

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/日), 2日間
- ・ 1回2錠(400mg)を1日3回投与(1200mg/日), 2日間
- ・ 1回3錠(600mg)を1日3回投与(1800mg/日), 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, 胸部高分解能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分間定速歩行試験におけるSpO₂経時変化の薬剤投与前後の比較とする。(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, 高分解能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した。

研究結果と考察

本試験に適合する患者のスクリーニングを的確に行い, 111例のIPF患者(臨床診断)がエントリーされた(Pirfenidone 群 74名, placebo 群 37例)。

表1 主要評価項目ならびに副次的評価項目

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)を検討する

1) 主評価項目

- 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)の変化を用いた比較

表2 トレッドミル6分間歩行試験手順

- 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のいずれかの固定速度で実施する。
- 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	中田敏一郎
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病院	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

6ヶ月間の試験を経て急性増悪症例が5例発生したため、緊急開鍵会（緊急キーオープン）が施行された。Pirfenidone 群 0 名、placebo 群 5 例に急性増悪症例が偏って発症したことが確認されたため ($p < 0.001$) (表 4)、効果安全性評価委員会の答申を受けて、全症例の試験解析を 6ヶ月の時点で行うこととなった。

トレッドミルを用いた定速 6 分間歩行試験(主要評価項目)では、エントリー時のトレッドミル歩行試験の歩行完結例 (Pirfenidone 群 55 例、placebo 群 25 例)において、6ヶ月後の酸素飽和度低下面積が実薬群で有意に改善した ($p < 0.025$) (表 5)。し

表 4 6ヶ月治験期間における急性増悪症例の頻度比較

Difference of acute exacerbation ratio was statistically significant. Never patients showed acute exacerbation in group of pirfenidone, whereas 6 patients in placebo group exacerbated during study. Two of the six died of irreversible respiratory failure.

	Pirfenidone (n=72)	placebo (n=35)	p value
Acute Exacerbation	n (%)		
+	1 (1.4)	5 (14.3)	<0.0001
	71 (98.6)	30 (85.7)	

表 5 6分間歩行試験による酸素飽和度低下面積の比較

Oxygen de-saturation was the most sensitive parameter in response to Pirfenidone. Bottom of de-saturation tended to be improved in the group of Pirfenidone compared with deteriorated in Placebo group. Area of oxygen de-saturation was significantly improved group as compared with placebo control group in the restriction of completed 6 minutes walk (MW) groups. Nadir of spO_2 was tended to be improved in Pirfenidone group compared with Placebo group, but was not significant.

	Pirfenidone	placebo	p value
Nadir of SpO_2	Ave. (SD)		
Full Set Analysis	(n=66)	(n=31)	
before	84.95 (3.83)	86.97 (4.23)	0.9884
at 6 months	87.59 (4.38)	86.42 (3.85)	0.1863
restricted in Completed 6MW	(n=50)	(n=22)	
before	88.22 (3.20)	89.00 (2.85)	0.3084
at 6 months	88.78 (4.00)	87.09 (4.12)	0.1138
Area of de-saturation in 6 minutes walk exercise			
Full Set Analysis	(n=66)	(n=30)	
before	2.21 (0.33)	2.17 (0.32)	0.5353
at 6 months	-0.05 (0.29)	0.06 (0.30)	0.0867
restricted in Completed 6MW	(n=50)	(n=22)	
before	2.15 (0.29)	2.07 (0.32)	0.2958
at 6 months	-0.05 (0.31)	0.14 (0.28)	0.0117*

かし、酸素飽和度最低値 (nadir of SpO_2) はプラセボ群に比べて悪化しない傾向はあるものの、有意な差にはいたらず、測定条件によるばらつきが大きいものと推測された。一方、ATS の基準に従い、肺機能の変化を半定量 (改善, 不変, 悪化) で評価すると、全症例解析 (FAS) では VC, TLC が有意に、歩行完遂例では VC, TLC, SpO_2 に有意な改善が認められた。特にプラセボ群に比べて「悪化」する症例が減少した (表 6)。

また、画像解析結果から蜂窩肺の減少または消失を認めながったが、すりガラス陰影が減少する症例が認められ、Pirfenidone が完成した線維化を元の肺に戻す作用は有しないものの、「先行する炎症期」あるいは「早期の線維化期 (幼若な線維化)」に

表 6 肺機能比較解析

Improved and deteriorated ratios of VC and TLC were significantly different between placebo and Pirfenidone groups. Oxygen de-saturation was the most sensitive parameter in response to Pirfenidone in the set of completed six minutes walk exercise. In the full set analysis, oxygen de-saturation tended to improve in the group of Pirfenidone compared with Placebo group of deterioration. PaO₂ and DLco were no significantly different between the two groups.

	n (%)	Pirfenidone		placebo		p value	
		improved	stable	deteriorate	improved		stable
Full Set Analysis							
SpO_2 (n=66/33)	131 (19.7)	44 (66.2)	9 (13.6)	14 (12.1)	19 (57.6)	10 (30.3)	0.0394
PaO ₂ (n=67/34)	14 (20.9)	24 (35.8)	29 (43.3)	8 (23.5)	11 (32.4)	15 (44.1)	0.9473
VC (n=66/33)	9 (12.1)	5 (17.7)	7 (10.6)	2 (6.1)	22 (66.7)	9 (27.3)	0.0255*
TLC (n=63/31)	7 (11.1)	5 (79.4)	6 (9.5)	3 (9.7)	18 (58.1)	10 (32.3)	0.0555*
DLco (n=65/32)	10 (15.4)	3 (8.8)	17 (26.2)	4 (12.5)	16 (50.0)	12 (37.5)	0.2626
Groups of restricted in Completed 6MW							
SpO_2 (n=50/24)	10 (20.0)	32 (64.0)	9 (18.0)	0 (0.0)	15 (62.5)	9 (37.5)	0.0038*
PaO ₂ (n=50/25)	11 (22.0)	19 (38.0)	20 (40.0)	5 (20.0)	9 (36.0)	11 (44.0)	0.7446
VC (n=49/24)	3 (10.2)	8 (29.6)	8 (10.2)	1 (4.2)	15 (62.5)	8 (33.3)	0.0105*
TLC (n=47/23)	4 (8.5)	3 (8.0)	5 (10.6)	2 (8.7)	12 (52.2)	9 (39.1)	0.0271*
DLco (n=49/24)	5 (10.2)	3 (6.5)	12 (24.5)	1 (4.2)	14 (58.3)	9 (37.5)	0.1889

表 7 副作用発現頻度

Hyper-responsiveness for sunlight was the most serious side effect of Pirfenidone. But the most of them was reversible after does reduction protocol for the safety management of this clinical study. And all of them also stated in low to moderate degree during the study. Further, gastrointestinal symptoms were relatively frequent side effect, but most of which were low grade and tolerable symptoms. Others were not confined direct relation of Pirfenidone and the side effect.

Symptoms	Pirfenidone	Placebo
		n (%)
Photosensitivity	26 (35.6)	0 (0.0)
Discomfort of stomach	17 (25.3)	2 (3.0)
Anorexia	17 (25.3)	2 (3.0)
Nausea	13 (17.3)	2 (3.0)
Sleepiness	9 (12.3)	5 (13.9)
Fatigue	8 (11.0)	1 (2.3)
Abnormality of Laboratory Data		
r-GTP	16 (21.9)	2 (5.6)

対して抑制的に働いている可能性が示唆され、結果的に運動耐用能の悪化を抑制したものと考えられた。

しかし、FAS 解析では VC, TLC に改善が認められたが、歩行試験完遂例に比べて有意水準が低く、トレッドミル 6 分間歩行試験の評価法に改善の余地は有るものの、歩行試験非完遂例は Pirfenidone の効果が反映されにくい群である可能性が示唆された。すなわち歩行非完遂例は歩行試験当初より SpO₂ が著名に低下する例が多く、線維化病態のみならず、肺の血行動態と換気との不均衡を反映している可能性が充分考えられ、Pirfenidone が血流・換気不均衡の是正には効果が乏しいことを伺わせる。したがって今回の臨床試験エントリー時の歩行試験において、歩行が完遂できないような症例は、Pirfenidone の肺機能改善に関する有効性が期待しにくいと考えられた。

本剤の副作用については、米国における臨床試験と同様に、光線過敏症が 35.6%、胃部不快感 25.3%、食思不振 25.3%、嘔気 17.3% に認められたが、いずれも服薬の減量により治験続行が可能であった(表 7)。

なお、このデータは臨床試験 6 ヶ月時点の解析に基づく。

結 論

これらの結果より、1) Pirfenidone は急性増悪を有意に抑制した。2) 主要評価項目としたトレッドミル定速 6 分間歩行試験において、6 ヶ月後の酸素飽和度低下面積がプラセボ群と実薬群で有意差があった ($p < 0.025$)。3) 肺機能検査においても VC, TLC において悪化が抑制された。

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.
- 4) L P Nicod: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 354: 268-269, 1999,

間質性肺炎急性悪化時のステロイド療法の反応性について

近藤 恭子¹ 大谷 義夫¹ 角 勇樹¹ 海野 剛¹
稲瀬 直彦¹ 三宅 修司¹ 吉澤 靖之^{1*} 齋木 茂樹²

間質性肺炎における急性悪化時の治療はステロイドパルス療法が経験的に行われているが、有効例と無効例があり、その反応性についての相違点は明らかでない。過去5年間に当科を受診した原因不明の間質性肺炎で、急性悪化を来しステロイドパルス療法を施行した13例を対象とし、有効群・無効群における臨床的特徴を、病初期の画像所見を中心に retrospective に比較検討した。無効群では両側肺底部背側優位に蜂窩肺を認め、特発性肺線維症 (IPF) と考えられた。有効群では、肺底部の蜂窩肺が IPF に類似する症例でも、それ以外にびまん性に、一部は気道に沿って蜂窩肺やスリガラス影が認められ IPF とは異なる分布を示した。ステロイド有効群は IPF 以外の病態であると考えられ、病初期の画像所見から間質性肺炎急性悪化時におけるステロイド反応性を推測し得ると思われた。

The responsiveness to high-dose steroid therapy in acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias

Kyoko Kondoh¹, Yosio Ohtani¹, Yuki Sumi¹, Takeshi Umino¹
Naohiko Inase¹, Shuji Miyake¹, Sigeki Saiki², and Yasuyuki Yoshizawa¹

¹ The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University

² Department of Diagnostic Pathology, St. Lukes International Hospital, Tokyo Japan

Most patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are empirically treated with intravenous high-dose corticosteroid therapy, while the responsiveness to this therapy is variable and the differences of clinical features between the responders and the non-responders remained unknown. We reviewed the medical charts of 13 patients with acute exacerbation of IIPs who were treated with intravenous high-dose corticosteroid in the last 5 years. We compared the clinical features including age, smoking habits, laboratory data, and radiological findings in the beginning of acute exacerbation between the responders and the non-responders, retrospectively. Three patients (non-responders) had died of respiratory failure against steroid therapy, while the remaining ten patients (responders) had improved after administration of high dose corticosteroids. Age, smoking habits, and laboratory findings were not significantly different between the two groups. In non-responders, honeycombing was recognized symmetrically in the peripheral and bilateral lower lung zones on HRCT, which was consistent with the findings of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In contrast, ground-glass opacities and honeycombing were recognized in the diffuse lung zones and peribronchovascular distribution in responders. These findings on HRCT were different from those of IPF. In conclusion, the responders were likely to have IIPs other than IPF, and HRCT findings in the beginning of acute exacerbation seem to be predictable of the responsiveness to corticosteroid therapy.

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) は、緩徐進行性に肺の線維化が起こり、病変の拡がりとともに進行性の呼吸不全を来す原因不明の疾患であるが、その経過中に急性悪化を来す症例が存在する。これらは特に治療抵抗性であり、第一選択薬であるステロイドパルス療法を施行しても、その致命率は非常に高いとされる¹⁾。原因不明の間質性肺炎と診断されている症例の中には、金属粉塵を初めとする無機粉塵吸入によるじん肺を呈さない無機物吸入肺、肺病変先行型の膠原病肺、慢性過敏性肺炎が含まれていると考えられ、IPFの発生と金属粉塵などとの関連が指摘されており、また潜在性発症の慢性過敏性肺炎は診断が困難で IPF と誤診されることも少なくない²⁾。IPF と膠原病の肺病変先行型や慢性過敏性肺炎ではステロイド反応性に差がある可能性がある。

また、原因不明の間質性肺炎急性悪化例において、そのステロイド反応性を病初期に推測することは、予後の予測および近年有効性が期待されている Cyclosporin A (CyA) の導入など免疫抑制剤の使用³⁻⁵⁾を早期に検討する上で重要と考えられる。そこで、当初原因不明であった間質性肺炎急性悪化例におけるステロイド反応性について、有効群・無効群での臨床的特徴を、病初期の画像所見を中心に比較検討した。

対象と方法

過去5年間に当科を受診した原因不明の間質性肺炎症例で、急性悪化を来したステロイドパルス療法を施行した13例について、ステロイド反応性を有効群・無効群に分類し、画像所見を中心にretrospectiveに比較検討した。ステロイドパルス療法はmethylprednisolone (mPSL) 500～1000mg/日×3日間にて行った。ステロイド治療効果の判定は、ideopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatmentのinternational consensus statement¹²⁾を参考にし、有

効群・無効群を定義した。

結 果

3例(無効群)が治療効果を認めずに死亡し、10例(有効群)は臨床症状・検査所見・画像所見上改善を認めた。両群間で性別、喫煙率、年齢、前治療の有無、急性悪化症状出現時からステロイドパルス療法までの期間に差は認められなかった。なお、前治療については有効群では1例でPSL10mg/日、1例はS-7701(ピルフェニドン)、無効群ではPSL17.5mg/日を内服中であった。検査所見では白血球数、CRP値、急性悪化時のPaO₂/FiO₂で差は認められなかった(Table 1)。

Table1 症例の背景と入院時検査所見

	有効群	無効群
症例数(男:女)	10(5:5)	3(1:2)
喫煙率(Current:Ex:Never)	50.0%(1:4:5)	66.7%(0:2:1)
年齢(歳)	69.7±6.2	71.0±9.9
前治療(有:無)	2:8	1:2
急性悪化から治療までの期間(日)	13.3±15.2	8.0±4.7
WBC(/ μ l)	8480.0±2907.4	12333.3±3280.8
CRP(mg/dl)	8.2±6.3	8.7±3.3
PaO ₂ /FiO ₂	217.1±96.1	270.7±73.1

HRCT所見では陰影の性状(浸潤影,小結節影,スリガラス影,蜂窩肺,不規則線状影,牽引性気管支細気管支拡張および陰影の分布(外側優位,気管支血管束周囲性)の各項目について比較検討を行った(Table 2)。浸潤影は有効群のみに認められ、スリガラス影は両群全例で認められた。また有効群では蜂窩肺を伴わない症例が4例含まれていた。陰影の分布では、無効群では全例外側優位であるのに対し、有効群気管支血管束に沿う分布が認め

Table2 HRCT所見

	有効群 n=10	無効群 n=3
陰影の性状		
浸潤影(Consolidation)	7/10	0/3
小結節影	1/10	0/3
スリガラス影	10/10	3/3
蜂窩肺	6/10	3/3
不規則線状影	10/10	3/3
牽引性気管支細気管支拡張	10/10	3/3
陰影の分布		
気管支血管束周囲性	7/10	0/3
外側優位	3/10	3/3

1. 東京医科歯科大学 呼吸器科
 2. 聖路加国際病院 病理診断科
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者

られた。更にスリガラス影と蜂窩肺の分布を検討したところ (Table 3), スリガラス影は無効群では全例びまん性分布であるのに対し, 有効群では下肺野優位の症例が 2 例, bronchovascular bundle に沿う分布を示す症例が 3 例認められた。蜂窩肺は無効群では肺底部・外側優位である (Figure 1) のに対し, 有効群では肺底部のみならず全肺野散在性, 一部は bronchovascular bundle に沿う分布を示した (Figure 2)。また無効群では左右差がないのに対し, 有効群では 2 例で左右差を認めた。

Table3 スリガラス影と蜂窩肺

	スリガラス影		蜂窩肺	
	有効群	無効群	有効群	無効群
	n=10	n=3	n=10	n=3
びまん性	8/10	3/3	4/6	0/3
上肺野優位	0/10	0/3	0/6	0/3
中肺野優位	0/10	0/3	0/6	0/3
下肺野優位	2/10	0/3	2/6	3/3
気管血管束周囲性	3/10	0/3	4/6	0/3
外側優位	0/10	0/3	0/6	3/3
左右差あり	2/10	2/3	2/6	0/3

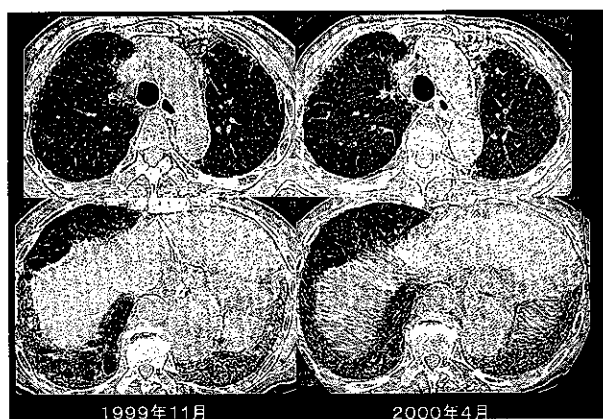


Figure 1 (無効群): 82 歳, 女性。生活歴, 既往歴に特記すべきことなし。1997 年より咳嗽出現, 某院にて間質性肺炎と診断。徐々に進行し, 1999 年より PSL 30mg/日, CyA 50mg/日の内服を開始, 以後外来にて PSL 漸減 (CyA は肝障害のため 2000 年 2 月に中止)。PSL 17.5mg/日内服中の 2000 年 4 月に咳嗽・呼吸困難の増悪を認め入院。経過観察中の HRCT では両側肺底部, 胸膜直下に蜂窩肺を認めた。急性悪化時には全肺野にスリガラス影が出現し, ステロイドパルス療法, CPA パルス療法を施行したが奏効せず, 永眠された。剖検では蜂窩肺と広範な硝子膜形成によるびまん性肺胞障害 (DAD) を認め, IPF の急性悪化と考えられた。

考案・結論

原因不明の間質性肺炎急性悪化例において, ステロイドパルス療法の有効群・無効群での臨床的特徴を比較検討した。臨床像, 検査所見では両群間に差はみられなかった。HRCT では, 無効群において両側肺底部・背側優位に蜂窩肺を認め, 特発性肺線維症 (IPF) と診断した¹³⁾。これに対し有効群では, 肺底部の蜂窩肺が IPF に類似する症例でも, それ以外にびまん性に, 一部は気道に沿って蜂窩肺やスリガラス影が認められ, IPF とは病変分布が異なっていた。従って原因不明の間質性肺炎急性悪化時におけるステロイド有効群は, 慢性過敏性肺炎や肺病変先行型膠原病等 IPF 以外の病態である可能性が考えられた。Akira 等は 17 例の IPF 急性増悪時の CT 像を検討し, 有効群では浸潤影は末梢性分布を示し, 無効群ではびまん性分布を示したと報告している¹⁴⁾。今回の我々の検討では, 病初期の蜂窩肺の分布およびスリガラス影の分布の違いからステロイド反応性を推測できると考えられ, それは「IPF」と「IPF 以外」という病態の違いである可能性があると思われる。病初期 HRCT の詳細な読影は, ステロイド反応性を推測し得ると同時に, IPF と他の間質性肺炎との鑑別において重要であると思われた。

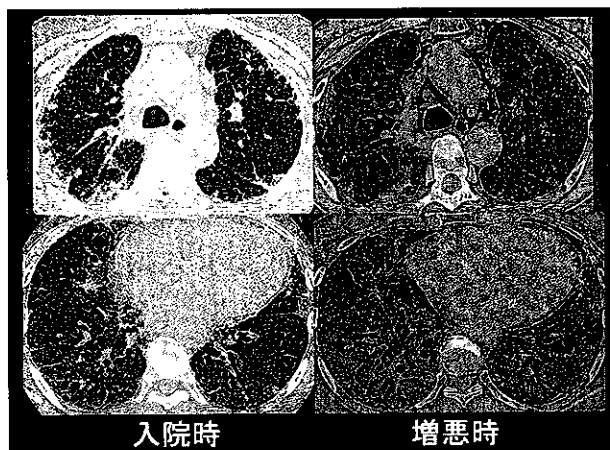


Figure 2 (有効例): 70 歳, 女性。1995 年より咳嗽・呼吸困難 (H-J II) が出現し, 原因不明の間質性肺炎と診断。2000 年より呼吸困難が増悪し (H-J III), 11 月入院。両側肺底部, 胸膜直下の蜂窩肺以外に, 上肺野や一部は気道に沿って浸潤影や蜂窩肺が認められた。入院後更に呼吸状態が悪化, 両側全肺野びまん性にスリガラス影が出現。ステロイドパルス療法施行後 PSL 30mg/日内服を開始。スリガラス影の消失と浸潤影の改善を認めた。本例は, 蜂窩肺の分布が全肺野散在性で, 一部は気道に沿うなど IPF とは異なる特徴を呈しており, IPF 以外の病態である可能性が考えられた。

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 35: 744-754, 1997
- 2) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本晋一: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. 日胸疾会誌 22: 1012-1019, 1984
- 3) 本間行彦, 小笠原英紀: 肺線維症の急性増悪の機序と治療. 呼吸と循環 34: 377-383, 1986
- 4) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosis alveolitis: clinical features and their influence on survival. Thorax 35: 171-180, 1980
- 5) Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M: Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Thorax 38: 349-355, 1983
- 6) 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 103: 1808-1812, 1993
- 7) Thomas J, Gray W: Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 345: 517-525, 2001
- 8) 吉澤靖之, 大谷義夫: 慢性過敏性肺炎の病態と診断. 最新内科学大系 プロGRESS 11 252-264, 1997
- 9) 宍戸道弘, 市木 拓, 戸田和史, 矢野 守, 大淵祐治: パルス療法及び免疫抑制剤で著効を示した Idiopathic pulmonary fibrosis の 1 例. 日胸疾会誌 30: 2139-2145, 1992
- 10) J A Moolman, P G Bardin, D J Rossouw, J R Joubert: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. Thorax 46: 592-595, 1991
- 11) 針谷正祥, 原 まさ子, 鎌谷直之, 柏崎禎夫: 多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対するシクロスポリン A 療法に関するアンケート調査. リウマチ 39: 819-828, 1999
- 12) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 161: 646-664, 2000
- 13) 伊藤春海: 画像診断からみた間質性肺炎: IPF とその周辺. 日胸 60: 514-523, 2001
- 14) Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayasi C, Nishioka M, Yamamoto S: CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. AJR 168: 79-83, 1997

間質性肺炎におけるシクロスポリン A の有効性

本間 栄¹ 川畑 雅照¹ 岸 一馬¹ 坪井 永保¹
成井 浩司¹ 中谷 龍王¹ 松下 央² 黒崎 敦子³
中田紘一郎^{1*}

【目的】間質性肺炎 (IP) の治療においてシクロスポリン A (CsA) の有効性を明らかにする。
【対象と方法】過去 4 年間にステロイド剤と CsA を併用投与 (投与期間: 5 日-54 カ月, 平均 11.3 カ月) した活動性 IP52 例 (男性 35 例, 女性 17 例, 平均年齢 62.4 才) を対象とし IP のパターン/基礎疾患と CsA の効果および予後との関連性を臨床病理学的に検討した。【結果と考察】CsA の投与理由はステロイド剤抵抗性が 35 例 (67%), IP の急性増悪が 17 例 (33%) であった。IP のパターンと基礎疾患は UIP/原因不明 (IPF) 18 例, Non-UIP/原因不明 (IIP) 10 例, UIP/膠原病 (CVD) 8 例, Non-UIP/CVD 16 例で, CsA 投与後の効果は UIP/IPF の 28%, Non-UIP/IIP の 70%, UIP/CVD の 62.5%, Non-UIP/CVD の 69% が改善あるいは安定し, 他は悪化した。尚, UIP/IPF の急性増悪 15 例中 4 例 (27%) に平均 7 カ月間の生存が認められた。肺組織の得られた 25 例中, 改善あるいは安定した 10 例の病理組織パターンは UIP2 例, NSIP グループ I 2 例, NSIP グループ II 4 例, NSIP グループ III 2 例で, 悪化した 15 例は UIP8 例, NSIP グループ II 1 例, NSIP グループ III 5 例, DAD 1 例で IP の組織パターンは予後を良く反映した。以上よりステロイド剤抵抗性および急性増悪を呈する IP に対し CsA 併用投与の有用性が示唆された。

Effectiveness of cyclosporin A treatment in patients with interstitial pneumonia

Sakae Homma¹, Masateru Kawabata¹, Kazuma Kishi¹, Eiyasu Tsuboi¹
Koiji Narui¹, Tatsuo Nakatani¹, Hiroshi Matsushita², Atsuko Kurosaki³
Koichiro Nakata¹

1. Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital,

2. Division of Pathology, Toranomon Hospital,

3. Division of Radiology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

To assess the effectiveness of cyclosporin A (CsA) treatment for interstitial pneumonia (IP), we conducted a review of fifty two patients (35 males and 17 females with a mean age of 62.4 yrs) with progressive IP during the period from 1997 through 2001. All patients were steroid resistant or acutely exacerbated cases. They received low dose of CsA (50-100mg/day) combined with corticosteroids. Before and after the CsA therapy, blood gas analysis and X-ray images were evaluated. Twenty five patients underwent video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) or autopsy for a histopathological evaluation.

Among the 52 patients with IP, the documented underlying systemic diseases were unknown etiology (IPF or IIP) in 28 and collagen vascular diseases (CVD) in 24. According to the classification for IP, the chest CT pattern and underlying systemic diseases of IP were classified as an usual interstitial pneumonia (UIP)/IPF in 18 cases, non-UIP/IIP in 10 cases, UIP/CVD in 8 cases and non-UIP/CVD in 16 cases. The responses to the treatment were improved or unchanged in 28% of cases with UIP/IPF, 70% of cases with non-UIP/IIP, 62.5% of cases with UIP/CVD and 69% of cases with non-UIP/CVD, deteriorated in 72% of cases with UIP/IPF, 30% of cases with non-UIP/IIP, 37.5% of cases with UIP/CVD and 31% of cases with non-UIP/CVD. Four out of fifteen (27%) patients with acute exacerbation of UIP/IPF have been alive for two to twelve months (mean: 7 months) until now. Among the 25 patients with IP, the histopathological pattern of IP were classified as an usual interstitial pneumonia (UIP) pattern in 10 cases, a nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern in 14 cases (group I: 2, group II: 5, group III: 7) and a diffuse alveolar damage (DAD) pattern in 1 case. The responses to the treatment were improved or unchanged in all cases with NSIP group I, in 80% of cases with NSIP group II, in 29% of cases with NSIP group III and in 20% of cases with UIP, and deteriorated in a case with DAD, in 80% of cases with UIP, in 71% of cases with NSIP group III and in 20% of cases with NSIP group II.

It is emphasized that CsA combined with corticosteroids may be effective for the treatment of steroid resistant or acute exacerbation cases with IP. Further studies are required to determine the long term outcome of the treatment.

はじめに

最近、ステロイド剤や他の免疫抑制剤に抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) に合併した間質性肺炎 (IP) に対しシクロスポリン A (CsA) の有効性が報告されている^{1,2)}。CsA は主に helper T cell に作用し、IL-2 産生の抑制やそのレセプター表現の減少を生ずる³⁾。著者らも急激に呼吸不全に陥った膠原病に合併した IP の急性増悪症例 8 例に遭遇し、何れの症例もステロイド剤に抵抗性で 4 例で CsA の併用が著効を奏した。

そこで今回は原因不明および膠原病に合併した IP の治療において CsA の有効性を明らかにすることを目的とし検討した。

対象と方法

対象は 1997 年から 2001 年までの 4 年間にステロイド剤と CsA を併用投与した IP52 例 (男性 35 例, 女性 17 例, 平均年齢 62.4 才) で方法は IP のパターン/基礎疾患と治療反応性, 予後との関連性を臨床病理学的に検討した。統計学的分析方法は統計ソフト Stat View 5.0 を用い二群間の比較には χ^2 独立性の検定, フイッシャーの直接確率計算法あるいはマン・ホイットニ検定を用い危険率 5% 以下を有意とした。

結 果

(1) CsA の投与理由, 投与期間, 投与量, 副作用。

CsA の投与理由は 1) ステロイド剤無効あるいは減量困難が 35/52 例 (67%) 2) IP の急性増悪が 17/52 例 (33%) で, CsA 投与期間は 5 日 ~ 54 カ月で平均 11.3 カ月であった。CsA 投与量は 50 ~ 150mg/日でトラフ値は 100 ~ 150ng/ml に維持した。副作用は 3/52 例 (5.8%) に認められその内訳は肝機能障害 (4 カ月後), 腎機能障害 (8 日後), 血小板減少 (5 日後) がそれぞれ一例ずつであった。

- 1. 虎の門病院呼吸器科
- 2. 同 病理部
- 3. 同 放射線診断科
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者

(2) IP52 例の HRCT パターンと基礎疾患, 性別 (図 1)。

両側肺底部を中心に径 2mm 大以上の蜂窩肺形成が明らかであるものを UIP パターン, それ以外を Non-UIP パターン, 原因不明の症例を IPF, IIP, 膠原病およびその類縁疾患を CVD とすると, UIP/IPF が 18 例 (男性: 18 例, 女性: 0 例, 定型例: 11 例, 気腫性変化が目立つ非定型例: 7 例), Non-UIP/IIP が 10 例 (男性: 5 例, 女性: 5 例), UIP/CVD が 8 例 (男性: 4 例, 女性: 4 例) で CVD の内訳は慢性関節リウマチ (RA): 3 例, 顕微鏡的多発血管炎 (MPA): 3 例, 強皮症 (PSS) /RA: 1 例, シェーグレン症候群 (SjS): 1 例, Non-UIP/CVD が 16 例 (男性: 8 例, 女性: 8 例) で CVD の内訳は皮膚筋炎 (DM): 7 例, SjS: 3 例, 混合性結合組織病 (MCTD): 2 例, RA: 1 例, 多発性筋炎 (PM): 1 例, RA/PM: 1 例, PM/RA/SjS: 1 例であった。

- UIP/IPF: 18例 (男: 18、女: 0)
(定型例: 11、非定型例: 7)
- Non-UIP/IIP: 10例 (男: 5、女: 5)
- UIP/CVD: 8例 (男: 4、女: 4)
- Non-UIP/CVD: 16例 (男: 8、女: 8)

UIPパターン: 両側肺底部を中心に径2mm大以上の蜂窩肺形成が明らかである。

CVD: 膠原病およびその類縁疾患

図 1 間質性肺炎 52 例の HRCT パターンと基礎疾患, 性別。

(3) CsA の効果 (図 2)。

CsA の効果は胸部 HRCT 所見および同一条件下で PaO₂ 10torr 以上の変化の比較で判定し, 両者共に改善した場合を改善, 両者共に悪化した場合を悪化, それ以外を安定とした。その結果, 改善は 15/52 例 (29%) で効果発現までの期間は 5 日 ~ 48 日で平均 15.9 日であった。安定は 13/52 例 (25%), 悪化は 24/52 例 (46%) であった。

(4) HRCT パターン/基礎疾患と CsA の効果 (図 3)。

UIP/IPF は 5/18 例 (28%) が改善あるいは安定し 13/18 例 (72%) が悪化した。Non-UIP/IIP, UIP/CVD, Non-UIP/CVD では 62.5% から 70% が改善あるいは安定し, 30% から 37.5% が悪化した。

- 改善：15例（29%）
効果発現までの期間：15.9±11.9日（5日～48日）
- 安定：13例（25%）
- 悪化：24例（46%）

効果判定基準：1) 胸部HRCT所見、 2) 同一条件下でPaO₂ 10torr以上の変化

- a) 改善： 1) 2) 共に改善
- b) 安定： a),c) 以外
- c) 悪化： 1) 2) 共に悪化

図2 間質性肺炎52例におけるCsAの効果。

CTパターン	改善	安定	悪化
UIP/IPF (n=18例)	4例 (22%) (定型：2、非定型：2)	1例 (6%) (非定型：2)	13例 (72%) (定型：9、非定型：4)
Non-UIP/IIP (n=10例)	2例 (20%)	5例 (50%)	3例 (30%)
UIP/CVD (n=8例)	2例 (25%)	3例 (37.5%)	3例 (37.5%)
Non-UIP/CVD (n=16例)	7例 (44%)	4例 (25%)	5例 (31%)

図3 間質性肺炎のHRCTパターン/基礎疾患とCsAの効果。

UIP/IPFは他の3群に比し有意に悪化例が多いことが示された。

(5) CsA投与後の生存率。

生存率の比較でもUIP/IPFのCsA投与後平均生存期間は約6カ月で他の3群（Non-UIP/IIP, UIP/CVD, Non-UIP/CVD）に比し有意に予後不良であった（図4）。尚、UIP/IPFの定型例と非定型例の比較では生存率に有意差はなかった（図5）。

(6) UIP/IPFの急性増悪症例におけるCsA投与群と非投与群の予後の比較（図6）。

過去の報告によるとCsA非投与群では急性増悪後平均1.0から4.2カ月間で97.1%以上が死亡し、投与群では平均2.3から5.4カ月間で43%から75%が死亡した。今回の検討でも急性増悪後平均3.9カ月間で73%が死亡したが27%に平均7カ月間の生存例を認めた。

(7) 間質性肺炎の組織パターンとCsAの効果との関連性（図7）。

剖検あるいは胸腔鏡下肺生検で得られた25例の組織パターンとCsAの効果との関連性を比較した結果、改善あるいは安定例はNSIPグループIおよびグループIIが多く悪化例はUIPの80%、

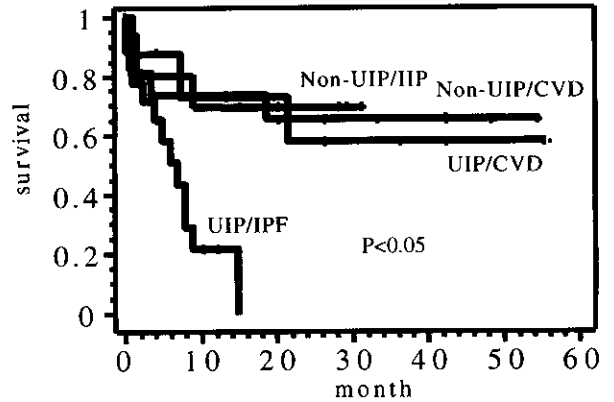


図4 各種間質性肺炎におけるCsA投与後の生存率。

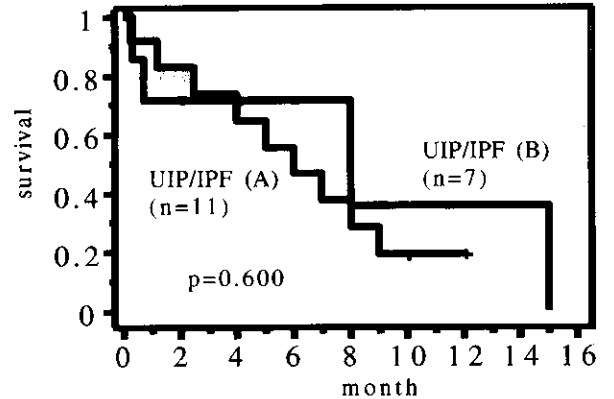


図5 UIP/IPFの定型例(A)と非定型例(B)におけるCsA投与後の生存率。

報告者	生存 (AE後の期間)	死亡 (AE後の期間)
投与群		
本検討 (n=15例)	4例 (27%) 7.0±4.8mo (2~12 mo)	11例 (73%) 3.9±4.8mo (0.25~15 mo)
澤田ら (n=7例)	4例 (57%) 25.5±22.7mo (2~52 mo)	3例 (43%) 5.4±8.0mo (1.0~29 mo)
稲瀬ら (n=20例) 全国調査	4例 (20%)	15例 (75%) 2.3±1.6mo (0.23~6.5 mo)
非投与群		
吉村ら (n=35例)	1例 (2.9%)	34例 (97.1%) 1.0mo (0.1~4 mo)
澤田ら (n=6例)	0例 (0%)	6例 (100%) 4.2±5.5mo (0.5~15 mo)

図6 UIP/IPFの急性増悪(AE)症例におけるCsA投与群と非投与群の予後。

組織パターン	改善	安定	悪化
UIP (n=10例)	2例 (20%)	0例 (0%)	8例 (80%)
NSIP (n=14例)			
Group I (n=2)	1例 (50%)	1例 (50%)	0例 (0%)
Group II (n=5)	1例 (20%)	3例 (60%)	1例 (20%)
Group III (n=7)	0例 (0%)	2例 (29%)	5例 (71%)
DAD (n=1例)	0例 (0%)	0例 (0%)	1例 (100%)

(Autopsy:11,VATS:13,Autopsy+VATS:1)

図7 間質性肺炎の組織パターンとCsAの効果。

NSIP グループ III の 71%, DAD の 100% と組織パターンは予後を良く反映していた。

考 案

ステロイド剤抵抗性の PM/DM に合併した IP に対する CsA の有用性は自験例を含め確認されている。最近, UIP/IPF 症例でもステロイド剤と CsA の併用投与により生存期間の延長あるいはステロイド剤の減量が可能になったことが報告されている^{4,8)}。今回の検討でも UIP/IPF の 28%, Non-UIP/IIP, UIP/CVD, Non-UIP/CVD の 62.5-70% が CsA 併用投与後改善あるいは安定した。UIP/IPF は他の 3 群に比し有意に予後不良であったが UIP 以外の IIP は CVD と同様の生存率を示した。UIP/IPF の急性増悪症例については澤田ら⁹⁾ が, CsA 非投与群では 6 例全例が死亡したのに対し投与群では 7 例中 4 例 (57%) に平均 25.5 カ月の生存を報告した。稲瀬ら¹⁰⁾ も全国調査の結果, 投与群の 20 例中 4 例 (20%) の生存を報告している。吉村ら¹¹⁾ の当院における非投与群 35 例の検討でも 34 例 (97.1%) が平均 1.0 カ月で死亡した。今回の検討では投与群 15 例中 4 例 (27%) に平均 7.0 カ月の生存を認めた。又, 病理組織パターンは予後を良く反映したので典型的 UIP 以外の IP では治療方針の決定に際しできるだけ組織学的検討をすることが重要であることが示唆された。

尚, CsA の効果発現までの期間は他の免疫抑制剤に比し短く平均 15.9 日で, 副作用は 3/52 例 (5.8%) に認められたがいずれも中止後改善しておりトランプ値を 100 ~ 150ng/ml に維持すれば安全であると考えられた。

以上よりステロイド剤抵抗性および急性増悪を呈する IP に対し CsA 併用投与の有用性が示唆された。今後, 更に症例を集積し検討を要する。

結 論

CsA を併用投与した活動性 IP52 例においてその効果および予後を臨床病理学的に検討した。

1. CsA の投与理由はステロイド剤抵抗性が 35 例 (67%), IP の急性増悪が 17 例 (33%) であった。
2. IP の HRCT パターン/基礎疾患と CsA の効果は, UIP/IPF の 28%, Non-UIP/IIP の 70%, UIP/CVD

の 62.5%, Non-UIP/CVD の 69% が改善あるいは安定し, UIP/IPF の 72%, Non-UIP/IIP の 30%, UIP/CVD の 37.5%, Non-UIP/CVD の 31% が悪化した。UIP/IPF は他の 3 群に比し有意に予後不良であった。

3. UIP/IPF の急性増悪症例の 27% に CsA 投与後平均 7 カ月間の生存が認められた。
4. 間質性肺炎の組織パターンと CsA の効果との関連性では 25 例中, 改善あるいは安定した 10 例は NSIP グループ I, NSIP グループ II, 悪化した 15 例は UIP, NSIP グループ III, DAD が多く病理組織パターンは予後を良く反映した。

参考文献

- 1) 安藤聡一郎, 小林茂人, 山中健次郎, 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.
- 2) Gruhn WB, Diaz-Buxo JA: Cyclosporin treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. J Rheumatol 1987; 14: 1045-1047.
- 3) Bunjes D, Hardt C, Rollinghoff M: Cyclosporin A mediates immunosuppression on primary cytotoxic T cell responses by impairing the release of interleukin 1 and interleukin 2. Eur J Immunol 1981; 11: 657-661.
- 4) 大谷義夫, 澤田めぐみ, 海野 剛, 稲瀬直彦, 三宅修司, 吉澤靖之, 田口善夫, 井上哲郎: 間質性肺炎における CyclosporinA の治療効果の検討. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班, 1999 年度研究報告書, 2000; 100-103.
- 5) Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, De Giacomo T, Pompeo E, Bachetoni A, Ricci C: Efficacy of cyclosporin to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 909-914.
- 6) 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.

- 7) Alton EFW, Johnson M, Turner-Warwick M: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989; 83: 277-279.
- 8) Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46: 592-595.
- 9) 澤山めぐみ, 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 CyclosporinA, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班, 1999 年度研究報告書, 2000; 104-107.
- 10) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角 勇樹, 海野 剛, 澤山めぐみ, 三宅修司, 吉澤靖之: 特発性間質性肺炎急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班, 2000 年度研究報告書, 2001; 230-232.
- 11) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田絃一郎, 岡野 弘, 谷本普一: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. *日胸疾会誌* 1984; 22: 1012-1020.

びまん性肺疾患における治療法としての生体肺移植ならびに 本邦における肺移植施行例の検討

清水 信義* 青江 基 伊達 洋至

脳死提供者の少ない我が国の現状では、当面生体部分肺移植と脳死肺移植は並行して進めるべき救命手段と考える。びまん性肺疾患患者に対しての生体部分肺移植症例を経験し、その有用性について検討した。また、本邦で施行された脳死ドナーからの移植を含む全肺移植症例についても検討した。

Clinical Evaluation of Living-related and Brain-death-donor Lung Transplantation as a Therapeutic Option for Diffuse Pulmonary Diseases.

Nobuyoshi Shimizu, Motoi Aoe, Hiroshi Date

Department of Surgery II, Medical School Okayama University, JAPAN

We examined the clinical usefulness of lung transplantation for diffuse pulmonary diseases through our recent experience. We can conclude that living-related lung transplantation should be promoted as well as lung transplantation from brain-dead people to rescue the patients suffering from diffuse pulmonary diseases.

はじめに

生体部分肺移植の歴史

生体部分肺移植は、当初ドナー不足に対する対策として、VA Starnes が健常ドナー 2 人の右あるいは左下葉を移植する生体部分肺移植を積極的に行い、良好な成績を報告したのが始まりである¹⁾。具体的には、一人目のドナーから右下葉を、二人目のドナーから左下葉を摘出し、それぞれをレシピエントの右肺、左肺として移植する術式である。

南カリフォルニア大学に移った Starnes はその後、さらに適応疾患、症例数を増やし²⁾、99 例を 2000 年 9 月までに施行している。2001 年 1 月に行われた彼らの報告によれば、大人 70 例、小児 29 例の生体部分肺移植を施行し、その対象疾患は嚢胞性肺線維症が大半を占めている。また、肺移植における慢性拒絶反応の一種と考えられている bronchiolitis obliterans (BO) が、大人において 7.1%、小児においては 3.4% にしか発生しておらず、BO 発生率が低い原因として、虚血時間の短縮が示唆されている³⁾。予後に関しては、大人症例の 3 年生存率は 60% と、脳死者からの肺移植とほぼ同等であると報告している。一方、小児症例の 5 年生存率は 75% であると報告しているが、小児症例の予後が良好な理由は特定されていない。また、現在までに提供者に死亡例は報告されていない^{4,5)}。

生体部分肺移植の特徴

生体部分肺移植の利点は、①比較的待機手術として行いうること、②肺の虚血時間が短いこと、③近親者からの臓器提供は拒絶反応が少ない可能性があること、④脳死ドナーにしばしば見られるような誤嚥・感染・人工呼吸器による肺損傷がないこと、などがあげられる。一方、生体部分肺移植の最大の欠点は健常ドナー 2 人の肺葉切除が必要であることである。この点に関して特に肺は肝臓と違って再生しないためドナーの肺機能は一般的に 17-18% 低下すると報告されているが、この程度の呼吸機能低下は日常生活を行う上で大きな障害とはならないと考えられている。しかし、ドナー

には、気管支瘻、出血、気管支狭窄、心膜炎などの合併症が報告されており^{4,5)}、健常なドナー患者にこのようなリスクを負担させることは、たとえドナーの自発的な臓器提供申し出が基本となる生体肺移植といえども、十分なインフォームド・コンセントを行うとともに慎重な適応決定が望まれる。

生体部分肺移植の適応

適応疾患については、脳死肺移植となら変わる点はない。しかし、生体部分肺移植を受けたレシピエントは移植直後からそのガス交換を完全に移植肺に頼ることになるため、レシピエントに十分なガス交換能を提供するだけのドナー肺を移植する必要がある。このため、レシピエントの年齢、身長、性別より予想される予測肺活量に対してどの程度の肺容量がドナーより提供されれば充分かは、生体肺移植の手術適応を決定する上で非常に重要である。しかしながら、現在生体部分肺移植の経験の最も多い南カリフォルニア大学においても、どの程度ドナーより肺容量がレシピエントに提供されれば充分かの一定の基準はない。岡山大学第二外科では移植された肺の予測肺活量の和は、レシピエントの予測肺活量の 45% 以上であることが必要であり、理想的には 50% 以上として、手術適応基準の一つとしてもちいている。

対象と方法

自験例

岡山大学では、1998 年 10 月から、2002 年 12 月までに、18 例の生体部分肺移植を施行した。年齢は、10 歳から 53 歳までで、5 例の小児例と、13 例の大人女性症例で、現在までのところ大人で男性症例は経験していない。原疾患の診断は、原発性肺高血圧症 9 例、閉塞性細気管支炎 2 例、特発性間質性肺炎 2 例、気管支拡張症 2 例、肺リンパ管筋腫症 2 例、嚢胞性肺線維症 1 例であった。術前状態としては、3 例が人工呼吸器管理下の状態で、のこり 15 例はいずれも Hugh-Jones 分類の IV 度以上の重度呼吸不全状態にあった。右片肺移植の原発性肺高血圧症の小児症例 1 例を除き、17 例においては、二親等以内の血縁者、もしくは配偶者のふ

岡山大学医学部第二外科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

たりのドナーより、右下葉、左下葉の提供を受け両側肺葉移植が行われた。また、すべての症例で術中人工心肺が使用された。移植後の拒絶反応のコントロールは、シクロスポリン、アザチオプリン、ステロイドの3剤、もしくはタクロリムス、ミコフェノール酸、ステロイドの3剤を使用している。現在までに、すべての症例の臓器提供者に術後重篤な合併症を認めておらず、全員日常生活に復帰している。また、移植患者も経過は良好で、全例において現在までに酸素吸入より離脱できしており、最近施行した2症例は一般病棟にて移植後のリハビリテーションのため入院中であるが、その他の症例はすでに退院しており、日常生活に支障のない程度まで回復している。

現在までの移植後遠隔成績としては、死亡症例はなく、慢性拒絶反応にて入院加療を必要とした症例が3例、4回。肺炎などの感染症にて入院加療を必要とした症例が5例、6回で、最も多い原因としてはサイトメガロウイルス感染であった。現在、慢性拒絶反応による呼吸機能の悪化のため在宅酸素療法となっている1症例をのぞいては退院された16例中15例が日常生活上酸素吸入の必要無く、自宅にて生活されている。

結 果

表1に平成14年12月9日までに本邦で施行された肺移植施行症例37例の概略をまとめた。

びまん性肺疾患である特発性間質性肺炎については、7例(脳死肺移植3例、生体肺移植4例)がこれまで施行され、4例生存(3例酸素フリーの日常生活、1例在宅酸素中)、3例の死亡(脳死肺移植1例、生体肺移植2例)という成績である。その他のびまん性の肺病変を有する疾患症例では、肺嚢胞症1例、肺リンパ脈管筋腫症6例、閉塞性細気管支炎3例、嚢胞性肺線維症1例、関節リウマチに起因すると考えられる間質性肺炎1例が現在までに施行されている。

現在まで、肺移植術後の在院死は1例(2.7%)で、全世界統計による肺移植手術の術死が約20%と言われている事からすれば、非常に満足行く成績と考えられる。しかし、移植後長期成績を左右する慢性拒絶反応のコントロール、感染症に対する対

策などについては問題も多く、現時点での移植後死亡症例6例(16.2%)は、世界登録での移植後成績(5年生存率48%)に収束してゆくものと思われる。この点においては、心臓、肝臓、腎臓移植に対して肺移植の移植後成績は不良で、今後の検討大きな検討課題といえる。

考案・結論

欧米では臓器移植は一般的な医療となり、それに伴い適応疾患も拡大され待機患者も増加しているが、その一方で提供者数は頭打ちで登録後待機中に死亡する患者が増加している。脳死肺移植は肝臓の7分の1、心臓の3分の1程度の頻度でしか実施されておらず、脳死者からの肺は提供を受けることが難しい臓器である。また実際に提供を受けても両肺移植の成績が良いことから一人の提供者から救命できる患者は限られているのが現状である。

南カルフォルニア大学の Starnes らのグループは、2000年4月までに100例の生体肺移植を実施しており、その術後生存率は成人では脳死肺移植と同程度、小児では5年生存率80%と良好なことを報告している。その理由として血縁者からの生体肺移植は拒絶反応が少ない可能性があること、移植肺の状態が良く、阻血時間が短いこと、小児レシピエントでは肺以外の臓器が良好なことが良い結果となっていることなどをあげている^{3,6)}。

現在、本邦で施行された生体肺移植症例の術後成績は、諸外国の報告と比べて遜色無く、また脳死者からの肺移植症例の予後と比較しても充分満足行くものと考えられる。

以上により、末期呼吸不全患者、特に内科的治療抵抗性で進行性のびまん性肺疾患患者で末期呼吸不全症例に対する生体肺移植は充分現実性のある治療方法のひとつであると結論出来ると思われる。また、脳死提供者の少ない我が国の現状では、当面生体肺移植と脳死肺移植は並行して進めるべき救命手段と考えられた。

表1 日本における肺移植施行例

日本の肺移植施行例 (2002年12月9日現在)

症例	実施日	年齢	性	疾患名	術式	実施施設	子後
1	1998. 10. 28	24	女性	気管支拡張症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
2	2000. 1. 12	30	男性	肺嚢胞症	両側生体部分肺移植	大阪大	生存
3	2000. 3. 29	38	女性	肺リンパ脈管筋腫症	脳死右片肺移植	東北大	死(2002.6.10)
4	2000. 3. 29	47	女性	特発性間質性肺炎	脳死左片肺移植	大阪大	生存
5	2000. 5. 10	29	女性	閉塞性細気管支炎	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
6	2000. 7. 9	41	女性	肺リンパ脈管筋腫症	脳死左片肺移植	東北大	生存
7	2000. 7. 25	29	女性	特発性間質性肺炎	両側生体部分肺移植	東北大	死(2002.1.23)
8	2000. 10. 18	23	女性	肺リンパ脈管筋腫症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
9	2001. 1. 5	19	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
10	2001. 1. 8	43	男性	特発性間質性肺炎	脳死右片肺移植	東北大	死(2002.2.3)
11	2001. 1. 21	35	女性	肺リンパ脈管筋腫症	脳死左片肺移植	大阪大	生存
12	2001. 2. 28	38	女性	特発性間質性肺炎	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
13	2001. 3. 19	30	男性	原発性肺高血圧症	脳死両肺移植	大阪大	生存
14	2001. 3. 27	13	男性	閉塞性細気管支炎	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
15	2001. 5. 14	10	男性	原発性肺高血圧症	右生体部分肺移植	岡山大	生存
16	2001. 7. 8	53	女性	特発性間質性肺炎	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
17	2001. 7. 23	27	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
18	2001. 7. 26	46	女性	肺リンパ脈管筋腫症	脳死右片肺移植	大阪大	死(2002.3.20)
19	2001. 7. 26	54	女性	特発性間質性肺炎	脳死左片肺移植	大阪大	生存
20	2001. 8. 13	52	女性	気管支拡張症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
21	2001. 11. 3	37	男性	原発性肺高血圧症	脳死両肺移植	東北大	生存
22	2001. 11. 19	8	男性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
23	2002. 1. 2	46	男性	間質性肺炎	脳死右片肺移植	岡山大	生存
24	2002. 2. 6	10	男性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	大阪大	生存
25	2002. 2. 18	13	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
26	2002. 2. 25	25	女性	嚢胞性肺線維症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
27	2002. 3. 25	31	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
28	2002. 4. 22	49	女性	気管支拡張症	両側生体部分肺移植	京都大	生存
29	2002. 5. 29	54	男性	特発性間質性肺炎	両側生体部分肺移植	大阪大	死(2002.6.21)
30	2002. 6. 17	13	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
31	2002. 7. 1	30	女性	肺リンパ脈管筋腫症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
32	2002. 8. 30	31	女性	原発性肺高血圧症	脳死両肺移植	京都大	生存
33	2002. 10. 28	25	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存
34	2002. 11. 11	23	女性	原発性肺高血圧症	脳死両肺移植	岡山大	死(2002.12.5)
35	2002. 11. 12	41	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	東北大	生存
36	2002. 11. 13	26	男性	閉塞性細気管支炎	脳死両肺移植	東北大	生存
37	2002. 12. 2	28	女性	原発性肺高血圧症	両側生体部分肺移植	岡山大	生存

参考文献

- 1) Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 108:403-10, 1994
- 2) Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, *et al.* Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. J Thoracic Cardiovasc Surg 114: 917-21, 1997
- 3) Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, *et al.* Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. Ann Thorac Surg 1999; 68: 2279-84, 1999
- 4) Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG, *et al.* Recipient and donor outcomes in living related and unrelated lobar transplantation. Transplant Proc 30: 2261-3, 1998
- 5) Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF, *et al.* Perioperative complications after living donor lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 120:909-15, 2000
- 6) Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA. Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Surg 57:1423-1428, 1994.

p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 阻害剤, FR167653 によるマウスブレオマイシン肺線維症の抑制

林 清二* 松岡 洋人 吉田 光宏 森 雅秀
合屋 将 木田 博 森下 裕 川瀬 一郎

ストレスキナーゼと称される p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) は様々な細胞外の刺激により活性化され、炎症性サイトカイン発現の重要な経路となり、アポトーシスにも関与していることが報告されている。今回、我々はマウスブレオマイシン肺線維症モデルにおける p38 MAPK の関与を検討した。ブレオマイシン気管内投与により、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 細胞内の p38 MAPK 及びその基質である activating transcription factor (ATF)-2 のリン酸化を認め、特異的な p38 MAPK 阻害剤である FR167653 の投与により、ATF-2 のリン酸化が抑制された。また、FR167653 投与により、肺線維症モデルにおける tumor necrosis factor (TNF)- α と connective tissue growth factor (CTGF) の発現、及び肺内細胞のアポトーシスを抑制した。さらに、FR167653 の 14 日目までの連日投与により、ブレオマイシン肺線維症 21 日目の肺内ハイドロキシプロリン量が減少し、無治療群に比し体重も増加した。今回の結果より、p38 MAPK がブレオマイシン肺線維症においてその形成を担う重要な因子であることが示された。

A p38 MAPK inhibitor, FR167653, ameliorates murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis.

Seiji Hayashi, Hiroto Matsuoka, Mitsuhiro Yoshida, Masahide Mori,
Sho Goya, Hiroshi Kida, Hiroshi Morishita, and Ichiro Kawase

Department of Molecular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

To elucidate the pathophysiology of pulmonary fibrosis, we investigate the involvement of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), which is one of major signal transduction pathways of proinflammatory cytokines, in a murine model of bleomycin-induced lung fibrosis. p38 MAPK and its substrate, activating transcription factor (ATF)-2, in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cells was phosphorylated by intratracheal exposure of bleomycin, and the phosphorylation of ATF-2 was inhibited by subcutaneous administration of a specific inhibitor of p38 MAPK, FR167653. FR167653 also inhibited augmented expression of tumor necrosis factor (TNF)- α , connective tissue growth factor (CTGF), and apoptosis of lung cells induced by bleomycin administration. Moreover, daily subcutaneous administration of FR167653 (from one day before to 14 days after bleomycin administration) ameliorated pulmonary fibrosis and pulmonary cachexia induced by bleomycin. These findings demonstrated that p38 MAPK is involved in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and its inhibitor, FR167653, may be a feasible therapeutic agent.

はじめに

肺の線維化において様々なサイトカインが関与していることが証明、示唆されている。主に、炎症性サイトカインとしてTNF- α ^{1,4)}とIL-1 β ⁵⁾は肺線維症の形成に主要な働きを担っていると考えられている。また、向線維化サイトカインとしては、TGF- β 、PDGF、CTGF、Activinなどが知られている。しかし、如何なる刺激や病態がこれらの様々なサイトカインの経時的、持続的な発現を誘導し、線維化形成に至っているのかはほとんどわかっていない。これは、ヒトの肺線維症は勿論のこと、動物の肺線維症モデルにおいても同様である。そこで、肺線維症における細胞内シグナルに注目することが上の命題に対する解答を導きうるのではないかと考える。

ストレスキナーゼと称されるp38 MAPKは様々な細胞外の刺激(浸透圧, 熱刺激, 紫外線, 放射線, 虚血再灌流, lipopolysaccharide, 炎症性サイトカイン, DNA damaging agents など)により活性化され, 上記の炎症性サイトカインの発現の重要な経路として知られ, アポトーシスにも関与している。また, TGF- β の細胞内シグナルとのクロストークの報告もなされている。現在まで, 肺線維症において細胞内シグナルの動態をみたものとしては, NF- κ Bについての報告があるのみと思われる。そこで, 肺線維症のモデルとして, マウスブレオマイシン肺線維症モデルを用い, その形成におけるp38 MAPKの関与について検討する。また, p38 MAPK阻害剤として, pyrazolotriazine化合物であるFR167653^{6,7)}を用い, それが肺線維症の治療薬となりうるかを検討する。

対象と方法

6週令のICRマウスにブレオマイシン0.8mg/kg body weight (BW)を気管内もしくは100mg/kg BWを静脈内投与し, 肺線維症モデルを作製する。治療群は気管内投与1日前 (Day -1) から最長14日後 (Day 14)まで, FR167653を50, 100, 150mg/kg

BWのいずれかの投与量で連日皮下注する。無治療群は0.5% methylcellulose (vehicle)を同様に連日皮下注する。FR167653は藤沢薬品(大阪)より供与され, 0.5% methylcelluloseに溶解し, 2%溶液として使用した。静注モデルを別として, マウスはsaline+vehicle群 (saline i.t. on Day 0, vehicle s.c. from Day -1 to the indicated Day), BLM+vehicle群 (BLM i.t. on Day 0, vehicle s.c. from Day -1 to the indicated Day), BLM+FR167653群 (BLM i.t. on Day 0, FR167653 s.c. from Day -1 to the indicated Day)の3群に分けた。

ウエスタンブロット法

ブレオマイシン (0.8 mg/kg BW) 気管内投与後, 1, 4, 7, 21日目にマウスに生理食塩水1mlで4回, 気管支肺胞洗浄 (BAL)を行い, 細胞を回収した。2 \times 10⁴ cells (p38 MAPK)及び6 \times 10⁴ cells (ATF-2)をサンプルとしてSDS-PAGEを行い, total p38 MAPK (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) phosphorylated p38 MAPK, total ATF-2, phosphorylated ATF-2 (New England Biolabs, Beverly, MA)に対する抗体でブロットした。ATF-2に関してはNIH Image Analysisを用いてバンドの定量を行い, phosphorylated ATF-2/total ATF-2を算出した。

ELISAによるTNF- α の定量

ブレオマイシン静注モデルを100mg/kg BW投与で作製した。コントロールとして生理食塩水投与群をおいた。また, 前処置として, FR167653 50 mg/kg BW, 100mg/kg BW, 150mg/kg BW, 及びvehicleをブレオマイシンもしくは生食の静注2時間前に皮下注 (s.c.)した。マウスはsaline+vehicle群 (saline i.v., vehicle s.c.), BLM+vehicle群 (BLM i.v. vehicle s.c.), BLM+FR167653 50 mg/kg, 100 mg/kg 150 mg/kg群 (BLM i.v., FR167653 50 mg/kg BW, 100 mg/kg BW, 150 mg/kg BW s.c.)の5群に分けた。ブレオマイシンもしくは生食の静注2時間後に採血を行い, TNF- α ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, MN)にて血清中TNF- α を測定した。

肺内ヒドロキシプロリン定量

ブレオマイシン気管内投与による肺線維症モデルにおいて, 投与後21日の肺組織中ヒドロキシ

プロリン量 (HOP) を無治療群と阻害剤投与群で比較した。全肺に 6N HCl を加え、105°C、16 時間で加水分解を行った。これに p-dimethylamino-benzaldehyde (Sigma, St. Louis, MO) を加え、562 nm の吸光度を測定した。FR167653 の効果は % reduction として以下の式で算出した。% reduction = (HOP of the BLM+vehicle group - HOP of the BLM+FR167653 group) / (HOP of the BLM+vehicle group - HOP of the saline+vehicle group)

組織学的検索

ブレオマイシン気管内投与による肺線維症モデルにおいて、投与後 21 日の肺組織をヘマトキシリン-エオジン染色で無治療群と阻害剤投与群で比較した。肺線維化の定量的指標として Ashcroft Score を用いた。40 視野を越える全肺野を 100 倍で観察し、それぞれを報告されたスケールで 0 (正常) から 8 (全視野の線維化) の点数でスコア化した。それぞれの点数を全肺野で平均した。

TUNEL 染色

ブレオマイシン気管内投与後 9 日の肺組織を Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling (TUNEL) 染色し、無治療群と阻害剤投与群で比較した。TUNEL 染色は In Situ Cell Death Detection (Roche, Mannheim, Germany) を用いて施行した。全肺野を 100 倍視野で観察、TUNEL-positive signal をカウント、全肺野で平均を求めた。

ノーザンブロット法

ブレオマイシン気管内投与後 4, 7, 14, 21 日の全肺組織から total RNA を Isogen (Nippon Gene, Tokyo, Japan) を用いて抽出した。20 µg の RNA を電気泳動し、nylon membrane (Hybond N+; Amersham, Buckinghamshire, UK) に transfer した。プローベは full length cDNA のマウス TNF-α とヒト TGF-β₁、及びマウス CTGF の RT-PCR の産物 (用いたプライマーは 5'-GCCAACC GCAAGATTGGAG-3' と 5'-TGTAATGGCAGGCACAGGTC-3') を用いた。NIH Image Analysis を用いてバンドの定量を行い、TNF-α/GAPDH と CTGF/GAPDH を算出した。

統計学的解析

数値は mean ± SE で示した。統計学的有意差検定は ANOVA 検定にて行い、p 値 0.05 未満を有意差とした。

結 果

ブレオマイシン気管内投与による気管支肺胞洗浄液 (BALF) 細胞における p38 MAPK と ATF-2 のリン酸化と FR167653 によるリン酸化抑制マウスブレオマイシン肺線維症モデルの BALF 細胞においてブレオマイシン (0.8 mg/kg BW) 気管内投与後 1 日から 21 日まで p38 MAPK の持続的なリン酸化をウエスタンブロット法にて確認した (Figure 1A)。また、4 日目において、ブレオマイシン投与による ATF-2 のリン酸化を認めた (Figure 1B, 1C)。これは FR167653 150 mg/kg BW (Day -1 ~ Day 3) の投与により抑制された (p = 0.014)。

ブレオマイシン投与で誘導された血清中 TNF-α 値の FR167653 による抑制

ブレオマイシン (100 mg/kg BW) 静脈内一回投与後 2 時間で、血清中に TNF-α を検出した (75.77 ± 11.13 pg/ml)。これはブレオマイシン投与 2 時間前の前処置としての FR167653 50 mg/kg BW, 100 mg/kg BW, 150 mg/kg BW により用量依存性に抑制された (Figure 2)。

ブレオマイシン肺線維症モデル 21 日目におけるハイドロキシプロリン量及び組織学的変化に対する FR167653 の効果

ブレオマイシン肺線維症モデル (0.8 mg/kg BW) において、21 日目の肺組織中ハイドロキシプロリン量を測定した。ブレオマイシン投与 (BLM+vehicle) により肺内ハイドロキシプロリン量は、生食投与群 (saline+vehicle) の約 100% の増加を認めた。FR167653 50 mg/kg BW, 100 mg/kg BW, 150 mg/kg BW の連日投与 (Day -1 ~ Day 14) により (BLM+FR167653) 肺内ハイドロキシプロリン量はそれぞれ 31.6%, 66.1%, 61.9% の減少をみた (それぞれ p = 0.017, p = 0.0005, p < 0.0001) (Figure 3)。また、同時期の肺の組織学的検索を行ったところ、BLM+vehicle 群では虚脱した肺胞領域を埋め

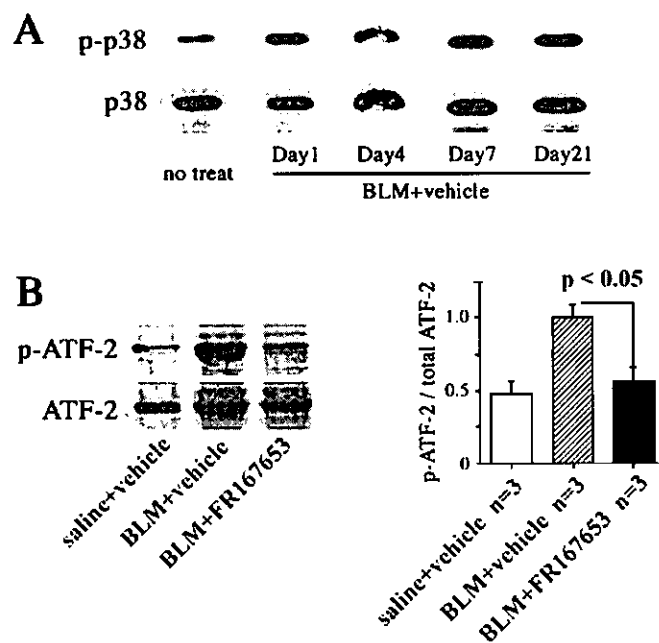


Figure 1. Phosphorylation of p38 MAPK and ATF-2 in BALF cells after intratracheal administration of bleomycin. **A:** Western blot analysis of p38 MAPK. The samples in each lane are the homogenates of BALF cells (2×10^4 cells) harvested from a non-treated mouse (no treat) and the mice of the BLM+vehicle group (BLM+vehicle Day 1, Day 4, and Day 21). The BLM+vehicle group consists of six-week-old ICR mice administered 0.8 U/kg BW of bleomycin intratracheally (i.t.) on Day 0 and subcutaneously (s.c.) with vehicle from Day -1 until sacrifice (the sample marked Day 21 was harvested from the mouse treated with vehicle from Day -1 to Day 14). The homogenates of the BALF cells were analyzed by SDS-PAGE and immunoblotted with an antibody against the phosphorylated form of p38 MAPK (upper panel: p-p38). Equal loading was checked using an antibody against total p38 MAPK (lower panel: p38). A representative of three independent experiments is shown. The position of these bands indicates an approximate molecular mass of 38 kDa. **B:** Western blot analysis of ATF-2. The samples in each lane are the homogenates of BALF cells (6×10^4 cells) harvested from the mice of the saline+vehicle group (saline+vehicle), the BLM+vehicle group on Day 4 (BLM+vehicle; bleomycin 0.8 U/kg BW i.t. on Day 0, vehicle s.c. on Day -1 ~ Day 3), and the BLM+FR167653 group on Day 4 (BLM+FR167653; bleomycin 0.8 U/kg BW i.t. on Day 0, FR167653 150 mg/kg BW s.c. on Day -1 ~ Day 3). The phosphorylation of ATF-2 was examined using an antibody against the phosphorylated form of ATF-2 (upper panel: p-ATF-2). The blots using an antibody against total ATF-2 indicate equal loading (lower panel: ATF-2). The position of these bands indicates an approximate molecular mass of 70 kDa. **C:** The amounts of phospho-ATF-2 were quantified by densitometric analysis. Bars denote the ratio of phospho-ATF-2 / total ATF-2 (means \pm SE) of each experimental group on Day 4 (open bar: the saline+vehicle group, hatched bar: the BLM+vehicle group, and closed bar: the BLM+FR167653 group).

尽くす線維化病変と牽引性気管支拡張を気管支周囲から胸膜直下に至るまで認めた (Figure 4B)。BLM+FR167653 群でも同様の組織学的変化は認めるものの、かなりその程度は減弱していた (Figure 4C)。saline+vehicle 群は全く変化を認めなかった (Figure 4A)。Ashcroft score による定量においても BLM+vehicle 群 (4.72 ± 0.26) と BLM+FR167653 150 mg/kg 群 (2.62 ± 0.22) との間に統計学的有意差 ($p = 0.0001$) を得た。

ブレオマイシン肺線維症モデル 9 日目の肺組織の TUNEL 染色

ブレオマイシン投与後 9 日目の肺組織の TUNEL 染色では、特に炎症細胞の浸潤のみられる部位や線維化巣において TUNEL-positive signal が多く認められた (Figure 5B)。これは FR167653 により、

有意差を持って減少した ($p = 0.026$) (Figure 5D)。

ブレオマイシン気管内投与による TNF- α 、TGF- β 、及び CTGF 発現量に対する FR167653 の効果

ブレオマイシン投与後 4, 7, 14, 21 日目に抽出した RNA でノーザンブロットを施行した (Figure 6A)。4 日目の TNF- α と 14 日目の CTGF の mRNA の発現を FR167653 150 mg/kg BW が抑制した (それぞれ $p = 0.0055$, $p = 0.0004$) (Figure 6B, 6C)。TGF- β は 7 日目に発現量のピークが認められたが、FR167653 はこれを抑制しなかった。

ブレオマイシン肺線維症モデルにおける pulmonary cachexia に対する FR167653 の効果

肺線維症治療薬としての FR167653 の投与によりブレオマイシン肺線維症に伴う体重増加不良を軽