002 年 3 月

投与観察期間は 1 年とするが、プラセボ服用患者への倫理的配慮から中間解析を 6 ヶ月時点で行い、早期の有効性判断が出来るように配慮する。

C) 研究結果

本試験に適合する患者のスクリーニングを的確に行うため、研究班メンバーを中心にアンケート調査を行い各施設の患者把握状況を確認した。その結果、当初予定していた 10 施設程度では予定集積症例数の確保が難しいと考えられたため参加施設を 25 施設に設定した。

次に主要評価項目としては労作時 SpO₂ が本疾患の

表1 主要評価項目ならびに副次的評価項目

S-7701の特発性肺線維症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験

S-7701投与群及びプラセボ投与群の有効性を検討し、S-7701投与群の有効性がプラセボ投与群に優ること(優越性)を証明する。

- 1) 主要評価項目
 - ① 6分間歩行試験における労作時SpO₂の投与前からの変化量を指標とした比較
- 2) 副次的評価項目
 - ① 安静時PaO₂の投与前からの変化量を指標とした比較
 - ② 肺機能検査値(VC, TLC, DLCO)の投与前からの変化量を指標とした比較
 - ③ マーカー(KL-6, SP-D)の投与前からの変化量を用いた比較
 - ④ 画像所見(胸部X線像, 高解像CT像)の投与前からの変化量を用いた比較
 - ⑤ Chronic Respiratory Disease Questionnaireスコア(HR-QOL指標)の投与前からの変化量を用いた比較
 - ⑥ 自覚症状・他覚所見(咳嗽, 喀痰, 呼吸困難の程度)の変化量を用いた比較

表2 トレッドミル6分間歩行試験手順

6分間歩行試験手順書

- トレッドミルを用いて歩行試験を実施する。
- 治験開始前の測定では、手順書をもとに被験者毎に適切な速度を設定する。以後同様の速度で測定を行う。
- 歩行速度は60m/minを標準とし、40、50、60、70、80m/minのいずれかの速度で実施する。
- 測定は、10秒ごとのSpO₂経時変化を記録して行うことが望ましい。
- 安全性を鑑み、SpO₂が30秒間連続して85%以下になった場合、また急速にSpO₂が低下し、80%を下回った場合には測定を中止する。

表3 治験参加施設および責任医師一覧

	医療機関名	科名	責任医師
1	札幌医科大学医学部附属病院	第三内科	高橋 弘毅
2	東北大学医学部附属病院	遺伝子・呼吸器内科	海老名雅仁
3	新潟大学医学部附属病院	第二内科	鈴木 栄一
4	自治医科大学附属病院	呼吸器内科	杉山幸比古
5	虎の門病院	呼吸器科	中田紘一郎
6	日本医科大学付属病院	第四内科	吾妻安良太
7	東京医科歯科大学医学部附属病院	呼吸器科	吉澤 靖之
8	帝京大学医学部附属病院	内科	大田 健
9	順天堂大学医学部附属順天堂醫院	呼吸器内科	福地義之助
10	東京女子医科大学病院	第一内科	永井 厚志
11	公立昭和病院	呼吸器科	松岡 緑郎
12	日本赤十字社医療センター	第一呼吸器科	折津 愈
13	埼玉県立循環器・呼吸器病センター	呼吸器内科	金澤 實
14	天理よろづ相談所病院	呼吸器内科	田口 善夫
15	京都大学医学部附属病院	呼吸器内科	長井 苑子
16	公立陶生病院	呼吸器・アレルギー内科	谷口 博之
17	浜松医科大学附属病院	第二内科	千田 金吾
18	神戸市立中央市民病院	呼吸器内科	片上 信之
19	国立療養所近畿中央病院	内科	井上 義一
20	国立姫路病院	内科	望月 吉郎
21	広島大学医学部附属病院	第二内科	石岡 伸一
22	愛媛大学医学部附属病院	第二内科	濱田 泰伸
23	熊本大学医学部附属病院	第一内科	菅守 隆
24	長崎大学医学部附属病院	第二内科	門田 淳一
25	大分医科大学附属病院	第三内科	津田 富康

QOLを最も反映すると考えられるが、従来の6分間歩行試験は自由歩行を基本としているため患者の歩行速度の調節が原因でSpO₂の値が不安定となることが判明した。従って今回の試験では、トレッドミルを用いた一定速度の6分間歩行試験を計画した。トレッドミル歩行試験を採用した結果SpO₂の下落は一定となったが、予測以上にSpO₂の下落が激しい例があり、患者毎の最適歩行速度設定に一考を要する必要があると思われる。しかし薬剤使用前後でのSpO₂値の比較において、労作条件のブレによる解析上の問題回避のためには歩行速度を一定にすることが大きな武器になるため、個別に指摘歩行速度(60m毎分、あるいは50m毎分、40m毎分(減速基準)、70m毎分、80m毎分(加速基準)など個別に指摘負荷運動量を設定)を設定して、治療前後で、同一運動負荷によるSpO₂の低下を比較検討した。中間集計を順当に行うためには短期間で症例集積が必要であったが、各治験施設での登録状況把握とその問題点解明に努めた結果、登録開始後2ヶ月で113症例の集積を得、そのうち109症例に投薬を開始できた。

D) 考察

治験遂行中であり、平成13年9月に中間解析を予定する。

参考文献

- 1) Margolin, S. B. and Lefkowitz, S: A novel pharmacologic agent for prevention and resolution (removal) of lung fibrosis. FASEB J. 8 (4);A382. 1994.
- 2) Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, Hata S, Iwasaki Y, Nemoto M, Shirai K, Yamauchi S, Margolin SB, Shimizu F, Kurokawa K: Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. Kidney International 63; S239-243, 1997.
- 3) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone ? Results of prospective, open-label phase II study -. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1061-1069.

特発性間質性肺炎の急性増悪に対する シクロスポリン使用例の全国調査

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

特発性間質性肺炎（IIP）は慢性に進行する予後不良の疾患であり、なかでも急性増悪は特に治療抵抗性の病態である。急性増悪に対してはステロイド投与が試みられているが、その有効性は不明である。IIPの急性増悪に対するシクロスポリン（CYA）の治療効果についてアンケート調査を行い、10施設20例の臨床経過を検討した。20例中15例（75%）が急性増悪で死亡し、急性増悪から死亡までの期間は1から28週で平均9.9週であった。4例は生存中であった。当院においてはCYA使用により約半数の生存例を認めており、今回の対象と比較してCYAの投与開始時期や用量などに差異があることが予想された。CYAの有効性の判定には多施設による前向き研究が必要と考えられた。

Cyclosporin A in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonia

Naohiko Inase, Yoshio Ohtani, Yuki Sumi, Takeshi Umino,
Megumi Sawada, Shuji Miyake and Yasuyuki Yoshizawa

The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University.

Idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is a slowly progressive disease with a poor prognosis. During the clinical course of IIP, acute exacerbation is the worst condition as it is unresponsive to most conventional therapies leading to the death. The effectiveness of corticosteroids is very limited although corticosteroids have been tried in acute exacerbation. To examine the effect of cyclosporin A (CYA) on acute exacerbation of IIP, we reviewed 20 patients who were treated with CYA in the ten major hospitals. Of these patients treated with CYA, 15 patient (75%) have died in one to 28 weeks (mean: 9.9 weeks), and 4 patients (20%) have survived. In the previous study, we reported that more than half patients with acute exacerbation of IIP have survived after the immediate therapy with CYA. Prospective studies in the multi-center are required to evaluate the effect of CYA on acute exacerbation of IIP.

はじめに

シクロスポリン¹⁾ (CYA)は各種臓器移植やパーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群などの疾患に使用されており、近年では膠原病肺においても使用例が報告されている^{2,4)}。慢性型の特発性間質性肺炎 (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おり、また少数ながらCYA使用の報告もあるが⁵⁻⁷⁾、その有効性は不明である。

当院ではこれまで、IIPの急性増悪にCYAの投与を行い有効性を示唆する成績を認めたため、びまん性肺疾患研究班の重点研究事業として報告した⁸⁾。今回、IIPの急性増悪に対するCYAの有効性を検討するために、アンケート方式により症例を集積し、全国的な実態調査を行った。

対象と方法

対象は厚生省特定疾患びまん性肺疾患研究班員の所属する施設を含む全国主要32施設とした。アンケート用紙を郵送し回答を得た。設問は、(1) IIPの診断時期、急性増悪の発症時期、予後について、(2) ステロイドパルス療法の有無、プレドニゾロンの投与の有無・投与量、ステロイドの効果、ステロイドの副作用について、(3) CYAの投与方法、CYAの血中濃度、CYAの効果、CYAの副作用について、(4) CYA以外の免疫抑制剤の使用の有無、その他の治療についてであった。

が2例、一時的が13例、無効が3例、不明が2例であった。また、ステロイドの副作用は7例に出現し、2例に感染症、2例に糖尿病、2例に感染症と糖尿病、1例に腰椎圧迫骨折を認めた。

(3) CYAについて

開始時のCYAの1日投与量は、50mgが1例、75mgが3例、100mgが5例、150mgが8例、175mgが1例、200mgが2例であった。CYAの目標血中濃度は施設により異なっていたが、トラフ値として100 ng/ml前後が1施設、100から150が4施設、50から200が1施設、100から200が2施設、150から200が1施設、100から300ないし400が1施設であった。次に、CYAの効果については、有効は4例(20%)にとどまり、一時的が3例(15%)、無効が11例(55%)、不明が2例であった。また、CYAの副作用は4例(20%)に出現し、2例に腎機能障害を、2例に感染症(アスペルギルス症とサイトメガロウイルス肺炎)を認めた。尚、副作用を認めた4例全例において、ステロイドとシクロホスファミドが併用されていた。

(4) CYA以外の免疫抑制剤の使用の有無、その他の治療について

その他の免疫抑制剤については、20例中10例に対してシクロホスファミド(CPA)が投与され、1例にはシクロホスファミドとアザチオプリン(AZP)が併用された。シクロホスファミドが投与された11例のうち、5例においてはパルス療法が行われた。

表1 患者背景と経過

症例	年齢/性別	予後	急性増悪からの期間(週)	ステロイドの効果	CYA		その他の治療
					投与量(mg)	効果 副作用	
1	75/F	死亡	3	無効	150	無効	尿管障害
2	49/M	死亡	9	一時的	75	無効	
3	64/M	死亡	10	有効	50	無効	CPAパルス
4	64/M	死亡	8	一時的	100	無効	
5	74/F	死亡	12	一時的	75	無効	CPA
6	59/F	死亡	4	無効	175	無効	CPA
7	74/M	死亡	1	一時的	150	不明	腎機能
8	54/M	死亡	17	一時的	75	無効	CPA
9	74/M	死亡	4	無効	100	無効	CPAパルス
10	70/M	他病死	40	有効	150	有効	
11	66/F	死亡	6	一時的	150	一時的	感染症 CPA
12	59/M	死亡	6	一時的	150	一時的	CPA+AZP
13	58/M	生存		不明	200	有効	
14	71/F	生存		不明	150	有効	
15	75/M	死亡	15	一時的	100	無効	感染症 CPAパルス
16	69/M	死亡	10	一時的	200	無効	腎機能 CPA
17	77/M	死亡	16	一時的	150	無効	CPAパルス
18	62/M	生存		一時的	100	有効	
19	69/M	生存		一時的	100	一時的	
20	68/F	死亡	28	一時的	150	不明	CPAパルス

結果

アンケートへの回答があったのは32中25施設(78%)であった。このうち急性増悪にCYAを使用したのは10施設20症例(表1)であり、15施設においては使用例がなかった。

(1) 予後について

20例中15例(75%)が急性増悪で死亡しており、急性増悪から死亡までの期間は1から28週で平均9.9週であった。4例は生存中であり1例は40週後に他病死した。

(2) ステロイドについて

20例全例に対してプレドニゾロンが投与され、18例に対してステロイドパルス療法が行われた。ステロイドの効果は有効

考察・結論

今回の調査では、CYA 使用例においても IIP の急性増悪の予後は極めて不良であり、IIP の急性増悪における CYA の有効性を示唆する結果は得られなかった。これまでの当院における治療成績では、CYA 使用により IIP の急性増悪において約半数の生存例を認めており⁸⁾、今回の対象と比較して CYA の投与開始時期や用量などに差異があることが予想された。

今後さらに症例の集積・検討をすすめる予定であるが、CYA の有効性の判定には多施設による前向き研究が必要と考えられた。

謝 辞

アンケートに回答をいただいた施設名を記し、謝辞とさせていただきます。

日本医科大学第四内科，自治医科大学呼吸器内科，大阪大学医学部第三内科，熊本大学医学部第一内科，東京大学医学部附属病院検査部，天理よろず相談所病院，同愛記念病院，東京慈恵会医科大学呼吸器科，横須賀共済病院，東京通信病院，札幌医科大学第三内科，東北大学加齢医学研究所，大分医科大学第三内科，浜松医科大学第二内科，広島大学医学部第二内科，国立療養所天竜病院，関東中央病院，東京都立駒込病院，青梅市立病院，横浜赤十字病院，平塚共済病院，南一条病院，国立姫路病院，国立療養所近畿中央病院，国立国際医療センター

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) 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，厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会 平成 11 年度研究報告書：104-107.

特発性間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法 —オープン臨床試験における有効症例の解析—

石井芳樹¹ 北村 諭² 杉山幸比古^{3*}

28例の特発性間質性肺炎 (IIP) 症例に対して抗酸化剤である N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法を施行し、使用3か月後の短期効果では53.6%に症状の改善を認めた。また、1年以上の長期使用症例18例において使用前と比較して、臨床症状について27.8%で改善を認め、44.5%の症例で有用性ありと判断された。さらに、NAC吸入がどのような症例に有効であるか知るため、有効症例と無効症例の背景因子を検討した。今回、経過観察中最終の呼吸機能の改善の有無でグループを分けた。経過中急性悪化を来した群では導入時の%VCが改善例や不変例に比し、有意に低値であったが、拡散能、PaO₂値、KL-6値には有意差を認めなかった。画像上改善を認めた症例では、改善した部分はスリガラス状陰影の部分であり蜂窩肺の部分は変化がなかった。蜂窩肺が完成し、%VCの低下が進んだ症例では、NACによる画像所見や呼吸機能検査所見の改善効果は十分でないものと考えられた。しかし、慢性進行性のIIPにおいては進行の抑制が得られれば有用性があると考えられるので、進行症例においてもNACの有用性が否定されるものではないと思われる。

N-ACETYLCYSTEINE INHALATION THERAPY FOR IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF)-An analysis of effective cases-

Yoshiki Ishii¹, Satoshi Kitamura², Yukihiro Sugiyama³

1 Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine,

2 Saitama Prefectural University,

3 Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical School

We have reported that N-acetylcysteine (NAC) inhalation therapy was clinically effective in 53.6% of patients with idiopathic pulmonary fibrosis enrolled in the open clinical trial. In order to know what case NAC inhalation is effective in, the background factors of effective cases and ineffective cases were analyzed. In this study, evaluation was done based on the final result of pulmonary function test during observation. In the group showed acute exacerbation, %VC at introduction was low value significantly as compared with the improved group or the unchanged group. However, a significant difference was not found in DLco, PaO₂ value, and KL-6 value. The portion improved on CT film was the portion of ground glass opacity but not the portion of honeycomb. In cases with completed honeycomb lesion and severe fall of %VC, NAC inhalation is considered to be not sufficient. However, if chronic advance nature is taken into the account, the suppression of disease progression but not the improvement is considered to be enough as a treatment of IPF. Therefore, the results obtained in this study do not indicate the uselessness of NAC therapy for advance cases of IPF.

はじめに

特発性間質性肺炎 (HPP) の病態においては、オキシダントが重要な役割を演じており、アンチオキシダントの投与が治療として有用である可能性が考えられる。N-アセチルシステイン (NAC) は、グルタチオンの前駆物質であるとともに、それ自身も抗酸化作用を持つ薬剤で NF- κ B の抑制作用などを介して接着分子発現やサイトカイン産生を抑制する作用も有する。マウスのプレオマイシンによる肺臓炎モデルでも NAC 吸入が炎症細胞浸潤と引き続く肺線維化形成を抑制したり¹⁾、そこで慢性型 HPP 症例の治療として NAC 吸入のオープン臨床試験を行った²⁾。その結果、吸入開始後 3 ヶ月の時点における短期効果では、28 例中 15 例 (53.6%) の症例で全般的な改善を認めた。これに伴い、間質性肺炎の活動性を示すマーカーである血液中 KL-6 濃度の有意な減少が見られた。吸入開始後 1 年以上経過した症例における長期効果は、18 例中 44.5% に症状や画像所見、肺機能所見の改善を認め、総合的に薬剤の有用性が示された。今回、NAC 吸入がどのような症例に有効であるか知るため、有効症例と無効症例の背景因子を解析した。

対象と方法

対象は 28 例の慢性型 HPP 症例で、胸腔鏡下肺生検にて組織学的に UIP と診断された症例または CT 所見から蜂窩肺を認め臨床的に UIP と考えられる症例のうち肺炎など感染症による増悪期あるいは急性悪化期にある症例は除いた。また、ステロイドや免疫抑制剤など他の治療薬を使用している症例は除外した。N-アセチルシステイン吸入液 1A (352.4mg) を超音波ネブライザーで 1 日 2 回吸入し、経時的に、臨床症状 (労作時呼吸困難、咳嗽、など)、画像所見 (胸部 CT, X 線検査)、肺機能検査所見 (%VC または %DLCO の 10% 以上の変動) を評価した。また、線維化のマーカーとして血清 KL-6 値を測定した。

今回の解析では、前回報告した臨床症状も加味した判定ではなく、観察期間中最後の呼吸機能所見 (%VC, %DLCO) の 10% 以上の変動によって改善、不変、および悪化に分類した。急性悪化症例については呼吸機能検査は施行不能のため悪化症例とは別にわけて扱った。各群毎に治療前の %VC, %DLCO, PaO₂, KL-6 値との関連を解析した。

- 1 獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科
 - 2 埼玉県立大学作業療法学科
 - 3 自治医科大学呼吸器内科
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者

結 果

観察期間最終の呼吸機能検査による判定では改善群 5 例、不変群 12 例、悪化群 7 例、急性悪化群 4 例であり、各群について各パラメーターとの関連を検討した。

1) %VC との関連

急性悪化を来した症例では、治療開始前の %VC が 56.1% で改善群 97.9% および不変群 85.2% と比較して有意に低値であった (図 1)。

2) %DLco との関連

%DLco は各群とも 30-40% と低値であり群間で有意差を認めなかった (図 2)。

3) PaO₂ との関連

各群の治療前 PaO₂ 値は平均値が 67.6-79.6Torr 程度であり、群間で有意差を認めなかった (図 3)。

4) 血清 KL-6 値との関連

治療前の血清 KL-6 値は 1684-2587U/ml であり、各群間に有意差を認めなかった (図 4)。

5) CT 所見の改善を認めた症例

CT 所見の改善を認めた症例は、3 症例あり、これらの症例はいずれも VATS にて UIP と診断されたが、CT 所見では、完成された蜂窩肺だけでなく ground glass

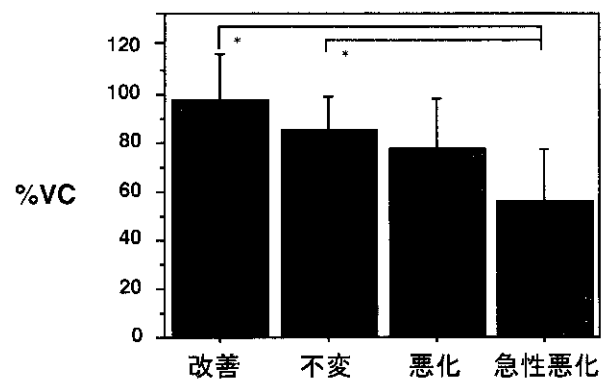


図 1 NAC 吸入療法呼吸機能改善効果と治療前 %VC との関連 (*p<0.01)。

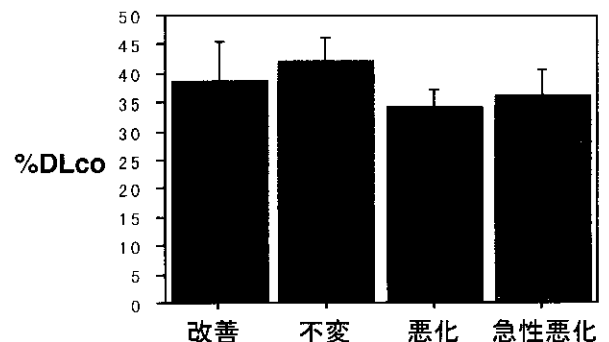


図 2 NAC 吸入療法呼吸機能改善効果と治療前 %DLco との関連

opacity (GGO) の部分を伴っており, 改善したのは GGO の部分であった. 代表する 1 例の CT 所見を提示した (図 5).

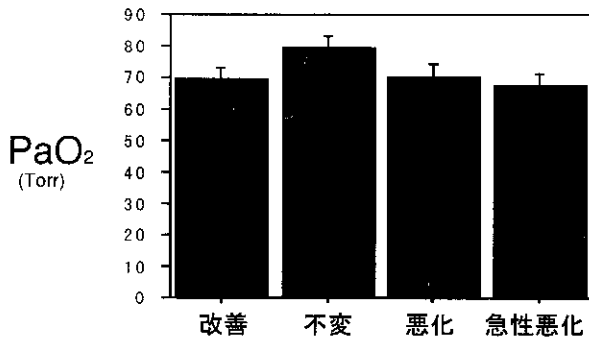


図 3 NAC 吸入療法の呼吸機能改善効果と治療前 PaO₂ との関連

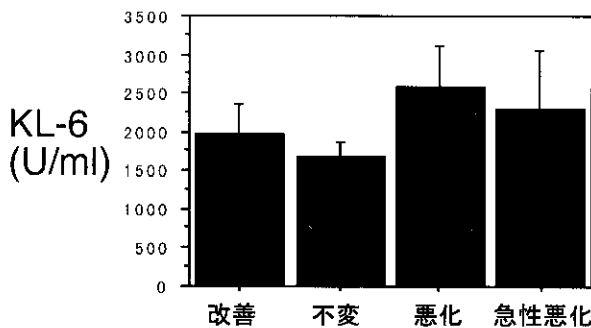


図 4 NAC 吸入療法の呼吸機能改善効果と治療前 KL-6 値との関連

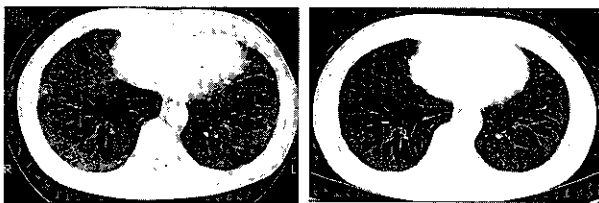


図 5 CT 所見改善症例

考 察

IIP に対する NAC 吸入療法の有用性および安全性を知るためオープン臨床試験を行い, 吸入開始後 3-6 ヶ月の時点における短期効果では, 約半数の症例で自覚症状の改善を認め, 一部の症例では画像所見や肺機能所見の改善も認められた. また, 1 年以上治療を継続し得た症例の長期効果においても, 臨床症状の改善は 27.8% に認められ, 44.5% に臨床的有用性ありと判定された. 今回, どのような症例に対して NAC 吸入が有効であるかを知るため, 有効症例と無効症例における背景因子についてい

くつかのパラメータを比較検討した. 今回の解析では, 臨床症状は考慮せず呼吸機能の改善のみから有効性を評価した.

呼吸器機能検査では, %VC の低い線維化の進行した症例では優位に急性悪化を起こしやすく, また, 治療効果が乏しい傾向が認められた. %DLco については, 低値の症例が多く各群間で有意差を認めなかった. PaO₂ や KL-6 についても治療反応性との関連を認めなかった. CT 所見が著明に改善を示した症例では GGO の部分の改善が主体であった. これらの所見から NAC 吸入療法によって画像所見や呼吸機能検査所見に改善が認められるのは, まだ, 蜂窩肺が完成し肺活量が高度に低下していない症例でありと考えられた. しかしながら, 慢性進行性の IIP においては, 画像所見や呼吸機能検査所見が改善することをむしろまれであり, 進行が抑制されれば治療効果があると考えてもよいと思われるので進行症例であっても NAC 吸入療法の効果が否定されるものではないだろう. 多くの症例では, 画像や呼吸機能に変化がないものの自覚症状の改善がみられ, NAC 吸入療法の有用性はあると考えられる. 今後, QOL の改善, 急性悪化の減少, 長期的進行の軽減といった面から薬剤の有用性を再検討する必要がある.

参考文献

- 1) Hagiwara S, Ishii Y, Kitamura S: Aerolized administration of N-acetylcysteine attenuates the lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 225-231.
- 2) 石井芳樹, 北村 諭, 杉山幸比古: 特発性間質性肺炎 (IIP) に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法—オープン臨床試験の成績—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研究開発. 平成 11 年度研究報告書. pp35-38, 2000.

2. 実験的研究