

200500887A

厚生労働科学研究

特発性間質性肺炎の
画期的治療法に関する臨床研究

平成17年度研究報告書

平成18年3月

主任研究者 工藤翔二

厚生労働科学研究

特発性間質性肺炎の
画期的治療法に関する臨床研究

平成 17 年度研究報告書

厚生労働科学研究
特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究
平成 17 年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告—平成 17 年度研究— 1
主任研究者 工藤 翔二

研究報告

(班員、班協力者名)

共同臨床研究

特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する
前向き多施設共同治療研究—中間報告— 9
吉澤 靖之 他

早期特発性肺線維症に対する N- アセチルシステイン吸入療法に
関する前向き多施設共同治療研究 11
本間 栄 他

各 個 研 究

実 験 研 究

肺線維化における肺胞上皮細胞の関与と pirfenidone の作用機序についての検討 19
中山 聖子 他

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける IKK β 阻害剤 IMD-0354 の抗線維化効果の検討 23
西岡 安彦 他

アンジオテンシン受容体拮抗薬によるブレオマイシン誘導肺障害の抑制効果と
SP-A の変動と組織発現に関する検討 27
白鳥 正典 他

IIP以外の類縁疾患

環境中鳥関連抗原測定を試み 35
倉持 仁 他

外科的肺生検で UIP 類似病変 ("others") を呈した間質性肺炎症例の検討 39
河村 哲治 他

免疫抑制剤療法

ARDS におけるステロイド初期療法の検討：
パルス療法は必要か？ 早期のステロイドは本当に無効か？ 45
一門 和哉 他

特発性肺線維症の急性増悪症例に対する治療法の検討 51
武政 聡浩 他

間質性肺疾患に対するステロイド，間歇的シクロフォスファミド静注， シクロスポリン A 併用療法の経験	57	岡元 昌樹 他
シクロスポリン療法		
特発性肺線維症の急性増悪例に対する cyclosporin A 投与の有用性に関する臨床的検討	65	坂本 晋 他
ステロイド投与例におけるシクロスポリン血中濃度の検討	72	貝田 勇介 他
その他の治療法		
間質性肺炎の急性増悪早期の病態に対するエラスポールの治療効果	79	小山 正平 他
エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の好中球吸着効果	84	阿部 信二 他
当院における間質性肺炎急性増悪症例に対する PMX-DHP の使用経験	88	高田 俊範 他
肺線維症に対するトシル酸スプラタスト (IPD [®]) の効果	93	服部 登 他
特発性間質性肺炎の急性増悪における シベレスタットナトリウム使用成績および予後因子の検討	98	中村 万里 他
病 態・診 断		
肺癌化学療法の特発性肺線維症 (IPF) への影響	103	石井 妙 他
当科における IPF 長期生存症例の臨床的検討	106	中屋 孝清 他
特発性間質性肺炎合併肺癌の臨床的検討	111	高橋 宏行 他
喫煙関連間質性肺疾患は，可逆性病変か？—治療抵抗性であった 2 例での検討—	115	大谷 秀雄 他
肺癌合併特発性間質性肺炎の治療の現状	120	深水 玲子 他
特発性肺線維症 (IPF) における健康関連 quality of life (HRQL) の評価 — a cross-sectional and longitudinal study —	124	富岡 洋海 他
研究成果の刊行に関する一覧表	129	

厚生労働科学研究
特発性間質性肺炎の
画期的治療法に関する臨床研究班
住 所 録

厚生労働科学研究 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班

役 職	氏 名	所属施設名	郵便番号
主任研究者	工 藤 翔 二	日本医科大学第四内科	113-8603
分担研究者	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野	980-8575
〃	棟 方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器科	960-1295
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学呼吸器内科	329-0498
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学第四内科	113-8603
〃	中 田 紘 一 郎	東邦大学医学部呼吸器内科	143-8540
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学老年病総合臨床医学	113-8519
〃	滝 沢 始	東京大学医学部呼吸器内科	113-8655
〃	金 沢 実	埼玉医科大学呼吸器内科	350-0495
〃	鈴 木 榮 一	新潟大学総合診療部	951-8520
〃	井 上 義 一	国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター (臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部)	591-8555
〃	河 野 修 興	広島大学医学部第二内科	734-8551
〃	曾 根 三 郎	徳島大学医学部分子制御内科学	770-8503
〃	河 野 茂	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	852-8501
〃	菅 守 隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院呼吸器科	861-4193
研究協力者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学第三内科	060-8543
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	321-0293
〃	吉 村 邦 彦	虎の門病院呼吸器センター内科	105-8470
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第二内科	431-3192
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	489-8642
〃	田 口 善 夫	天理よろず相談所病院呼吸器内科	632-8552
〃	大 田 健	帝京大学医学部附属病院 内科	173-8606
〃	折 津 愈	日本赤十字社医療センター 第一呼吸器内科	150-8935
〃	片 上 信 之	神戸市立中央市民病院 呼吸器内科	650-0046
〃	望 月 吉 郎	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター (旧国立姫路病院 内科)	670-8520
〃	濱 田 泰 伸	愛媛大学医学部附属病院 第二内科	791-0295
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科	236-0051
〃	富 岡 洋 海	西神戸医療センター呼吸器科	651-2273
〃	竹 内 正 弘	北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門	108-8641
事務局	吾 妻 安 良 太	日本医科大学第四内科	113-8603

住 所 録 [平成17年度]

所 属 住 所	電話番号	FAX 番号	e-mail
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-3823-0822	kuntonjp@nms.ac.jp
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8534	022-717-8549	toshinkw@idac.tohoku.ac.jp
福島県福島市光が丘 1	024-548-2111	024-548-9366	munakata@fmy.ac.jp
栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586	sugiyuki@jichi.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5802-8134	a-azuma@nms.ac.jp
東京都大田区大森西 5-21-16	03-3762-4151	03-3762-1195	nakatak@med.toho-u.ac.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0617	yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5800-8826	03-5800-8826	TAKIZAWA-PHY@h.u-tokyo.ac.jp
埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷 38	049-276-1319	049-276-1278	mkanazaw@saitama-med.ac.jp
新潟県新潟市旭町通 1 番町 754 番地	025-227-0849	025-227-0775	eiichi@med.niigata-u.ac.jp
大阪府堺市長曾根町 1180	072-252-3021	072-251-1372	giichi@kch.hosp.go.jp
広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5196	082-255-7360	nokohno@hiroshima-u.ac.jp
徳島県徳島市蔵本町 3-18-15	088-633-7127	088-633-2134	ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp
長崎市坂本 1-7-1	095-849-7271	095-849-7285	s-kohno@net.nagasaki-u.ac.jp
熊本市近見 5-3-1	096-351-8000	096-326-3045	suga@gpo.kumamoto-u.ac.jp m-suga@skh.saiseikai.or.jp
北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111	011-613-1543	htaka@sapmed.ac.jp
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-5080	ishiiysk@dokkyomed.ac.jp
東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068	kuniyosh@toranomom.gr.jp
静岡県浜松市半田山 1 丁目 20-1	053-435-2263	053-435-2354	chidak11@hama-med.ac.jp
愛知県瀬戸市西追分町 160	0561-82-5101	0561-82-9139	tosei-lung@deluxe.ocn.ne.jp
奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-62-5576	ytaguchi@tenriyoroze-hp.or.jp
東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211	03-3964-5436	kenohta@med.teikyo-u.ac.jp
東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311	03-3409-1604	
兵庫県神戸市中央区港島中町 4-6	078-302-4321	078-302-7537	katakami@kcgh.gr.jp
兵庫県姫路市本町 68 番地	0792-25-3211	0792-23-8310	mochi@hmj-net.hosp.go.jp
愛媛県温泉郡重信町大字志津川	089-964-5111	089-960-5306	hhamada@m.ehime-u.ac.jp
横浜市金沢区富岡東 6-16-1	045-701-9581	045-786-4770	ogura@kanagawa-junko.jp
神戸市西区籠台 5 丁目 7 番地 1	078-997-2200	078-997-2220	hiromi-tomy@nmc-kobe.org
東京都港区白金 5-9-1	03-5791-6322	03-3444-2546	takeuchim@pharm.kitasato-u.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5685-3075	a-azuma@nms.ac.jp

総括研究報告

—平成17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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)事後評価資料

研究課題

特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究

課題番号

H15-難治-04

主任研究者

所属施設 日本医科大学

氏名 工藤翔二

分担研究者：氏名(所属施設)：

貫和 敏博(東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍)

棟方 充(福島県立医科大学呼吸器科)

杉山幸比古(自治医科大学呼吸器内科)

吾妻安良太(日本医科大学第四内科)

中田紘一郎(東邦大学医学部呼吸器内科)

吉澤 靖之(東京医科歯科大学呼吸器科)

滝沢 始(東京大学大学院医学系研究科分子医学)

金沢 実(埼玉医科大学呼吸器内科)

鈴木 菜一(新潟大学呼吸器内科)

井上 義一(国立療養所近畿中央病院内科)

河野 修興(広島大学第二内科)

曾根 三郎(徳島大学第三内科)

河野 茂(長崎大学第二内科)

菅 守隆(熊本済生会病院)

1. 研究目的

特発性間質性肺炎(IIPs)のうち最も予後不良な特発性肺線維症(IPF)に対する治療薬開発を目的とし、有効性が期待され、かつ現在実行可能な3薬剤(NAC, CYA, pirfenidone,)のIPFに対する有効性・安全性を多施設共同研究により評価することを目的とする。

特発性肺線維症の患者エントリー基準:Pirfenidone臨床試験を最優先課題とし、Nアセチルシステイン(NAC)吸入試験は重症度I, IIを、サ

イクロスポリンAとサイクロフォスファミド比較試験(CyA vs CPA)は重症度IIIを対象として推進する事とした。

2. 研究方法

1. 初年度からの班研究の経緯及び趣旨

①特発性間質性肺炎, ②画期的治療法開発, ③臨床研究の3点を満たす全国規模の臨床試験を企画・実行する。臨床研究の実施にあたっては、CRO(フルクルムファーマ株式会社)に委託し、web登録システム、情報管理システム、解析システムを構築した。昨年実施した全国アンケート調査結果に基づいて、「臨床試験実施要項」を作成し、続いて各施設でのIRB審査を受け、IPFに対する「NAC吸入療法」ならびに「CYA療法」臨床試験を開始した。Pirfenidone治療研究は患者登録を終了し有効性、安全性の経過観察中。

経過:3年間の経過の中から、最終年度はPirfenidone臨床試験のエントリーを終え、サイクロスポリンAとサイクロフォスファミド比較試験、ならびにNアセチルシステイン吸入療法の無治療群との比較試験を推進した。

II. 医師主導臨床研究に関わるインフラ整備

当該研究では、新薬の適応取得を前提とした「臨床試験」として実施することは資金的、人力的に困難であるため、試験に準ずる精度を有する臨床試験を目標に実施計画書を立案した。すなわち本年度はヘルシンキ宣言に基づいた治療試験要項を作成し、全国27専門施設におけるIRB審査を実施した。個人情報保護の立場に基づき、web登録システムを用いた情報管理体制を構築した。効果安全性評価委員会を外部に設置し、平行して有害事象の評価、参加施設に通達するシステムを構築した。適応外使用医薬品に関する賠償責任をカバーする保険は現在み

特発性肺線維症の臨床試験 2004-2005



あたらず、医師個人の加入する医師賠償責任保険をもつてこれに当たることとした。

3. 研究結果及び考察

臨床試験計画に示した N-acetylcystein (NAC) 吸入療法、pirfenidone 療法、cyclosporin A (CyA) 療法をそれぞれ軽症例、中等症例、進行例を対象に施行するため、特定疾患びまん性肺疾患調査研究班のメンバーを中心に全国 27 施設を参加施設とし、それぞれの施設に臨床試験遂行者である分担研究者または研究協力者を依頼した。外部に効果安全性評価委員会を設置し、臨床試験遂行中の安全性情報の随時評価し、被験者の安全性の確保を図ることとした。

一方、臨床試験医薬品は NAC、CyA を本研究班研究費で購入し、pirfenidone はメーカー主導の臨床治験として塩野義製薬より供与することとした。付随する医薬品の保管ならびに各施設への配置について、流通経路を確保し、必要時に安定した医薬品供給を実現した。さらに web を駆使した患者登録システムを構築した。

以上の成果は今後他の臨床試験にも流用が可能であり、わが国における呼吸器疾患の多施設共同研究の基盤構築がなされた。

また、パイロット研究としてポリミキシン吸着

療法 (PMX-DHC) により IPF 急性増悪の救命率を高める可能性が症例報告された。大規模臨床試験を展開する必要がある。

今後、画像評価システムの導入を予定。

一方、わが国での pirfenidone 第 II 相臨床試験は世界的に評価された (Am J Respir Crit Care Med: 171, 1040, 2005) が、IPF 治療試験の評価系に関する妥当性をめぐって懸案とされてきた「トレッドミル定速歩行試験」の再検討を行った。

4. 評価

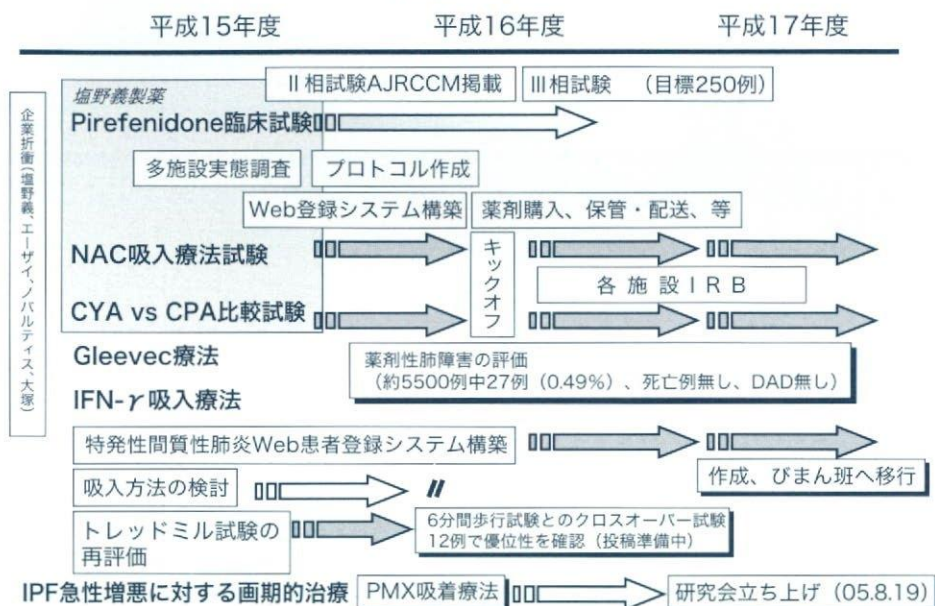
1) 達成度について

医師主導の臨床試験実施について、web 登録システムを構築し、医薬品購入、保管、配送、回収などのインフラを整備した。より迅速な試験実施が必要であるが、約 8 割の達成度と評価できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

IPF の治療法開発において、国際的評価を受け、特に pirfenidone では米国呼吸器学会において Year in Review に選ばれた。第 III 相試験を実施中である。我々の臨床試験をきっかけとして、治療試験の評価法について動的呼吸機能評価が重要視されるようになった。吸着療法の大規模試験を経て、妥当性を評価したい。

経過



3) 今後の展望について

現在進行中のNAC吸入試験、CyA試験の継続推進と、pirefenidone臨床治験の解析を進め、適応取得の一助とする。吸着療法の作用機序解明ならびに、救命症例の検討が必要である。

4) 研究内容の効率性について

稀少疾患である特発性肺線維症の治療法開発は製薬企業の手の及ばない分野において、公的資金を用いて検討することは意義深い。現時点では医薬品の購入費用、臨床試験推進にかかわる人的パワーの不足、医薬品の品質管理と配達などを私設でまかなうことは難しく、非効率であった。患者登録システムの確立、画像判定システムの構築は今後の臨床試験にも有用である。多施設共同推進事業の一環として今回未解決の課題についても効率化を図る必要がある。

5. 結論

・IPFを対象とするCYA療法及びNAC吸入療法を、それぞれ重症例、軽症例を対象に前向き臨床試験を計画、実行した。

- ・CYA療法及びNAC吸入療法の実実施計画書を作成し、全国臨床試験参加27施設に配布した。さらに各施設のIRB審査に準拠した。
- ・CYA療法及びNAC吸入療法のweb登録システムを作成し、実用化した。
- ・IPFを対象に最大努力性歩行による6分間歩行試験時とトレッドミルを用いた6分間歩行試験時のSpO₂値と歩行距離のバリデーション試験を実施した。
- ・Pirfenidone臨床治験にIPF患者をリクルートし、治験推進中。
- ・PMX-DHC療法の有用性検討。

7. 知的所有権の取得・出願状況(予定を含む)

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
「医師主導臨床試験における胸部画像施設外評価システムの構築」予定

共同臨床研究

特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に 関する前向き多施設共同治療研究—中間報告

宮崎 泰成 吉澤 靖之

1. はじめに

「特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」に関するプロトコルの再確認と中間報告を平成17年度研究報告会にて行った。平成17年12月8日の時点で、登録症例数は23例と目標症例100例の1/4弱であった。平成18年3月末日までに目標症例を達成するには、各施設のさらなる協力が必要と考えられた。

2. 本研究のプロトコル再確認

1. 目的

特発性肺線維症を対象とし、シクロスポリンとステロイド併用時の有効性及び安全性をシクロホスファミドとステロイド併用群を対照として並行群間比較試験により検討する。

2. 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験

(ア)主要評価項目

- 努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

(イ)予定症例数：

- シクロスポリン+プレドニゾロン群 (N 群)：50 例
- シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E 群)：50 例

(ウ)選択基準 (抜粋)

- 50 歳以上 75 歳未満である患者
- 厚生労働省研究班第四次改訂診断基準に基づき特発性肺線維症 (IPF) と確定診断された患者
- 登録前 1 ヶ月以内の安静時動脈血酸素分圧 (PaO_2) が 60Torr 以上 70Torr 未満である、あるいは安静時 PaO_2 が 70Torr 以上 80Torr 未満

かつ労作時 SpO_2 が 90% 未満である患者

(エ)除外基準 (抜粋)

- 登録前 3 ヶ月以内に、ステロイド剤 (外用薬を除く) をプレドニゾロン換算量として 20mg/day を超過する用量で使用している患者

(オ)試験薬剤、用法用量 (抜粋)

- 《シクロスポリン+プレドニゾロン群 (N 群)》シクロスポリンの初回投与量は、100mg/day で血中トラフ値が 100 ~ 150ng/mL となるよう投与量を調整する。併用するプレドニゾロンの投与量は 10 ~ 20mg/day とする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とする。

- 《シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E 群)》シクロホスファミドの初回投与量は 50mg/day で治験責任 (分担) 医師の判断により 100mg/day まで増量可能。併用するプレドニゾロンの投与量は 10 ~ 20mg/day とする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とする。

—併用するプレドニンの量は、本班会議終了間い合わせがあり、本研究本部と協議し上記のように 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とした。

3. 進捗状況 (図 1)

これまでに 23 例の症例登録 (2005 年 12 月 8 日現在) が完了している。無作為割り付け：最小化法 (年齢、性別、% FVC 及び喫煙歴、併用ステロイドの使用量が調整因子) を採用し、登録症例 23 例の内訳は、ネオーラル群 12 例、エンドキサン群 11 例であった。実施施設は 26 施設であるが、そのうち 2005 年 12 月 8 日現在で審査委員会の承認を得た施設数は、19 施設で、審査委員会未承認の施設数

No.	施設名	科名	IRB承認	CyA登録数
1	東北大学加齢医学研究所	呼吸器腫瘍研究分野	6/24/2005	1
5	東京医科歯科大学	統合呼吸器病学	6/3/2005	3
7	埼玉医科大学	呼吸器内科	5/18/2005	4
9	国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部	3/29/2005	1
10	広島大学医学部	第二内科	4/11/2005	2
12	長崎大学大学院	医歯薬学総合研究科	4/22/2005	2
13	済生会 熊本病院	呼吸器・糖尿病センター 呼吸器科部門	6/22/2005	1
18	公立陶生病院	呼吸器・アレルギー内科	5/6/2005	3
22	神戸市立中央市民病院	呼吸器内科	4/19/2005	1
25	神奈川県立循環器呼吸器病センター	呼吸器科	3/14/2005	4
26	西神戸医療センター	呼吸器科	3/10/2005	1
合計			11	23

図1 進捗状況

は7施設(自治, 東京, 徳島, 独協, 帝京, 日赤, 愛媛)となっている。審査委員会の承認あるがユーザー未登録の施設は1施設(札幌)で、審査委員会の承認及びユーザー登録はあるが症例未登録の施設は7施設(福島, 日医, 新潟, 虎の門, 浜松, 天理, 姫路)であった。承認済みで、登録開始している施設数は11施設で全体の半分に満たず、とくに本研究が審査委員会を通過している施設ではぜひ症

例の登録をお願いしたい。

症例登録のお願い

試験期間は2007年3月末までなので、投与期間(48週)を考慮すると登録を遅くとも来年の3月末までに完了することが必要である。

早期特発性肺線維症に対する N-アセチルシステイン吸入療法に 関する前向き多施設共同治療研究

本間 栄¹ 宮本 篤² 高谷 久史² 坂本 晋²
川畑 雅照² 岸 一馬² 坪井 永保² 吉村 邦彦^{2****}
吾妻安良太^{3**} 工藤 翔二^{3*}

本研究は平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」(主任研究者:工藤翔二教授)として計画されたものである。本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし、N-アセチルシステイン吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2005 年 12 月 9 日現在、全国 11 施設より 34 例の症例登録が完了した。

An assessment of clinical efficacy of inhaled N-Acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis in Japan

Sakae Homma¹, Atsushi Miyamoto², Hisashi Takaya², Susumu Sakamoto²
Masateru Kawabata², Kazuma Kishi², Eiyasu Tsuboi², Kunihiko Yoshimura²
Arata Azuma³, Shoji Kudoh³

1 Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine.

2 Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital.

3 Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School.

We have planned the prospective, randomized, double-blind, multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Japan during the period from January 2005 through March 2006.

Fifty patients as a NAC-treated group with the early stage of IPF (disease severity classified as grade I or II and more than 90% of SpO₂ during 6 minute walking test) will be treated with inhaled 352.4 mg of NAC two times daily, and another fifty patients as a non-NAC-treated control group will not receive any treatment, with a duration of 48 weeks. The effects of NAC on primary end point FVC, and on secondary endpoints such as 6 minute walking test, pulmonary function tests, serum inflammatory parameters including KL-6, SP-D and SP-A, chest CT images and subjective symptoms such as dyspnea will be statistically evaluated.

A total of 34 patients were randomly assigned to treatment (16 to NAC and 18 to control) by December 9, 2005.

背景

近年、抗線維化薬である N-アセチルシステイン (NAC) の吸入、もしくは内服での特発性肺線維症 (IPF) に対する有用性が報告されている¹⁻⁶⁾。特に Ifigenia Study Group は IPF 155 例における NAC 内服の有用性を 2004 年の ERS 学会で報告し⁵⁾、最近、その詳細が NEJM に掲載された⁶⁾。NAC は抗酸化作用を有し、活性酸素のスキャベンジャーとして作用し、抗線維化作用を発揮すると考えられている。しかしながら早期 IPF に対して、Ifigenia Study Group とは投与経路の異なる NAC 単独吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。

試験の概略

(1) 目的

早期の IPF を対象とし、NAC 吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

(2) 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

(3) 主要評価項目

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率および安定率

(4) 予定症例数

NAC 吸入群 (A 群) : 50 例

無治療群 (B 群) : 50 例

(5) 選択基準 (抜粋)

- 1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満である患者
- 2) 性別：不問
- 3) 入院/外来：不問
- 4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している

- 5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巢肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の IPF である患者
- 6) 重症度分類判定表に基づき、重症度が I 度もしくは II 度、かつ 6 分間歩行試験時 SpO₂ 90% 以上と判定されている患者
- 7) NAC 吸入療法歴のない患者

進捗状況

2005 年 12 月 9 日現在で、国内 11 施設より 34 例 (NAC 吸入群 : 16 例、無治療群 : 18 例) の症例登録が完了した。

自験例

虎の門病院では 2005 年 12 月 9 日までに表に示すごとく 4 症例 (症例 1 ~ 4) の登録が完了した。年齢は 61 ~ 75 歳 (平均 : 67 歳)、全例男性、IPF 臨床診断例で重症度は I 度、FVC : 2.84 ~ 4.03L (平均 : 3.42L)、% DLco : 54 ~ 75% (平均 : 66.5%)、KL-6 : 466 ~ 1269 u/ml (平均 : 816 u/ml) で割り付けは全例無治療群 (B 群) であった。なお、症例 5 ~ 6 の 2 例は重症度は I 度で、安静時 PaO₂ は 85 Torr 以上であったが、6 分間歩行試験時 SpO₂ 90% 以下となり登録対象から逸脱した。このように重症度は I 度であっても運動時、著明な低酸素血症を示すことがしばしばあり注意を要する。

結語

IPF において NAC の臨床的有効性が認められたとする報告が 1996 年以来海外からなされている。特に Ifigenia Study Group は、最近 IPF 155 例における NAC 内服 (1800mg/日) の有用性を NEJM に報告した⁶⁾。その概要は IPF 155 例中、12 カ月間の観察期間を完遂できた NAC 群 (prednisone+azathioprine+NAC) 57 例とプラセボ群 (prednisone+azathioprine) 51 例において VC (L) は 9%、DLco (mmol/min/kPa) は 24%、NAC 群の方が有意に良好であった。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で、吸入による有効性の評価に関しては石井らの IIP を対象として 61% の改善

1 東邦大学医学部呼吸器内科

2 虎の門病院呼吸器センター内科

3 日本医科大学内科学第四講座

* 主任研究者

** 分担研究者

*** 研究協力者

表 Patient Characteristics

Group	Patient	Age	Sex	Respiratory symptoms	Clinical diagnosis (重症度)	FVC (L) (%FVC)	%DLCO	PaO ₂ /PaCO ₂ torr	SpO ₂ % Rest-6MD	KL-6 u/ml	SP-D ng/ml
B	1 (YM)	75	M	DOE(II) Cough, Sputum	IPF(I)	4.03 (134)	70	87/46	97-92	1269	99.7
B	2 (AY)	64	M	DOE(II)	IPF(I)	3.68 (109)	75	95/39	98-96	535	148.4
B	3 (BT)	67	M	DOE(II)	IPF(I)	2.84 (87)	67	80/41	95-90	995	311
B	4(HS)	61	M	DOE(II)	IPF(I)	3.13 (93)	54	85/42	98-96	466	57
逸脱例	5 (SH)	71	M	DOE(II)	IPF(I)	2.49 (77)	43	85/38	96-89	462	74
逸脱例	6 (HiS)	56	M	DOE(II)	IPF(I)	3.56 (96)	55	87/42	96-83	653	160

を認めたという報告²⁾と、著者らの IPF を対象として 33.3%の改善を認めたという報告^{3,4)}以外にはない。一昨年度の全国調査の結果⁷⁾からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得られたため、今後、早期 IPF を対象として海外の臨床試験とは投与経路が異なる NAC 吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を非投与群との比較において全国レベルで検討する意義があると考えられる。

参考文献

1) Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C : Antioxidative and clinical effects of high-dose N-Acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-1901.
 2) 石井芳樹, 北村 諭: 間質性肺炎に対する N- アセチルシステイン (NAC) 吸入療法. *分子呼吸器病* 1998;2:451-453.
 3) 本間 栄, 宮本 篤, 坂本 晋: 特発性肺線維症治療薬の最近の動向— N- アセチルシステイン—. *日胸* 2005; 64: 99-105.
 4) Homma S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Narui K, Nakatani T, Nakata K: An assessment of clinical

effectiveness of inhaled N-acetylcysteine in progressive pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163 (5) : A41.

5) Demedts M, Behr J, Buhl R, Corvasce G, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen M, Lankhorst I, Kormoss N, MacNee W, Montanari M, Petruzzelli S, Sardina M, Thomeer M, Wallaert B and the Ifigenia Study Group: IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on primary end points VC and DLCO. *Eur Respir J* 2004; 24: 668S.
 6) Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen M, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B et al. for the Ifigenia Study Group: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 2229-2242.
 7) 本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎, 吉村邦彦: 特発性間質性肺炎群 (IIPs) における NAC 吸入療法施行例に関する全国アンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班, 平成 15 年度研究報告書 2004; 27-31

各 個 研 究

実 験 研 究

肺線維化における肺胞上皮細胞の関与と **pirfenidone** の作用機序についての検討

中山 聖子¹ 迎 寛¹ 久富 恵子¹ 杉山 奏子¹
井手美桜子¹ 角川 智之¹ 石本 裕士¹ 石井 寛¹
近藤 宇史² 河野 茂^{1*}

Heat shock protein (HSP) 47 は線維化進展に密接に関与している蛋白である。今回われわれは、*in vitro* において TGF- β 1 刺激によって II 型肺胞上皮細胞が HSP47 および I 型コラーゲンの発現を亢進すること、pirfenidone が肺胞上皮細胞における I 型コラーゲンの mRNA 発現を抑制することを明らかにした。

The role of type II alveolar cells in pulmonary fibrosis and the effect of pirfenidone on collagen expression by TGF β 1- stimulated A549 cells

Seiko Nakayama¹, Hiroshi Mukae¹, Keiko Hisatomi¹, Kanako Sugiyama¹
Mioko Ide¹, Tomoyuki Kakugawa¹, Hiroshi Ishimoto¹, Hiroshi Ishii¹
Takahito Kondo² and Shigeru Kohno¹

¹ Second Dept of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

² Department of Biochemistry and Molecular Biology in Disease, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Medicine

Heat shock protein (HSP) 47, a collagen-specific molecular chaperone, is involved in the processing and/or secretion of procollagen. We examined the effects of TGF β 1 on HSP47 and collagen type I expression in cultured A549 cells. We also examined the effects of pirfenidone, an antifibrotic agent, on collagen expression in them. Expression of HSP47 and collagen type I mRNA was assessed by Northern blotting.

TGF β 1- stimulated cultured A549 cells showed the elevated expression of HSP47 and collagen type I mRNA. The elevated expression of collagen type I mRNA by TGF β 1 was significantly inhibited by pirfenidone in a dose- dependent. We conclude that type II alveolar cells may associate with pulmonary fibrosis, and that the anti- fibrotic effect of pirfenidone may be partly mediated through inhibition of collagen type I expression in type II alveolar cells as well as fibroblasts.