

Fig.1 THP-1細胞におけるサイトカインによるMMPの誘導

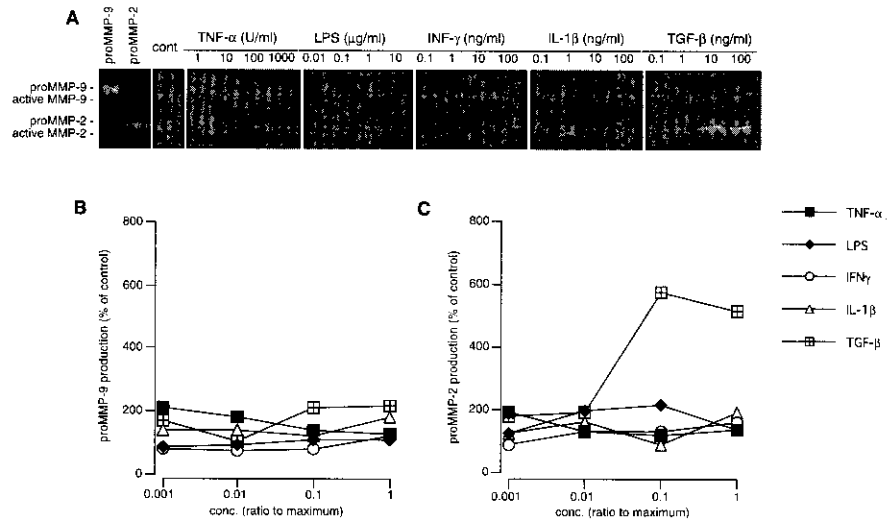


Fig.2 A549細胞におけるサイトカインによるMMPの誘導

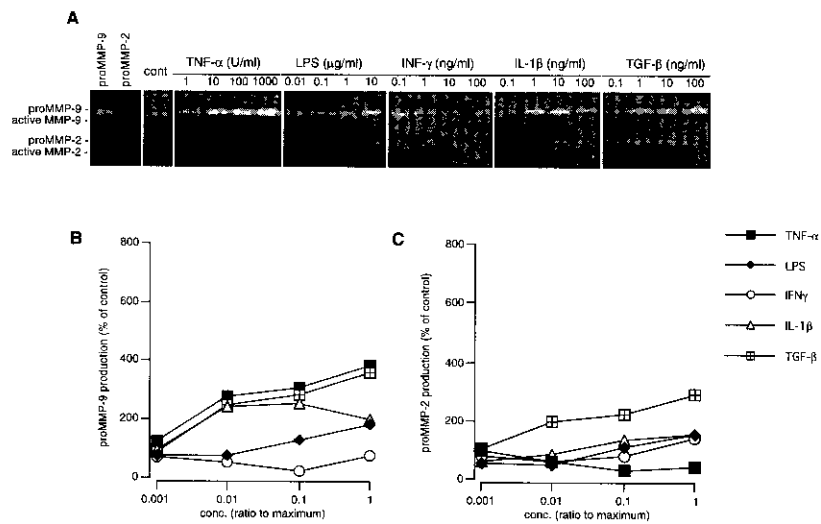


Fig.3 BET-1A細胞におけるサイトカインによるMMPの誘導

るいは Dx が TNF- α によって誘導された proMMP-9 の発現及び TGF- β によって誘導された proMMP-2 の発現を抑制した. BET-1A では IFN γ あるいは Dx が TNF- α あるいは IL-1 β , TGF- β によって誘導された proMMP-2 及び proMMP-9 の発現を抑制した.

次に IV 型コラーゲン及び I 型コラーゲン, フィブロネクチンの 3 種類の ECM を用いることにより MMP-2 及び MMP-9 の発現の相違を同様にザイモグラムを用い検討した. THP-1 及び A549 においては明らかな変化は認めな

かった (図示せず). IV 型コラーゲンと比較すると, I 型コラーゲンあるいはフィブロネクチンを用いた場合 BET-1A は僅かに非刺激下の proMMP-9 の発現を増強した (Fig.5). TNF- α あるいは IL-1 β , TGF- β は proMMP-9 の発現を増加し, 更にこれらにより増加した proMMP-9 の発現は IV 型コラーゲンより I 型コラーゲンあるいはフィブロネクチンを用いた場合増強された. ECM の相違は IL-1 β あるいは TGF- β により増加した proMMP-2 の発現に僅かに影響を及ぼした (Fig.6A, C).

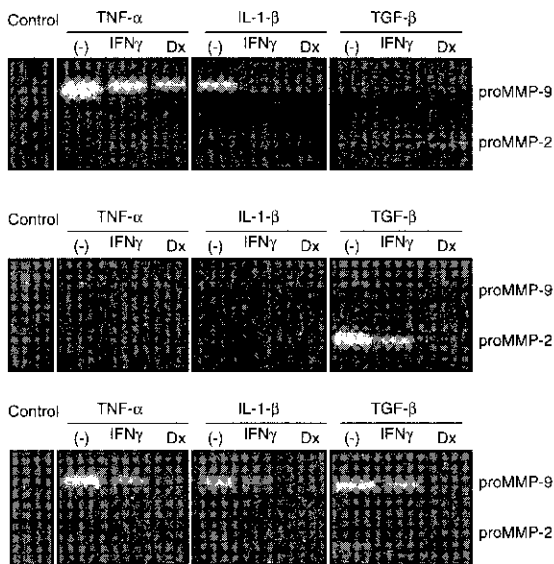


Fig.4 各種細胞における TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1 に誘導された MMP に対する IFN γ や Dx の効果

考察・結論

MMP による ECM の分解は生理的な組織構築や病的組織の組織破壊の際に認められる^{3,4)}. MMP-2 の発現は線維芽細胞や上皮細胞において, MMP-9 の発現は単球やマクロファージ系の細胞において認められる¹¹⁾. MMP-2 は微量かつ持続的に発現しているが, MMP-9 は非刺激下にはほとんど産生されないのに対し, 炎症性サイトカインの産生が亢進すると著明な誘導が惹起される. またマクロファージと同様に細気管支や肺上皮細胞は肺傷害や肺線維化のような病的条件下で MMP-2 や MMP-9 を発現することにより ECM の調節機構としての役割を果たしている^{4,12,13)}. 本研究は単球系, II 型上皮, 気管支上皮の 3 種類の細胞株である THP-1, A549, BET-1A を用い, *in vitro* での炎症性サイトカイン, 増殖性サイトカイン, ECM による MMP-2 及び MMP-9 の発現を検討した.

今回, THP-1 及び BET-1A においては炎症性サイトカインである TNF- α や IL-1 β , LPS による刺激において proMMP-9 の発現が濃度依存的に誘導されるが,

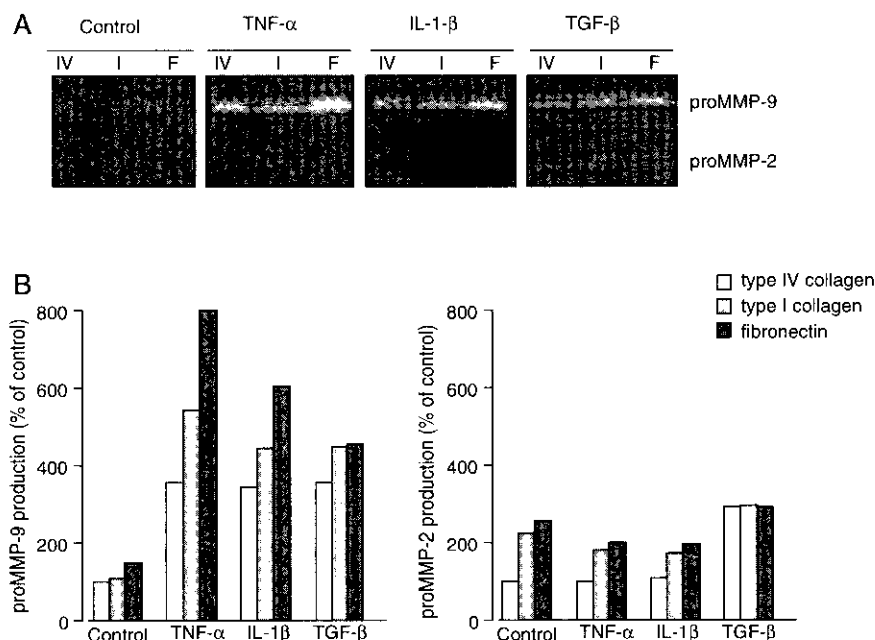


Fig.5 BET-1A 細胞における MMP の発現に対する ECM の効果

proMMP-2の発現の誘導を全く認めなかった。これらの結果により炎症等に伴い炎症性サイトカインが亢進するとマクロファージや上皮細胞におけるMMP-9の発現を誘導し、基底膜の破壊に関与していることが示唆された。また今回A549では各種刺激においてほとんど誘導されなかったが、TGF- β はTHP-1やA549においてproMMP-2の発現を誘導した。MMP-2は非刺激下においても微量かつ持続的に発現しており、正常状態では間質の恒常性の維持に、そして線維化局所においては増殖性サイトカインにより単球系やII型上皮細胞において誘導され、修復あるいは構造改変に関与しているものと考えられた^{11,14}。BET-1Aでは炎症性サイトカインのみならずTGF- β によりproMMP-9の発現の増強が認められた。炎症性サイトカインによるMMP-9の発現の増強は炎症等の際の基底膜の破壊に重要である。またTGF- β は肺線維化において重要な因子であり、線維化病変において気管支上皮細胞がMMP-9を発現することにより直接ECM改築を調節することが推測された。

IFN γ は細胞種の相違により種々の効果を有する。IFN γ はヒトメラノマ細胞においてMMP-2とMMP-9の発現を増加させ、中皮細胞ではこれらの発現に影響を及ぼさない^{15,16}。更にIFN γ がMMPの発現を抑制するという多くの報告がある¹⁷。本研究においてはIFN γ がTHP-1, A549, BET-1AのいずれにおいてもMMP-2及びMMP-9の発現に影響を及ぼさないものの、TNF- α , IL-1 β , TGF- β で誘導したMMPの発現を抑制した。同様にDxは非刺激下及び刺激下のいずれの場合もMMPの発現を抑制した。IFN γ やDxが炎症に伴うECM傷害を抑制する可能性が示唆された。

次に我々はBET-1AにおけるMMPの発現に対するECMの影響を検討した。肺傷害によって引き起こされた基底膜の破壊は気管支上皮細胞に影響を及ぼす^{12,18}。正常基底膜の主たる構成成分であるIV型コラーゲンにおいて各種刺激におけるMMP-2及びMMP-9の発現は弱く、病的状態で認められるI型コラーゲンやフィブロネクチンではこれらの発現が増強した。更にIV型コラーゲンに比べI型コラーゲンやフィブロネクチンではTNF- α やIL-1 β , TGF- β で誘導されたMMP-2やMMP-9の発現が増強した。炎症性サイトカインや増殖性サイトカインの存在下、非存在下いずれにおいてもECMがMMPの発現に影響を及ぼすことが推測された。

細胞種や各種刺激、細胞-細胞外マトリックス相互作用がMMPの発現に影響を及ぼし、肺のリモデリングに関与していることが示唆された。また上皮細胞を介したECM turnoverにおいて正常基底膜の主たる構成成分であるIV型コラーゲンはI型コラーゲンやフィブロネクチンに比べて支持的機能を持っていることが推測された。

参考文献

- 1) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, and Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med.* 298: 801-809 (1978).
- 2) Cherniack RM, Crystal RG, and Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis: a road map for the future. *Am Rev Respir Dis.* 143: 680-683 (1991).
- 3) Hayashi T, Stetler-Stevenson WG, Fleming MV, Fishback N, Koss MN, Liotta LA, Ferrans VJ, and Travis WD. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 149: 1241-1256 (1996).
- 4) Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S, Kitaichi M, and Yamanaka N. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. *Lab Invest.* 78: 687-698 (1998).
- 5) Murphy G, McAlpine CG, Poll CT, and Reynolds JJ. Purification and characterization of a bone metalloproteinase that degrades gelatin and type IV and V collagen. *Biochim Biophys Acta.* 831: 49-58 (1985).
- 6) O'Connor CM and FitzGerald MX. Matrix metalloproteinases and lung disease. *Thorax.* 49: 602-609 (1994).
- 7) Suga M, Iyonaga K, Okamoto T, Gushima Y, Miyakawa H, Akaike T, and Ando M. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 1949-1956 (2000).
- 8) Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, Yu MC, and Rom WN. Enhanced IL-1 β and tumor necrosis factor- α release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J Immunol.* 150: 4188-4196 (1993).
- 9) Ignatz RA, and Massague J. Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem.* 261: 4337-4345 (1986).
- 10) Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, Berezney OH, and Greenberg AH. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor- β in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 5: 155-162 (1991).
- 11) Murphy G and Docherty AJP. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Am J Respir Cell*

- Mol Biol. 7: 120-125 (1992).
- 12) Yao PM, Delclaux C, D'Ortho MP, Maitre B, Harf A, and Lafuma C. Cell-matrix interactions modulate 92-kDa gelatinase expression by human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 18: 813-822 (1998).
- 13) Pardo A, Ridge K, Uhal B, Sznajder JJ, and Selman M. Lung alveolar epithelial cells synthesize interstitial collagenase and gelatinases A and B *in vitro*. *Int J Biochem Cell Biol.* 29: 901-910 (1997).
- 14) Giannelli G, Falk-Marzillier J, Schiraldi O, Stetler-Stevenson WG, and Quaranta V. Induction of cell migration by matrix metalloproteinase-2 cleavage of laminin-5. *Science.* 277: 225-228 (1997).
- 15) Hujanen ES, Vaisanen A, Zheng A, Tryggvason K, and Turpeenniemi-Hujanen T. Modulation of Mr 72000 and Mr 92000 type-IV collagenase (gelatinase A and B) gene expression by interferons alpha and gamma in human melanoma. *Int J Cancer.* 58: 582-586 (1994).
- 16) Marshall BC, Santana A, Xu QP, Peterson MJ, Campbell EJ, Hoidal JR, and Welgus HG. Metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in mesothelial cells. *J Clin Invest.* 91: 1792-1799 (1993).
- 17) Saren P, Welgus HG, and Kovanen PT. TNF- α and IL-1 β selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol.* 157: 4159-4165 (1996).
- 18) Yao PM, Maitre B, Delacourt C, Buhler JM, Harf A, and Lafuma C. Divergent regulation of 92-kDa gelatinase and TIMP-1 by HBECs in response to IL-1 β and TNF- α . *Am J Physiol.* 273 (*Lung Cell Mol Physiol.* 17) : L866-874 (1997).

間質性肺炎の病理形態からみた治療への提言

福田 悠

間質性肺炎の中で、治る間質性肺炎 (BOOP, NSIP) と治らない間質性肺炎 (UIP), さらに AIP の早期の活動性線維化病巣に注目して、共通点, 相違点を明らかにした. BOOP, NSIP では UIP に比べ, 肺胞上皮細胞の傷害が軽く, 再生が良好であり, 線維化を構成する間質細胞は筋線維芽細胞としての性格が弱い. BOOP, NSIP では, 本来の上皮基底膜は線維化に埋没して消失するが, 再生肺胞上皮下に速やかに基底膜が新生され, 線維化巣への毛細血管新生が顕著である. AIP は, UIP の活動巣と類似しているが, 傷害期を乗り越えた症例では, NSIP 類似の治癒機転を示す. UIP は不可逆的な線維化を示すが, 早期の活動性病巣のみは治療反応性が示唆される. 治療の方向性としては, 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が必要であろう.

Proposals from the patho-morphological characteristics of interstitial pneumonia to the therapy

Yuh Fukuda

Department of Pathology, Nippon Medical School

We analyzed the mechanism of pulmonary structural remodeling in AIP, UIP, BOOP and NSIP, especially in the process and the characteristics of their early fibrotic lesions. In UIP, BOOP and NSIP, early fibroses were exclusively formed in intraalveolar spaces. UIP showed the mural incorporation-type intraalveolar fibrosis. α SMA positive myofibroblasts were TIMP-2-predominant and showed rarely the figure of collagen phagocytosis. Regenerating epithelial cells covering intraalveolar fibrosis in UIP showed the tendency to detach from the mesenchyme. In UIP, alveolar structures were finally lost and replaced by the bronchiolar epithelial cells with smooth muscle hyperplasia, called as "true bronchiolization". UIP is TIMP-2 predominant progressive and irreversible disease. AIP showed myofibroblast proliferation in both interstitium and intraalveolar space. In AIP, unknown big insult for alveoli might be important in the beginning of the disease, but the later stage of regeneration seems to be similar to NSIP. This may be the reason why some cases of AIP recover. Both BOOP and NSIP were lymphocyte dominant interstitial pneumonia, and showed MMP-predominant fibroblasts in intraalveolar fibrosis, which were less positive for α SMA. Neovascularization in intraalveolar fibrosis was conspicuous. Ultrastructurally phagocytosed collagen fibrils were predominant in fibroblasts in BOOP and NSIP. Regenerating epithelial cells covering on intraalveolar fibrosis were mainly alveolar epithelial cells and showed good adhesion to mesenchyme. BOOP and NSIP are MMP predominant, reversible and similar disease each other. BOOP is bud dominant interstitial pneumonia (BIP) and NSIP is mural incorporation dominant interstitial pneumonia (MIP). Only early fibrotic lesions of UIP might react to the therapy. The proposed direction of therapy is as follows: 1) to suppress the damage of alveolar epithelial cells and enhance their regeneration, 2) to suppress the myofibroblastogenesis of mesenchymal cells and enhance the absorption of extracellular matrices, and 3) to enhance the neovascularization in fibrotic lesions.

はじめに

間質性肺炎のなかで、特に線維化が重要で、特発性のものが含まれるのは、1) 急性型 (acute interstitial pneumonia, AIP)、2) 通常型 (usual interstitial pneumonia, UIP)、3) 器質化肺炎型 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)、4) 非特異型 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) の4疾患単位である。病理学的な間質性肺炎の診断は、生検時に出来上がった全体の特徴から行われている^{1,2)}。しかし、早期線維化巣自体にも、疾患の特異性が潜んでいるものと考えられる³⁾。また、早期の線維化巣は活動性の病巣であることから、治療のターゲットになり得るものと期待される^{4,6)}。間質性肺炎の初期像である「早期線維化巣」に注目して、疾患特異性を明らかにする。また、明らかにされた特異性の中から、UIPの不可逆性、予後因子として重要と考えられるものを抽出し、治療への応用の可能性を提示する。

対象と方法

対象は、開胸肺生検、胸腔鏡下肺生検で得られた各種間質性肺炎組織、すなわち UIP, AIP, BOOP, NSIP である。パラフィン切片において、HE, elastica-Masson, Alcian-blue PAS 染色にて検討する。免疫組織化学的に、フィブロネクチン、細胞性フィブロネクチン、I-, III-, IV- コラーゲン、ラミニン、エラスチン、 α 平滑筋アクチン、ケラチン、フィブロネクチンレセプター (FnR, integrin $\alpha 5 \beta 1$)、ピンクリン、matrix metalloproteinase (MMP)-1, -2, -9、膜型の MMP (MT1-MMP)、それらのインヒビター (TIMP)-1, -2 を検討した。透過電顕にて、一般の二重染色に加えて、基底膜構造、膠原細線維、弾性線維の同定のためにタンニン酸、PAM 染色標本を検索した。MMPs について、in situ hybridization, Gelatin zymography, Western blotting などを用いて解析した。特に、UIP と他の予後良好な線維化との分岐点を明らかにする^{3,7)}。また、同時に検索しているブレオマイシン肺線維症モデル^{8,9)}、胎生肺¹⁰⁾ で得られたデータと対比、検討する。

結 果

表1は、共通点、相違点をまとめたものである⁷⁾。

- 1) すべての間質性肺炎で、活動性の早期線維化巣は主に肺胞腔内に形成されていた。すなわち、肺胞領域の炎症に伴い肺胞上皮細胞の障害、上皮基底膜の断裂、肺胞壁由来の間質細胞の肺胞腔内への侵入、細胞外基質の産生が確認された。

表1 文献7より引用

Summary of the Results

Clinica	Temporality	Intra Alveolar Fibrosis				Fibroblast				
		Mural Inc	Bud	Coll. Gl. Capillary	α SMA	MMP/TIMP	Coll	Phago		
AIP	acute	homo	+++*	-	-	-	+++	-	#	-
AIP	"	"	+++*	-	-	-	+++	-	-	ND
UIP	chronic	hetero	++	-	-	++	++	-	-	+
UIP	"	"	+	-	-	-	+	-	-	+
UIP	"	"	++	+	-	+	++	-	-	-
UIP	"	"	+++	-	-	+	++	-	-	-
BOOP	subacute	homo	-	+++	+++	++	-	-	#	++
BOOP	"	"	+	+++	++	++	+	-	-	++
BOOP	"	"	+	+++	++	++	++	+	-	++
NSIP G1	subacute	homo	(+)	+	+	+	+	+	-	++
NSIP G1i	"	"	+	+	+	+	-	+	+	+
NSIP G1ii	"	"	+++	+	+	++	++	+	-	+++
NSIP G1iii	"	"	++	+	+	+	-	-	-	ND

Mural Inc: Mural incorporation, Coll. Gl.: Collagen globules, Coll. Phago: Collagen phagocytosis
homo: homogeneous, hetero: heterogeneous
*: interstitial fibrosis is also predominant
#: - means TIMP predominant, + means MMP predominant

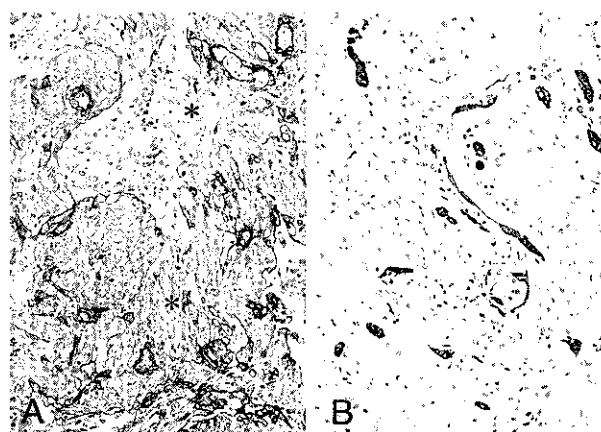


図1 Acute interstitial pneumonia (AIP)

A: IV型コラーゲン陽性の上皮基底膜の分布から、早期の線維化が肺胞壁と肺胞腔内 (*) の両者にあることが分かる。
B: ケラチン陽性の上皮細胞は傷害が強く、線維化部を不連続に被うのみである。(免疫組織化学)

- 2) AIPでは、肺胞腔内線維化と同時に、肺胞壁にも線維化が認められた(図1A)。すなわち、活性化された間質細胞である筋線維芽細胞の増生が腔内のみならず肺胞間質を含め広汎に認められ、細胞外基質の産生が確認された。AIPでは、線維化はびまん性に一斉蜂起的に出現し、急速に肺胞構造は改築された。肺胞上皮細胞は、高度に傷害され、肺胞上皮細胞の剥離所見が広汎に認められた(図1B)。しかし、この時期を乗り越えた症例は治癒に向かい、線維化も減少することが知られている。
- 3) BOOPとNSIPは、ともに細胞傷害性T細胞であるCD8優位の間質性肺炎であるといえる(図2A)。BOOPとNSIPの早期線維化巣は、類似の形態的、免疫組織化学的特徴を示した。すなわち、被覆上皮は肺胞上皮細胞が主体で再生が良好であり(図2B)、フィブロネクチンレセプターを介した間質との接着も良好であった(図2C)。また、再生肺胞上皮細胞下には、基底膜の

新生所見が明らかに認められた (図 2D)。また、早期線維化巣に出現する間質細胞は、 α 平滑筋アクチンの少ない筋線維芽細胞で、MMP が TIMP に比べ優位であり、電顕的にコラーゲンの貪食像が顕著であった (図 3)。細胞外には、膠原線維の他に、弾性線維の沈着も目立ち、血管の新生も認められた。

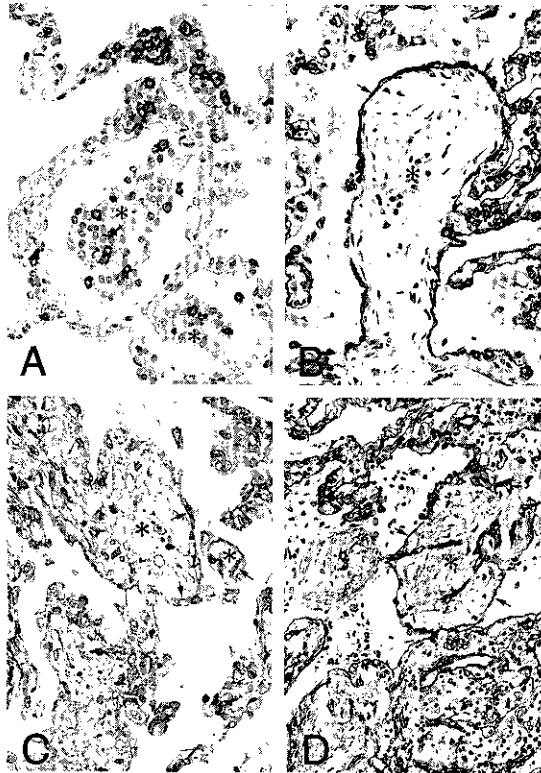


図 2 Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)
 A: CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞は、肺腔内 (*) と肺腔壁に浸潤が目立つ。B: ケラチン陽性の再生肺腔上皮 (矢印) はポリープ型の腔内線維化 (*) を良く被覆している。C: フィブネクチンリセプター (矢印) は腔内線維化部 (*) を被う上皮細胞基底側に陽性である。D: ポリープ型の腔内線維化 (*) を被う上皮細胞直下には、IV 型コラーゲン (矢印) 陽性の基底膜が新生されている。(免疫組織化学)

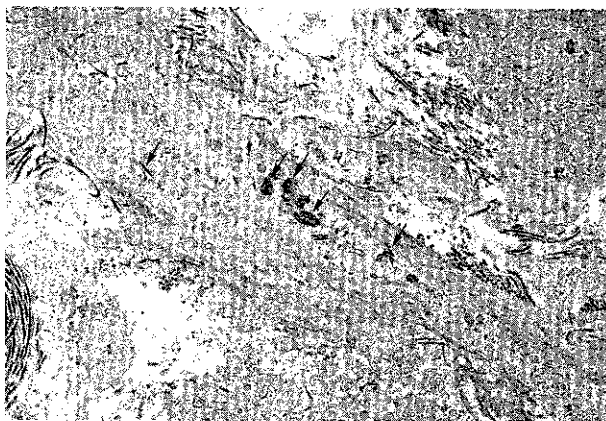


図 3 Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) の電顕像
 腔内線維化を構成する間質細胞には、著明なコラーゲンの貪食像をみる。線維化の吸収過程を示している。

- 4) BOOP と NSIP の違いは、早期肺腔内線維化巣の型が、BOOP では bud 型 主体で、NSIP では、mural incorporation 型主体である点であった。その理由は、NSIP では肺腔上皮細胞の傷害が BOOP より強く、BOOP ではその再生がより良好であることが示唆された。
- 5) UIP の末期像である蜂巢肺は、肺腔構造の消失と細気管支上皮細胞の出現、壁の平滑筋増生が特徴であり、全層にわたる真の肺腔の細気管支化 (true bronchiolization) であった (図 4)。時に見られる NSIP の蜂巢肺 (microscopic cyst) は、上皮のみの細気管支化 (epithelial bronchiolization) であり、壁には、平滑筋の増生は認められなかった (図 5)。

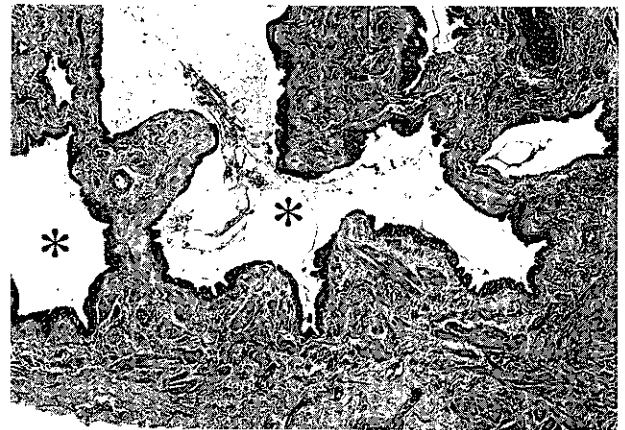


図 4 Usual interstitial pneumonia (UIP) の蜂巢肺
 蜂巢肺構造 (*) の内面は細気管支上皮に被われ、その壁には、平滑筋の増生をみる。肺腔領域の真の細気管支化 (true bronchiolization) を示している。



図 5 Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の蜂巢肺
 蜂巢肺構造 (*) の内面は細気管支上皮に被われるが、その壁には、平滑筋の増生を認めない。上皮のみの細気管支化 (epithelial bronchiolization) を示している。

6) UIP では、蜂巣肺領域はもはや焼け跡であり、活動性の場は早期線維化巣のみであった。UIP の早期線維化巣にみられた再生上皮は、末梢気道由来の扁平上皮化生細胞、硝子体保有細胞、大型立方上皮細胞であり、剥離傾向が強かった(図 6A)。再生上皮下の基底膜新生は乏しく、早期線維化巣下の本来の肺胞上皮基底膜は BOOP, NSIP に比べ、逆に良く保存されていた(図 6B)。早期線維化巣には、 α 平滑筋アクチンの多い筋線維芽細胞が出現し、TIMP-2 が MMP に比べ優位であった。電顕的にもコラーゲンの貪食のまれな筋線維芽細胞であった(図 7)。腔内線維化巣には、弾性線維形成、血管の進入は乏しかった。

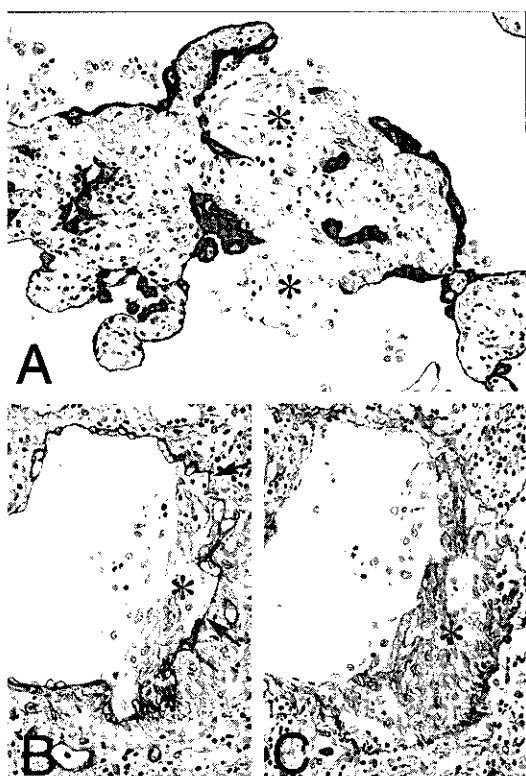


図 6 Usual interstitial pneumonia (UIP) の早期線維化巣
A: ケラチン陽性の上皮細胞は、腔内線維化(*)を被うことが出来ずに、球状化、大型化を示している。B: IV 型コラーゲン陽性の基底膜(矢印)は、腔内線維化の下に埋没しているが、良く保存されている。C: B の速切標本で、III 型コラーゲン陽性の膠原線維が、腔内線維化部に沈着していることを示す。(免疫組織化学)

7) BOOP, NSIP の線維化形成過程の特徴は、プレオマイシン肺線維症にみられたものと類似していた。すなわち、可逆性の線維化であった。ただし、プレオマイシンでは腔内線維化の型は、壁在型優位であり、その意味では、NSIP の線維症モデルといえる。
8) BOOP, NSIP の早期線維化巣での肺胞の再構築過程は、胎生後期の肺胞形成過程と類似していた。すなわち、間質の非薄化、II 型肺胞上皮細胞から I 型への分

化が共通して観察された。その過程には、MMP-2 の増加とその活性型の出現、MMP-2 の活性化に参与する MT1-MMP の再生増加が共通して観察された。



図 7 Usual interstitial pneumonia (UIP) の早期線維化巣の電顕像
肺胞上皮細胞(左下)の剥離した上皮基底膜(矢印)には、腔内から、大型の筋線維芽細胞が付着している。UIP の筋線維芽細胞には、コラーゲンの貪食像はほとんど認められない。

考案・結論

1) AIP の活動期は、UIP の早期線維化巣に類似した傷害・線維化が広汎に起こっているとも考えられる。しかし、急性期、増殖期病変を乗り越えた症例は、UIP と異なり、一見すると NSIP と同様に肺胞の再構築、治癒へと向かう^{14,15)}。治療の観点からは、急性期、増殖期病変をいかに抑え、回復期に持っていけるかが重要であるといえよう。

2) BOOP, NSIP は、類似の病態であり、臨床的にも経過を追って移行する症例が報告されている。病態としては、CD8 の関与、病理形態的には、傷害の質、線維化巣に出現する上皮、間質細胞、血管にも多くの共通点が認められる。異なるのは傷害の程度に原因する腔内線維化の型の違いである^{7,8,13)}。肺胞腔内線維化の特徴からは、BOOP はポリープ型優位の間質性肺炎 bud predominant IP (BIP)、NSIP は壁在型優位の間質性肺炎 mural incorporation predominant IP (MIP) といえる⁷⁾。

BOOP, NSIP では、治療に反応すると考えられる活動性の所見は、肺胞領域に広汎に認められる^{14,15)}。またその線維化は、可逆的な一般の創傷治癒過程にみられる肉芽・線維化の所見に一致している。無治療で治癒する症例があるのはそのためであろう。しかし、NSIP の重症型では、治療として、行き過ぎた炎症を抑えること、上皮細胞の再生を促すこと、間質細胞の増生を抑えること、

細胞外基質の産生沈着を抑えること、細胞外基質の消化・吸収を促すことが必要であろう。

3) UIPのみが、真に不可逆的な間質性肺炎であると言える。そのため現時点では、UIPの進行例には、移植以外に根本的な治療法はないということになる。

UIPの病変のなかで治療の対象となり得る部分は活動性の早期線維化巣である。しかし、その分布は疾患の活動性を反映して、落ちついた症例では皮肉にも巣状に認められるにすぎない。しかしながら、その進行を止める方法が開発されれば、早期に発見して維持療法という選択肢も可能となるであろう。

UIPの早期線維化巣の特徴は、BOOP、NSIPとは異なる不可逆的な線維化である。このことは、全く新たな治療法の開発が必要であることを示している。治療法開発の方向性としては、(1)肺胞上皮細胞の障害を防ぎ、再生を促すこと。(2)筋線維芽細胞の性格を一般の肉芽の間質細胞に変えること。(3)TIMP優位の環境をMMP優位なものとする。(4)線維化巣に血管の侵入を促すことであろう。細気管支上皮化、扁平上皮化は、肺胞が失われたための二次的変化なので治療のターゲットにはならないであろう^{16,17)}。蜂巢肺領域自体から肺胞を再生することは無理としても、将来的には、周囲の正常肺胞領域から肺胞を新たに再生させることが可能性としては残ると考えられる。

参考文献

- 1) Colby TV, Carrington CB: Interstitial lung disease. In Pathology of the Lung. Second edition, edited by Thurlbeck WM *et al.* Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1995, p589-737
- 2) Kuhn C, West WW, Craighead JE, Gobbs AR: Lungs. In Anderson's Pathology. vol.1. Third edition. edited by Damjanov I and Linder J, Mosby, St. Luis, 1996, p1470-1559
- 3) Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S, Kitaichi M, Yamanaka N: Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. Lab Invest 1998, 78: 687-698
- 4) Katzenstein AA: Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia. Hum Pathol 1985, 16: 1015-1024
- 5) Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenberger CI, Rennard SI, Crystal RG: Patterns of pulmonary structural remodeling following experimental paraquat toxicity: The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. Am J Pathol 1985, 118: 452-475
- 6) Kuhn C, and McDonald JA: The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. Am J Pathol 1991, 138: 1257-1265
- 7) Fukuda Y, Mochimaru H, Kawamoto M, Terasaki Y, Kudo S: Pulmonary structural remodeling in pulmonary fibrosis. Chest in press
- 8) Usuki J, Fukuda Y: Evolution of three patterns of intraalveolar fibrosis produced by bleomycin in rats. Pathol Intern 1995, 45: 552-564
- 9) Yaguchi T, Fukuda Y, Ishizaki M, Yamanaka N: Immunohistochemical and gelatin zymography studies for matrix metalloproteinases in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Pathol Intern 1998, 48: 954-963
- 10) Fukuda Y, Ishizaki M, Okada Y, Seiki M, Yamanaka N: Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in developing fetal rabbit lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000, 279: L555-L561
- 11) Katzenstein AA, Myers JL, Mazur MT: Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. Am J Surg Pathol, 1986, 10: 256-267
- 12) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kimura G, Kawanami O, Masugi Y: The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. Am J Pathol 1987, 126: 171-182
- 13) Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. Am J Pathol 1986, 122: 443-461
- 14) Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, and Gaensler EA: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. New Engl J Med 1985, 312: 152-158
- 15) Katzenstein AA, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Am J Surg Pathol 1994, 18: 136-147
- 16) Fukuda Y, Takemura T, Ferrans VJ: Evaluation of metaplastic squamous cells of alveolar walls in pulmonary fibrosis produced by paraquat: An ultrastructural and immunohistochemical study. Virchows Arch [B] 1989, 58: 27-43
- 17) Betsuyaku T, Fukuda Y, Parks WC, Shipley JM, Senior RM: Gelatinase B is required for alveolar bronchiolization after intratracheal bleomycin. Am J Pathol 2000, 157: 525-535

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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, and Ando M..	Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pig: Correlation between thin-section computed tomographic and pathologic findings	Radiology	261 (1)	531-538	2000
Takano Y., Sakamoto O., Suga M., Suda T., and Ando M..	Elevated levels of macrophage-stimulating protein in induced sputum of patients with bronchiectasis	Respir Med	94 (2)	784-790	2000
Suga M., Iyonaga K., Okamoto T., Gushima Y., Miyakawa H., Akaike T., and Ando M..	Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias	Am J Respir Crit Care Med	162 (5)	1949-1956	2000
Fujiki M., Shinbori T., Suga M., Miyakawa H., Mizobe T., and Ando M.	Bacterial superantigen staphylococcal enterotoxin B induces interstitial pneumonia in SCID mice reconstituted with peripheral blood mononuclear cells from collagen vascular disease patients	Clin Immunol	96 (1)	38-43	2000
Yamanaka T., Saita N., Kawano O., Matsumoto M., Kohrogi H., Suga M., Ando M., Hirashima M..	Isolation of a lactose-binding protein with monocyte/macrophage chemotactic activity. Biological and physicochemical characteristics	Int Arch Allergy Immunol	122 (1)	66-75	2000
Johkoh T., Muller NL., Akira M., Ichikado K., Suga M., Ando M., Yoshinaga T., Kiyama T., Mihara N., Honda O., Tomiyama N., and Nakamura H.	Eosinophilic lung diseases: Diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients	Radiology	216 (3)	773-780	2000
Takahashi T., Suga M., Matsukawa A., Sato K., Okamoto T., Ohkawara S., Yoshinaga M., and Ando M.	Erythromycin attenuates an experimental model of chronic bronchiolitis via augmenting MCP-1	Eur Respir J			in press
Sakamoto O., Suga M., Suda T., and Ando M.	Expression of discoidin domain receptor 1 throsine kinase on the human bronchial epithelium	Eur Respir J			in press
安藤正幸, 菅 守隆, 一門和哉	特発性間質性肺炎	臨床と研究	77	16-20	2000
菅 守隆	間質性肺炎	治療薬	53	65-69	2000
菅 守隆	過敏性肺炎	臨床医	26	989-992	2000
菅 守隆	過敏性肺炎	今日の診断指針, 医学書院			印刷中
菅 守隆	特発性間質性肺炎	今日の診断指針, 医学書院			印刷中
菅 守隆	過敏性肺炎の診断と治療	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
菅 守隆	過敏性肺炎	呼吸器疾患 日常診療の手引き(清水喜八郎, 松島敏春, 佐々木英忠, 永井厚志 監修・編集)		p1-8	2000
菅 守隆	過敏性肺炎	呼吸器疾患最新の治療 2001-2003 工藤翔二, 中田絃一郎, 貫和敏博 編, 南江堂		306-308	2001
菅 守隆	間質性肺炎	老年呼吸器病学 福地義之助 編, 永井書店		434-445	2001
海老名雅仁, 清水川稔, 貫和敏博	線維化肺形成における angiogenesis: その病態における意義	分子呼吸器病	5	13-19	2001
海老名雅仁	間質性肺炎の病態と治療ー最近のトピックスー	呼吸	20	114-122	2001
海老名雅仁, 貫和敏博	急性肺傷害の発生における増殖因子の役割	呼吸と循環	49	341-345	2001
海老名雅仁	線維化肺とインターフェロン	分子呼吸器病	4	436-438	2000
鯉沼代造, 海老名雅仁, 貫和敏博	間質性肺炎	医学の歩み	197	313-317	2001
Koinuma D., Ebina M., Shimizukawa M., et al	Anti-fibrotic effect of adenoviral mediated decorin cDNA on bleomycin-induced pulmonary fibrosis of mouse	Am J Respir Crit Care Med	163	A710	2001
Miki A., Akiyama K., Watanabe M., Ebina M., et al	Intraperitoneal adenoviral mediated hepatocyte growth factor (HGF) gene transfer ameliorates bleomycin-induced lung injury more effectively than intratracheal injection	Am J Respir Crit Care Med	163	A712	2001
Ishimoto O., Narumi K., Kimura Y., Matsubara N., Asou N., Nakai Y., Ebina M., et al	High level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in pleural effusion: VEGF in tuberculosis and malignancy	Am J Respir Crit Care Med	163	A904	2001
Kanazawa H., Ebina M., Inooka 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
Ebina M., Martizez A., Birrer MJ., Linnoila RI.	In situ detection of unexpected patterns of mutant p53 gene expression in lung cancers	Oncogenes	20	2579-2586	2001
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	1999 年度びまん性肺疾患調査研究		104-107	
吉澤靖之	放射線肺炎	総合臨床	49	1153	2000
吉澤靖之, 大谷義夫, 海野剛, 澤田めぐみ, 稲瀬直彦, 三宅修司	過敏性肺炎の診断基準・病型分類・重症度	内科	85	1061-1065	2000
吉澤靖之, 澤田めぐみ	過敏性肺炎	日本医事新報	3982	33-36	2000
稲瀬直彦, 吉澤靖之	ステロイド薬	治療薬	5	36-40	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
吉澤靖之	膠原病性肺疾患における自己抗体測定	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		32-33	2000
澤田めぐみ, 吉澤靖之	肺線維癆とケモカイン	ケモカインと疾患 - その基礎と臨床 卯原順一編 医薬ジャーナル社		163-172	2000
吉澤靖之	疾患に応じた治療の概念. 外科でみる呼吸器感染症 - 治療と管理の実際 -	吉澤靖之編 「今月の治療第8巻臨時増刊号」総合医学社			2000
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
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
海老名雅仁, 清水川稔, 鳴海晃, 他	ブ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
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
阿部達也, 貫和敏博	特発性間質性肺炎の定義・概念	難病の最新情報		256	2000
阿部達也	特発性間質性肺炎	内科診断学		678-681	2000
清水川稔, 海老名雅仁	膠原病随伴性肺疾患	内科診断学		681-682	2000
鈴木拓児, 海老名雅仁	びまん性汎細気管支炎	内科診断学		687-688	2000
阿部成房, 佐藤 研	サルコイドーシス	内科診断学		673-675	2000
中村 晃, 海老名雅仁	過敏性肺臓炎	内科診断学		668-670	2000
星 幸子, 阿部達也	好酸球性肺炎	内科診断学		672-673	2000
秋山健一, 海老名雅仁, 臼井一裕, 三木 誠, 貫和敏博, 斎木茂樹, 河端美則	Nylon flock-associated interstitial lung disease - 日本における第一例 -	分子呼吸器病	5	87-91	2001
三木 誠	Genechip ~ DNA 半導体チップ革命!?	分子呼吸器病	5	1-2	2001
三木 誠	Genechip を用いたマウス bleomycin 肺傷害の多因子解析をどう考えるか?	分子呼吸器病	5	20-27	2001
海老名雅仁	線維化形成における angiogenesis: その病態における意義	分子呼吸器病	5	13-19	2001
海老名雅仁	間質性肺炎の病態と治療 - 最近のトピックス -	呼吸	20 (2)	114-122	2001
Nakamura A., Yuasa T., Ujike A., Ono M., Nukiwa T., Ravetch JV., Takai T.	Fcg Receptor IIB-deficient mice develop Good pasture's syndrome upon immuniation with type IV collagen: a novel murine model for autoimmune glomerular basement membrane disease	J Exp Med	191	899-905	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Suzuki T., Hashimoto S., Toyoda N., Nagai S., Yamasaki N., Dong HY., Sakai J., Yamashita T., Nukiwa T., Matsushim K.	Comprehensive gene expression profile of LPS-stimulated human monocytes by SAGE	Blood	96	2584-2591	2000
Kikuchi T., Abe T., Yaekashiwa M., Tominaga Y., Mitsuhashi H., Satoh K., Nakamura T., Nukiwa T.	Secretory leukoprotease inhibitor augments hepatocyte growth factor production in human lung fibroblasts	Am J Respir Cell Mol Biol	23	364-370	2000
Kitamura T., Uchida K., Tanaka N., Tsuchiya T., Watanabe J., Yamada Y., Hanaoka K., Jhon FS., Otto DS., Ian D., Inoue Y., Sakatani M., Kudho S., Azuma A., Nukiwa T., Tomita T., Katagiri M., Fujita A., Kurasima A., Kanegasaki S., Nakata K.	Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis	Am J Respir Crit Care Med	162	658-662	2000
秋山健一, 三木誠, 海老名雅仁, 貴和敏博	肺傷害・線維化の細胞分子病態と治療への展望	日本胸部臨床	60 (6)		2001 印刷中
A. Azuma, S. Takahashi, M. Nose, K. Araki, M. Araki, T. Takahashi, M. Hirose, H. Kawashima, M. Miyasaka, S. Kudoh.	Role of E-selectin in Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice	Thorax	55	147-152	2000
N. Keicho, M. Emi, K. Nakata, Y. Taguchi, A. Azuma, K. Tokunaga, N. Ohishi and S. Kudoh	Fine Localization of a Major Disease-Susceptibility Locus for Diffuse Panbronchial	Am J Hum Genet	66	501-507	2000
Takizawa, S. Abe, T. Ohtoshi, S. Kawasaki, K. Takami, M. Desaki, I. Sugawara, S. Hashimoto, A. Azuma, K. Nakahara, and S. Kudoh	Deasel exhaust particles (DEP) upregulate expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 in human bronchial epithelial cells	J Clin Immunol	120	356-362H	2000
T Kitamura, K Uchida, N Tanaka, T Tsuchiya, J Watanabe, Y Yamada, K Hanaoka, JF Seymour, OD Schoch, I Doyle, Y Inoue, M Sakatani, S Kudoh, A Azuma, T Nukiwa, T Tomita, M Katagiri, A Fujita, A Kurashima, S Kanegasaki, K Nakata	Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis	Am J Respir Crit Care Med	162	658-662	2000
Miyamoto, A. Azuma, H. Taniguchi, T. Takahashi, S. Kudoh	A Case of Interstitial Pncumonia Complicated by Sjogren's Syndrome, Hashimoto Disease, Rheumatoid Arthritis and Primary Biliary Cirrhosis	Jpn J Int Med	39	970-975H	2000
Y. Ebe, S. Ikushima, T. Yamaguchi, K. Kohno, A. Azuma, K. Sato, I. Ishige, Y. Usui, T. Takemura and Y. Eishi	Immune Response to Propionibacterium acnes Trigger Factor in Sarcoidosis	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease	17	256-265	2000
T. Koura, Y. Gon, S. Hashimoto, A. Azuma, S. Kudoh, Y. Fukuda, I. Sugawara, J. Yodoi, T. Horie	Expression of thioredoxin in granulomas of sarcoidosis: possible role in the development of T lymphocyte activation	Thorax	55	755-761	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
A Azuma, T Takahashi, S Kudoh, S Henmi, Y Fukuda	The Value and Limitation of Transbronchial Lung Biopsy for the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases	J Jpn Society for Bronchol (JJSB)	22	647-649	2000
Keicho N, M Emi, M Kajita, I Matsushita, K Nakata, A Azuma, N Ohishi, and S Kudoh	Overestimated frequency of a possible emphysema-susceptibility allele when microsoma epoxide hydrolase is genotyped by the conventional polymerase chain reaction-based method	J Hum Genet	46	96-98	2001
Arata Azuma, Naoto Keicho, Hiroshi Furukawa, Yabe Toshio, Shoji Kudoh	Prolonged Survival of Bare Lymphocyte Syndrome Type 1 Patient with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Erythromycin	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease			in press
A. Azuma, Y. J. Li, J. Usuki, A. Aoyama, T. Enomoto, S. Kudoh	Fourteen Membered-Ring Macrolides Inhibit The VCAM-1 mRNA Induction Preventing Neutrophil Induced Lung Injury and Fibrosis in Bleomycin Challenged Mice	Chest	120S	20-22	2001
J. Usuki, T. Enomoto, A. Azuma, H. Miyamoto, A. Aoyama, S. Kudoh	The Influence of Hyperglycemia to the Severity of Pulmonary Fibrosis	Chest	120S	71	2001 in press
Takuo Takahashi, Arata Azuma, Shinji Abe, *Kunitoshi Ohara and Shoji Kudoh	Significance of Lymphocytosis in Broncho-Alveolar Lavage in Ocular Sarcoidosis Suspects	Eur Respir J	18	1-7	2001
Arata Azuma	Novel Activity of Erythromycin Derivatives on Inflammatory Lung Diseases	Research Signpost 2001			in press

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 29 日 印刷

平成 13 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 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
