

厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに
Nアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究

平成 18 年度研究報告書

平成 19 年 3 月

主任研究者 工藤翔二

厚生労働科学研究
特発性肺線維症の予後改善を目指した
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに
N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究厚生労働科学研究
平成 18 年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告—平成 18 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)

各 個 研 究

病 態 研 究

生活習慣病と特発性肺線維症との臨床的検討	11
	山内 康宏 他
外科的肺生検において Bronchiolocentric fibrosis を呈した症例の臨床病理学的検討	15
	榎本 紀之 他
UIP 類似病変 ("others") を呈し, ステロイドで改善を認めた特発性間質性肺炎 3 例の検討	21
	河村 哲治 他
ブレオマイシンによる間質性肺炎 3 症例の検討	27
	鎌田 綾 他
環境中鳥関連抗原測定を試み	32
	倉持 仁 他
特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪: <i>Chlamydophila pneumoniae</i> 感染の関与について	36
	富岡 洋海 他
間質性肺疾患に対する非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 下気管支肺胞洗浄 (BAL)	39
	富井 啓介 他
間質性肺炎患者の Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE - MUM) の測定	43
	生島壮一郎 他

N A C 療 法

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	49
	本間 栄 他
特発性肺線維症に対する N- アセチルシステイン短期吸入療法の有用性に関する臨床学的検討	52
	杉野 圭史 他
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の長期効果に関する臨床的検討	57
	坂東 政司 他

CyA 療法

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—	65
	吉澤 靖之 他

特発性間質性肺炎 (IIPs) の急性増悪に対するステロイド,

シクロスポリン A, 間歇的シクロフォスファミド大量静注 (IVCY) 併用療法の検討	67
	岡元 昌樹 他

fibrotic NSIP に対するステロイドパルス療法

およびシクロスポリン+少量ステロイド療法の多面的評価	73
	谷口 博之 他

当院における間質性肺炎に対する Cyclosporin A 使用例の検討	80
	白鳥 正典 他

間質性肺炎に対するシクロスポリン (CyA) 併用免疫抑制療法

—多発性筋炎-皮膚筋炎症例の検討—	85
	成田 淳一 他

急性増悪の治療

特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP	93
	橘 和延 他

間質性肺炎の急性増悪および急性間質性肺炎に対する PMX を用いた血液浄化療法の有効性	100
	石本 裕士 他

急性型間質性肺炎と急性肺損傷に対するシベルスタットナトリウム効果の比較に関する研究	104
	長井 良昭 他

当センターにおける IPF の急性増悪に対する PMX 療法の検討	109
	釧持 広知 他

その他の臨床的治療研究

肺線維症に対するトシル酸スプラタスト (IPD [®]) の効果	115
	服部 登 他

若年発症の特発性間質性肺炎に対するタクロリムスの使用知見	120
	吉村 邦彦 他

マウスモデル研究

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける Gleevec とマクロライド併用による抗線維化効果の検討	129
	西岡 安彦 他

エンドトキシン肺障害における MyD88 依存性,

非依存経路によるプロテオグリカンとヒアルロン酸の調節機序	134
	谷野 功典 他

マウス肺線維症モデルに対する PDGF 受容体アンタゴニストの効果	138
	長瀬 洋之 他

研究成果の刊行に関する一覧表	143
----------------	-----

厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに
N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究班

住 所 録

住 所 録 [平成18年度]

役 職	氏 名	所属施設名	郵便番号
主任研究者	工 藤 翔 二	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	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内科学講座	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	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	113-8602
〃	本 間 栄	東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科	143-8540
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学大学院統合呼吸器病学	113-8519
〃	滝 澤 始	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科	113-8655
〃	金 澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科	350-0495
〃	鈴 木 榮 一	新潟大学医歯学総合病院 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内科 (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	広島大学大学院 分子内科	734-8551
〃	曾 根 三 郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 分子制御内科学分野	770-8503
〃	河 野 茂	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座	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	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床統計部門	108-8641
〃	高 橋 弘 毅	札幌医科大学第3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2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 内科呼吸器・アレルギー	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
〃	富 井 啓 介	神戸市立医療センター中央市民病院 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	神戸市立西市民病院呼吸器内科	653-0013
事務局	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	113-8603

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
埼玉県入閤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
東京都港区白金 5-9-1	03-5791-6322		takeuchim@pharm.kitasato-u.ac.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		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		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
神戸市長田区一番町 2 丁目 4 番地	078-576-5251		htomy@kobe-nishishimin-hospi.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5685-3075	a-azuma@nms.ac.jp

總括研究報告

— 平成 18 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) 総括研究報告書

研究課題:

特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリンならびにNアセチルシステイン吸入療法による医師主導臨床試験

課題番号

18270501

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 榮一(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

稀少呼吸器難病 IPF の生命予後を改善する画期的治療法の開発が望まれる。本研究では、有効性が期待される4薬剤(Nアセチルシステイン(NAC), サイクロスポリンA(CyA)とサイクロフォスファミド(CPA)との比較試験, ピルフェニドン)のIPFに対する有効性・安全性を多施設共同研究で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 臨床治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を対象として推進している。

2. 研究方法

1. 前班研究の経緯及び趣旨

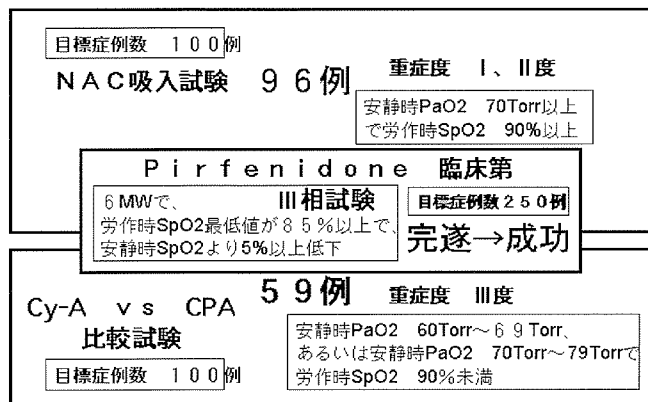
①特発性間質性肺炎, ②画期的治療法開発, ③臨床研究の3点を満たす全国規模の臨床試験を企画・実行する。臨床研究の実施にあたっては, CRO(フルクルムファーマ株式会社)に委託し, web登録システム, 情報管理システム, 解析システムを構築した。昨年実施した全国アンケート調査結果に基づいて, 「臨床試験実施要項」を作成し, 続いて各施設でのIRB審査を受け, IPFに対する「NAC吸入療法」ならびに「CYA療法」臨床試験を開始した。Pirfenidone治療研究は患者登録を終了し有効性, 安全性の経過観察中に, 継続推進を目的として本研究班が研究を継承した。また新たにIPF急性増悪に対するPMX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

経過:前班の経過を引き継ぎ, 新規初年度はPirfenidone臨床治験(250症例)を完遂した。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は症例登録が半ばを過ぎ, 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は登録がほぼ予定症例数に達した。

II. 医師主導臨床研究に関わるインフラ整備

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専門施設のうち今期で26施設のIRB審査を通過した。個人情報保護の立場に基づき, web登録システムにより確立した情報管理体制を駆使して臨床試験参加の患者登録を推進した。効果安全性評価委員会を外部に設置し, 平行して有害事

特発性肺線維症の臨床試験 2006



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もみあたらず、医師個人の加入する医師賠償責任保険をもっ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、患者登録を推進した。

一方、臨床試験医薬品はNAC、CyAを本研究班研究費で購入し、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。さらに構築したweb患者登録システムを駆使し、NAC吸入療法試験96症例、CyA vs CPA比較試験59症例が登録され、治療研究が継続された。

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。

わが国で有効性が認められたpirfenidone第II相臨床試験結果(Am J Respir Crit Care Med: 171, 1040, 2005)に基づき、結果の再現性を検証する目的で行ってきた第III相臨床試験が平成18年11月に終了した。主要評価項目とした%VCの下降が実薬群で有意に少なかった。引き続き解析を継続中。

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。

4. 評価

1) 達成度について

まずpirfenidone第III相臨床試験が250症例を登録し、1年間の試験期間を完遂した。また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。より迅速な試験展開が必要であるが、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

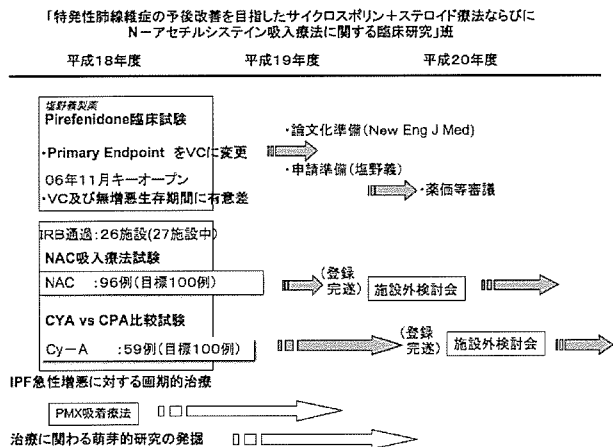
稀少疾患である特発性肺線維症の治療法開発は製薬企業の手が及ばない分野において、公的資金を用いて検討することは意義深い。本研究は国際的評価を受け、特にpirfenidoneでは米国呼吸器学会において脚光を浴びている。第III相試験を終了し、第II相の再現が得られた。第III相で%VCを主要評価項目としたため、VC悪化の阻止効果がpirfenidone群で認められた。

3) 今後の展望について

現在進行中のNAC吸入試験の完遂と、CyA試験の継続推進と、pirfenidone臨床治験の解析を進め、適応取得の一助とする。またPMX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り、さらに大規模試験を展開して、妥当性を評価したい。また新規医薬品の前臨床検討を展開する。

4) 研究内容の効率性について

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の解消や、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、依然として非効率である。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活用が可能である。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中等症例を対象とする Pirfenidone 第Ⅲ相試験を終了した。
- ・ 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。NAC 療法は9割程度達成、CYA 療法は約半数を治療し、経過観察している。
- ・ 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 急性増悪症例において、PMX-DHC 療法の有効症例を確認した。

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

PMX-DHC 好中球吸着療法の適応症拡大を目指す。

各個研究

病態研究

生活習慣病と特発性肺線維症との臨床的検討

山内 康宏¹ 幸山 正¹ 出崎 真志¹ 北川 洋¹
水口 英彦¹ 奥平 玲子¹ 永田 泰自¹ 大石 展也¹
長瀬 隆英¹ 滝澤 始^{2*}

【背景】特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF) は慢性かつ進行性で不可逆的な肺線維化を来す予後不良な疾患である。IPF の発症年齢は 50 歳以降に多く、発症機序に環境や生活習慣・加齢・栄養などとの関連も示唆されている。特に、近年動脈硬化などの線維化の病態と生活習慣病との関連がクローズアップされており、今回、我々は、生活習慣病と IPF との関連について検討した。【方法】1999 年 4 月から 2006 年 4 月までの当院当科入院 IPF 患者さんを対象とし、後ろ向き調査を行った。又、2006 年 4 月に当院当科入院していた呼吸器患者 23 名を対象群とした。【結果】IPF 患者は、58 症例 (男/女:41/17)、平均年齢 67.6 歳であった。IPF 群と対照群とで、高脂血症、糖尿病、肥満、高尿酸血症との罹患率について検討したが、両群で差は認めなかった。次に IPF 群において、生活習慣病と間質性肺炎のマーカー (VC, %VC, %DL_{co}, DL_{co}/VA 及び WBC, CRP, LDH, KL-6, SP-D 値) について検討したところ、高脂血症を有する IPF 群において、拡散能が有意に保たれていた。糖尿病、高尿酸血症、肥満については、有意差を認めなかった。さらに、生存率について検討したところ、高脂血症を有する IPF 群で、正常群より有意に高かった。HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン系) / ACE 阻害剤内服の有無による、IPF の予後について検討したが、服薬の有無による生存率の有意な差は認めなかった。【結語】IPF 患者と対照群とにおいて生活習慣病の罹患率に有意差を認めなかった。高脂血症を有する IPF 群においては、呼吸機能上拡散能 (%DL_{co}) が保たれ、有意に生存率が高かった。また、スタチン系 / ACE 阻害剤は IPF の予後に影響を与えなかった。

Retrospective studies of the association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lifestyle-related disease.

Yasuhiro Yamauchi¹, Tadashi Kohyama¹, Masashi Desaki¹, Hiroshi Kitagawa¹,
Hidehiko Mizuguchi¹, Reiko Okudaira¹, Taiji Nagata¹, Nobuya Ohishi¹,
Takahide Nagase¹, Hajime Takizawa²

¹ Department of Respiratory Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

² The 4th Department of Internal Medicine, Teikyo University Hospital, Kawasaki, Japan

【Background】Idiopathic Pulmonary Fibrosis is a chronic and progressive lung fibrotic disease of unknown etiology. Patients with IPF are often middle aged, the incidence of IPF increases with age. Aging, environment, and lifestyle-related disease have been suggested to be associated with the development of IPF. We evaluated the relationship between IPF and the lifestyle-related disease.

【Methods】We analyzed retrospectively the patients with IPF who admitted to the University of Tokyo Hospital from 1999 to 2006, and the control patients with pulmonary diseases without IPF who admitted to our hospital in April 2006. 【Results】Fifty-eight cases with a clinical diagnosis of IPF (Men/women: 41/17, average age 67.6 years) were recruited. We examined the morbidity rate of the hyperlipemia, the diabetic, obesity, and the hyperuricemia in IPF group and control group. However, there were no significant differences in both groups. Next, we examined the relationship between laboratory data of the lifestyle-related disease and interstitial pneumonia (VC, %VC, %DL_{co}, DL_{co}/VA, WBC, CRP, LDH, KL-6, and SP-D value) in the IPF group. IPF patients with hyperlipemia had significantly better diffusing capacity, compared to IPF patients with normolipidemia. There was no significant correlation between the markers of lifestyle-related disease and pulmonary parameters in the IPF patients with diabetic, hyperuricemia, and obesity. The survival rate of IPF with hyperlipidemia was significantly higher than IPF with normolipidemia. However, there was no significant difference in survival between patients with or without ACEIs or statins. 【Conclusion】There were no significant differences in the morbidity rate of the lifestyle-related disease between the IPF patients and controls. In the IPF patients with hyperlipidemia, the diffusing capacity (%DL_{co}) was reserved and the survival rate was higher than IPF with normolipidemia. Statins and ACEIs did not influence the prognosis of IPF patients.

はじめに

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) は、慢性かつ進行性の経過をたどり高度な肺の線維化・不可逆性の蜂巣肺を形成する。現在のところ、不可逆的な肺機能の回復を期待できる肺線維症の有効な治療法はなく、予後不良な疾患である。一方、生活習慣病、つまり食生活や運動習慣、喫煙、休養のとり方などの生活習慣が疾患の発症や進展に大きく影響するような病態について、その生活習慣を改善することにより、疾患の発症を防止・抑制することが着目されてきている。そこで、今回我々は呼吸器領域における肺組織での線維化、つまり、IPF と生活習慣病との関連について、その発症と罹患率や、間質性肺炎のマーカーとの比較の臨床的検討を行い、さらに、生活習慣病と IPF とに関連する生存率の検討を行った。

対象と方法

方法は、後ろ向き調査研究を行った。症例群として、1999年6月から2006年5月までに当院当科に入院した IPF 患者を対象とした。IPF の診断は、50 歳以上の患者で、原因が既知の間質性肺疾患を除外し、臨床症状および所見、胸部 CT による画像診断、拘束性障害やガス交換障害を認めるなどの臨床診断基準 (日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会) により IPF と診断した。また、IPF に対する対照群として、2006年4月中に当院呼吸器内科入院となった呼吸器疾患を持つ患者を対象とした。生活習慣病として、高脂血症は、高コレステロール血症 (220mg/dl 以上) を認める患者または高脂血症に対する薬剤を服薬中の患者とした。糖尿病は、少なくとも HbA1c が 5.8% 以上または糖尿病に対する薬剤を内服中の患者とした。高尿酸血症は、男性 7.2mg/dl、女性 6.0mg/dl 以上または高尿酸血症に対する薬剤を内服中の患者とした。肥満は、初診時または初回入院時の Body Mass Index (BMI) ($= BW/BH^2$) が 26

以上の患者とした。検査所見として、初診時または初回入院時の血液検査での KL-6、SP-D、白血球数 (WBC)、CRP、LDH を、また、呼吸機能検査では総肺活量 (VC, %VC)、拡散能 (%DLco, DLco/VA) を、検査項目として検討した。群間比較では、 χ^2 検定および unpaired-t 検定を用いて評価を行い、生存解析では、Kaplan-Meier 法により評価し、Logrank test を用いて、群間の比較を行った。

結 果

1. 患者背景: IPF 群は、男性 41 名、女性 17 名で、年齢が 67.6 ± 8.3 才 (平均 \pm 標準誤差) で、呼吸機能検査では、肺活量 (VC); 2.46 ± 0.91 L, %VC; 82.3 ± 24.2 , %拡散能 (DLco); 55.0 ± 21.4 , DLCO/VA; 3.16 ± 1.04 であり、観察期間は、6 ~ 148 ヶ月であった。対照群としては呼吸器疾患を有する患者を対象として、男性 16 名、女性 7 名で、年齢が 69.8 ± 8.4 才で、IPF 群と比べ、群間において、有意差を認めなかった。
2. IPF 群における生活習慣病の関与: IPF 群における高脂血症・糖尿病・高尿酸血症・肥満の頻度は、対照群と比較して、差を認めなかった。また、血清コレステロール値、HbA1c 値、尿酸値、BMI についても、両群で差を認めなかった。
3. IPF 群における生活習慣病の関与: 高脂血症を有する IPF 群においては、正常コレステロール値を有する IPF 患者より、有意に %DLco が保たれていた。その他、有意な差は認めなかった。IPF 患者において、糖尿病群、高尿酸血症群、肥満群については、血液検査、呼吸機能検査上、その正常群と比較し、有意な差を認めなかった。IPF 患者において、コレステロール値、HbA1c、尿酸値、BMI 値と、間質性肺炎のマーカーとの相関関係の検討を行ったが、有意な相関関係は認めなかった。
4. IPF 群における生活習慣病の生存に与える影響: 高脂血症を有する IPF 患者において有意に生存率に差を認めた。血清コレステロール値が高いと生存期間が長い傾向がある。糖尿病、高尿酸血症、肥満については、有意差を認めなかった。
5. HMG-CoA 還元酵素阻害剤 / ACE 阻害剤の IPF の生存に与える影響: Prednisolone, HMG-CoA

1 東京大学医学部附属病院 呼吸器内科
2 帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科
* 分担研究者

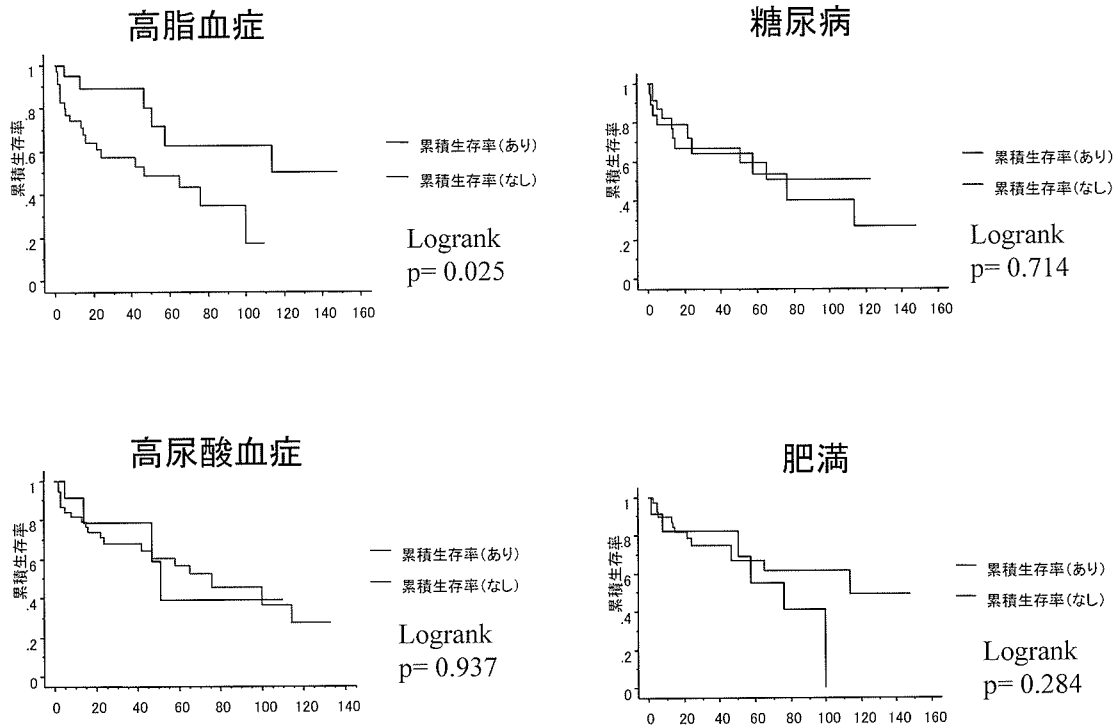


図1 生活習慣病の有無における Kaplan-Meier 生存曲線

還元酵素阻害剤，ACE 阻害剤内服の有無による生存率については，有意差を認めなかった。

考 案

今回，我々は，特発性肺線維症と生活習慣病との関連について，特に，生活習慣病として，高脂血症，糖尿病，高尿酸血症や BMI に着目し，臨床検査値及び間質性肺炎のマーカー及び生存率について検討した．生活習慣病の有病率については，対照群と IPF 群とにおいて差を認めなかった．IPF 群のみの検討では，高脂血症を有する患者群において，拡散能が有意に保たれている傾向があった．また，高脂血症を有する IPF 群では，生存率が有意に高かった．さらに血清コレステロール値が高いと，生存率が高い傾向があった．

IPF は，通常，男性に多く，発症は通常 50 歳以降であり，その危険因子として，喫煙やさまざまな環境曝露により肺線維症のリスクが上昇すると報告されている．また，栄養との関係において，飽和脂肪酸と肉類の摂取が有意にリスクを高め，炭水化物や果実類などはリスクを下げる傾向が認められており，さらに，高血糖や糖尿病が IPF のリ

スクを高めることが報告されており，食生活を含めた生活習慣と IPF 発症との関連も示唆されている．今回の我々の検討においては，IPF と糖尿病との関連については，追従出来なかった．その原因としては，IPF 群の対照群として，呼吸器内科に入院した基礎疾患のある患者を対照群としている点や対照群の総数が少ないという点に関係しているかもしれない．

生活習慣病は，脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患発症およびその危険因子として深く関与していることが判明している．動脈硬化は，動脈壁の内膜下の肥厚を特徴とし，脂質の細胞内外への蓄積と平滑筋細胞の増殖，および結合組織の増生からなり，さらに弾性版の脆弱化や線維化，つまり，動脈壁のリモデリングを来とし，血栓形成傾向や血管内狭小化などの動脈硬化による症状を来すことにつながる．動脈硬化における動脈壁の線維化と生活習慣病との関連性より，生活習慣病が組織線維化に影響を与える可能性が示唆されるが，今回の我々の検討での IPF においては，間質性肺炎マーカーと検査値において，線維化とその相関を認めることが出来なかった．むしろ興味深いことに，高脂血症を有する IPF 患者群に

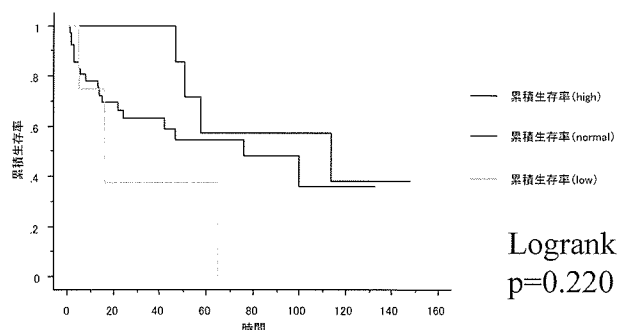


図2 IPF群の血清コレステロール値(高・正・低)におけるKaplan-Meier生存曲線

において、DL_{CO}が保たれており、生存率も高かったことが特徴的である。IPF患者において、コレステロール値が高い状態であることは、全身状態が良好であることを示唆している可能性もあり、全身状態がよい、早期の段階での患者である、つまり、早期の段階であることが、拡散能や生存率に影響を与えている可能性がある。総肺活量などを考慮して今後さらなる検討が必要と思われる。

また、近年、高脂血症薬であるHMG CoA還元酵素阻害剤や心血管系や高血圧の治療薬であるACE阻害剤が、本来の薬効である抗高脂血症作用および抗高血圧作用に加えて、局所での線維性増殖性の機序を調節することが報告されるようになって来た。HMG CoA還元酵素阻害剤は肺線維芽細胞をアポトーシスに誘導したり、ACE阻害剤は肺線維症を実験的モデルで阻止することが報告されている。既に、米国において、臨床的にこれらの薬剤がIPFの生存率に利点を示すというデータは、残念ながら示されなかった。今回の我々の検討でも、同様に、同薬剤が生存率に与える影響は認められなかった。しかし、HMG-CoA還元酵素阻害剤やACE阻害剤の各薬剤による影響については検討していないので、今後、症例の集積とともに、各薬剤による生存率の差について、更なる検討が必要と思われる。

結 論

生活習慣病と特発性肺線維症との関連において

1. IPF群と対照群における生活習慣病の罹患率に有意な差は認めなかった。
2. 高脂血症を有するIPF群においては、正常コレ

ステロール値を有するIPF患者より、有意に%DL_{CO}が保たれていた。

3. 高脂血症を有するIPF群で、有意に生存率の延長を認めた。

また、HMG-CoA還元酵素阻害剤やACE阻害剤の内服薬による影響については、生存率への影響は認めなかった。

参考文献

- 1) Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasaki, Tetsuji Yokoyama, Kingo Chida, Arata Azuma, Takafumi Suda, Shoji Kudoh, Naomasa Sakamoto, Kazuhisa Okamoto, Gen Kobayashi, Masakazu Washio, Yutaka Inaba, Heizo Tanaka and the Japanese idiopathic pulmonary fibrosis study group. Case Control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology*. 10, 504-509, 2005
- 2) Tetsuji Enomoto, Jiro Usuki, Arata Azuma, Takashi nagasawa, Shoji Kudoh. Diabetes Mellitus may increase Risk for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 123; 2007-2011, 2003
- 3) 三宅吉博, 他. 特発性肺線維症の症例対照研究結果. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班. 平成13年研究業績集 2002. 70-85
- 4) Kizer Jorge R, Zisman David A, Blumental Nancy P, Kotloff Robert M, Kimmel Stephane E, Strieter Robert M, Arcasoy Selim M, Ferrari Victor A, Hansen-Flaschen John. Association between Pulmonary Fibrosis and Coronary Artery disease. *Arch. Intern. Med*. 164; 551-556, 2004
- 5) Hasan F Nadrous, Jay H. Ryu, William W Douglas, Paul A Decker, Eric J Olson. Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Statins on Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 126; 438-446. 2004

外科的肺生検において **Bronchiolocentric fibrosis** を呈した症例の 臨床病理学的検討

千田 金吾^{1*} 榎本 紀之¹ 貝田 勇介¹ 中村祐太郎¹
乾 直輝¹ 佐藤 潤¹ 小清水直樹² 佐藤 雅樹²
源馬 均² 豊嶋 幹生³ 須田 隆文¹

特発性間質性肺炎 (IIPs) は現在 7 つの病型に分類されているが、これらの組織像に合致せず気道中心性の線維化 (Bronchiolocentric fibrosis; BF) を呈する症例は分類不能型とされることが多い。当院および関連施設において外科的肺生検を施行した 332 例のうち、原因が明らかでなく、かつ BF を示した症例は 7 例 (2.1%) であった。この 7 例は、男性 6 例、女性 1 例であり平均年齢 63 才であった。喫煙歴は 4 例に、粉塵吸入歴は 2 例に認められた。また抗核抗体は 2 例に陽性であった。2 例が過敏性肺炎を疑われたが退院後も悪化はみられなかった。鳥の飼育歴や新規薬剤の使用歴は全例に認められなかった。7 例中 2 例のみが肺病変の進行を示し、このうち 1 例がステロイドや免疫抑制剤投与にも反応せず死亡された。残る 5 例は平均 40 ヶ月の観察期間中に肺病変の悪化はみられず、生存が確認された。原因が明らかでなく外科的肺生検において BF を呈する症例が少数ではあるが存在し、その予後は比較的良好である可能性が示唆された。

Bronchiolocentric Fibrosis in Interstitial Lung Diseases

Kingo Chida¹, Noriyuki Enomoto¹, Yusuke Kaida¹, Yutaro Nakamura¹
Naoki Inui¹, Jun Sato¹, Naoki Koshimizu², Masaki Sato²
Hitoshi Gemma², Mikio Toyoshima³, Takafumi Suda¹

1 Second division, Department of Internalmedicine, Hamamatsu University School of Medicine

2 Department of Respiratory Disease, Fukuroi Municipal Hospital

3 Department of Respiratory Disease, Hamamatsu Rousai Hospital

Bronchiolocentric fibrosis (BF) has been thought to be a unique entity in interstitial lung diseases (ILDs). We identified 7 cases (2.1%) in which BF was the only major histological finding in surgical lung biopsies from 332 patients with ILDs. The mean age was 63 years (range 53-71 years) with 1 female and 6 males. Two patients had a history of dust exposure; no patient had bird exposure. Smoking history was available for 7 patients: 3 current smokers, 1 former smoker, and 3 never smokers. Two had elevated serum antinuclear antibody titers; however, no patient had collagen vascular disease. At a mean follow-up of approximately 40 months, only 1 patient (14%) died of the disease, and 6 patients (86%) are alive; 5 of them have experienced symptomatic improvement. These results suggest that relatively small number of patients had BF as a major histological finding in various interstitial lung disorders, and survival of those patients appears to be favorable.

はじめに

2001年に発表された米国胸部疾患学会(ATS)／欧州呼吸器学会(ERS)による共同声明¹⁾により、特発性間質性肺炎(IIPs)は7つの病型に分類されている。これらの組織像に合致せず、気道中心性の線維化(Bronchiolocentric fibrosis; BF)を呈する症例は分類不能型とされることが多い。近年, Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia²⁾, Centrilobular fibrosis³⁾, Airway-centered interstitial pneumonia⁴⁾, Peribronchiolar metaplasia-interstitial pneumonia⁵⁾などの気道/小葉中心性の線維化を示す組織がIIPsの新たな病理像として提唱されており、分類不能型に対する新たな議論が展開されている。今回我々は、びまん性肺疾患における外科的肺生検組織を再検討し、BFを呈したIIPs症例の臨床像、検査成績、経過および予後について検討を加えた。

対象と方法

両側肺にびまん性の異常陰影を呈した症例のうち、1994年1月から2006年12月までの期間に当院および関連施設において外科的肺生検を施行し、生検組織においてBFを呈した症例を対象とした。過敏性肺炎や膠原病、じん肺、薬剤性肺炎、誤嚥性肺炎、ランゲルハンス細胞性組織球症などの小葉中心性病変を来す疾患の確診例は除外した。上記症例の臨床像、検査成績、High resolution computed tomography (HRCT)、外科的肺生検組織、経過および予後をretrospectiveに検討した。

研究結果

胸腔鏡下または開胸肺生検を施行した332例のうち7例(2.1%)が該当した(Table 1)。この7例は、男性6例、女性1例であり平均年齢63才であった。4例に喫煙歴を認め、このうち3例(Case 1,

4, 5)はBrinkman Index 800以上の重喫煙者であった(Table 2)。また、粉塵吸入歴を2例に認めた。

1例は裁断した微細な紙を25年間(Case 1)、1例はサンドブラストによる砂の吸入歴が3年間(Case 2)、それぞれに認められた。鳥の飼育歴や新規薬剤の使用歴は全例に認められなかった。

初診時の咳嗽や喀痰、労作時呼吸困難といった呼吸器症状は4例にみられたが、残る3例には認められなかった。また1例に非特異的皮疹と口腔内乾燥症状を認めた(Case 7)。ばち指を3例に認め、5例においてfine crackleを聴取した。血清KL-6を測定した5例中4例が高値を示した。抗核抗体は2例で陽性を示し(Case 6, 7; いずれも80倍)、リウマチ因子は1例(Case 7)において652 U/mlと高値であった。沈降抗体を測定した5例のうち1例(Case 6)のみがAspergillus fumigatusとCandida albicansに対し陽性を示した。Case 6は自宅の環境

Table 1 Baseline characteristics of subjects

Subjects number	
Subjects / All VATS patients (%)	7 / 332 (2.1)
Sex, Male / Female	6 / 1
Age at biopsy, yr	63 ± 6.2 (53, 71)*
Observation period, mo	40 ± 19 (14, 61)*
Smoking	
Current / Former / Never	3 / 1 / 3
Inhalation of dust	2 / 7
Breeding of birds	0 / 7
Newly drug use	0 / 7

Definition of abbreviations : VATS = visual assisted thoracic surgery
* mean ± SD (range)

Table 2 Baseline characteristics of each individual subject

	Age(yr)	Sex	Smoking	B.I.	Dust inhalation
Case 1	58	Male	Current	1200	Particles of paper x 25 yr
Case 2	53	Male	Current	200	Sand x 3 yr
Case 3	59	Male	Never	0	—
Case 4	69	Male	Former	1000	—
Case 5	66	Male	Current	800	—
Case 6	71	Male	Never	0	—
Case 7	61	Female	Never	0	—

Definition of abbreviations : B.I. = Brinkman index

1 浜松医科大学第2内科

2 袋井市立袋井市民病院呼吸器科

3 浜松労災病院呼吸器科

* 研究協力者

調査により *Aspergillus flavus* の培養のみが陽性であった。血液ガス分析では7例中5例に低酸素血症を認めたが (Case 1, 3, 4, 6, 7), このうち4例は室内気にて PaO₂ 72 Torr 以上の軽度の低酸素血症であった。また拘束性換気障害は3例 (Case 1, 6, 7) にみられたが、閉塞性障害は認められなかった。気管支肺胞洗浄では2例 (Case 5, 6) にリンパ球分画の上昇が認められたが、CD4/8 比はいずれも正常範囲内であった。

HRCT は7例中6例に施行した (Case 1-3, 5-7)。このうち5例では下葉優位の病変分布を示し (Case 1-3, 5, 7), 6例全例に胸膜直下優位の網状影、すりガラス影がみられた。比較的中枢の気管支血管束に沿った病変分布は4例 (Case 2, 3, 6, 7) に認められた。また明らかな小葉中心性病変は3例 (Case 1, 6, 7) のみに認められた。

組織所見では BF に加えて7例中6例 (Case 1-4, 6, 7) に小葉辺縁部優位の病変を認め、このうち5例 (Case 1-4, 7) に Fibroblastic foci を認めた。4例 (Case 1-4) は Usual interstitial pneumonia (UIP) 類似の組織像を示していたが、気腔内のコラーゲン沈着が主体であり、既存構造の破壊がわずかな点が UIP と異なっていると考えられた。全例において肉芽腫は認められなかった。Case 1 (Figure 1) と Case 6 (Figure 2) の HRCT および外科的肺生検組織を提示する。

2例 (Case 5, 6) は入院のみで胸部陰影の改善がみられたが、退院後も肺病変の悪化はみられなかった。経年的な肺病変の進行は2例 (Case 1, 7) に認められた。1例 (Case 7) のみがステロイドと免疫抑制剤 (AZP) を投与されたが呼吸不全により死亡された。残る5例 (Case 2-6) は、平均40ヶ月の観察期間中に肺病変の悪化はみられず、生存が確認された。

考 察

現在 IIPs の組織所見は7つの病型に分類されているが、これら7つの組織像に合致しない IIPs にしばしば遭遇する。その内訳は、7つの組織間での異同に難渋する症例や小葉中心性の線維化病変を有する症例が多く認められる。後者においては過敏性肺炎や膠原病、じん肺、薬剤性肺炎、誤嚥性

肺炎、ランゲルハンス細胞性組織球症などの慎重な除外が必要である。しかし、本研究のようにこれらの疾患が除外された後に IIPs と診断される BF 症例も 2.1% と非常に稀ではあるが存在する。このような場合、ATS/ERS による共同声明¹⁾ では、不適切な生検部位の選択や不十分な検体量などの影響を考慮すべきであると述べられているが、本研究の7例においては適切かつ十分な外科的肺生検が施行されたと考えられる。

本研究の7例中4例 (Case 1-4) は UIP 類似の組織像を示していたが、BF に加え気腔内のコラーゲン沈着が主体であり既存構造の破壊がわずかな点が UIP と異なっていると考えられた。特発性肺線維症 (IPF) においても、UIP-pattern と喫煙による病変が混在する症例がしばしば存在するため、このような組織像を示す症例に遭遇した際は慎重な鑑別を要する。また、Hayakawa ら⁶⁾ は慢性過敏性肺炎症例の外科的肺生検組織において10例中4例が UIP-pattern を示していたと報告している。慢性過敏性肺炎や膠原病肺においては IPF/UIP と比較し、構造破壊が軽微であり、気腔内のコラーゲン沈着を伴う症例が多いと考えられるため、弾性線維染色による詳細な組織所見の検討が必要であると考えられた。

近年、Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia²⁾, Centrilobular fibrosis³⁾, Airway-centered interstitial pneumonia⁴⁾, Peribronchiolar metaplasia-interstitial pneumonia⁵⁾ などの気道/小葉中心性の線維化を示す組織が IIPs の新たな病理像として提唱されており、分類不能型に対する新たな議論が展開されている (Table 3)。しかし、これらの報告はいずれも 10~15 例と少数であり、Yousem ら²⁾ と Churg ら⁴⁾ の報告では予後不良であるのに対し、Fukuoka らの報告⁵⁾ では予後良好と相反した結果であった。また、喫煙歴が 25~40% にみられ、粉塵吸入歴や鳥の飼育歴を有する症例^{4,5)}、膠原病を合併した症例^{4,5)}、片側性の浸潤影や異物がみられ誤嚥が疑われる症例³⁾ などが少なからず含まれていた。本研究においては明らかな過敏性肺炎や膠原病、じん肺、薬剤性肺炎、誤嚥性肺炎、ランゲルハンス細胞性組織球症などは除外しているが、7例中2例が粉塵吸入歴を有し4例が喫煙者であった。また1例 (Case 7) は非特異的な皮疹を有しリウマチ因子も高値で

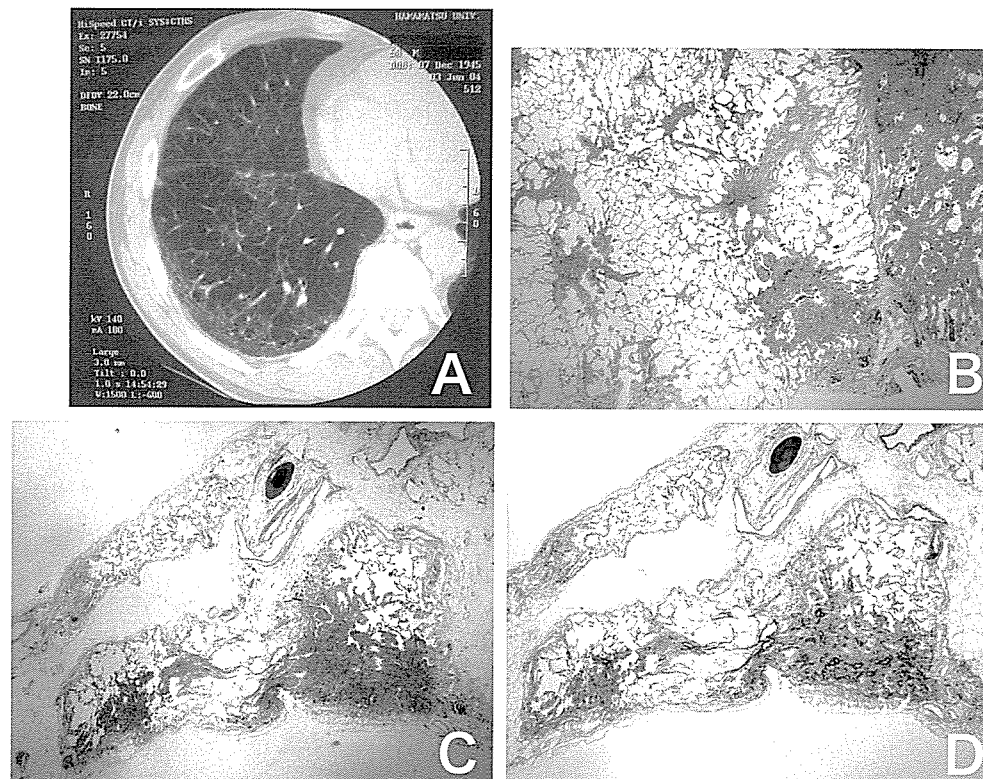


Figure 1 High resolution computed tomography (HRCT) and histological findings of case 1. HRCT is showing reticular, ground glass, and centrilobular opacities without honeycombing in lower lobe and subpleural region predominantly (A), Surgical lung biopsy specimens (rt S9) are showing bronchiolocentric fibrosis (HE x12.5) (B), and subpleural collagen deposition mimicking usual interstitial pneumonia (HE x12.5) (C), however, existing structure is preserved (EVG x12.5) (D).

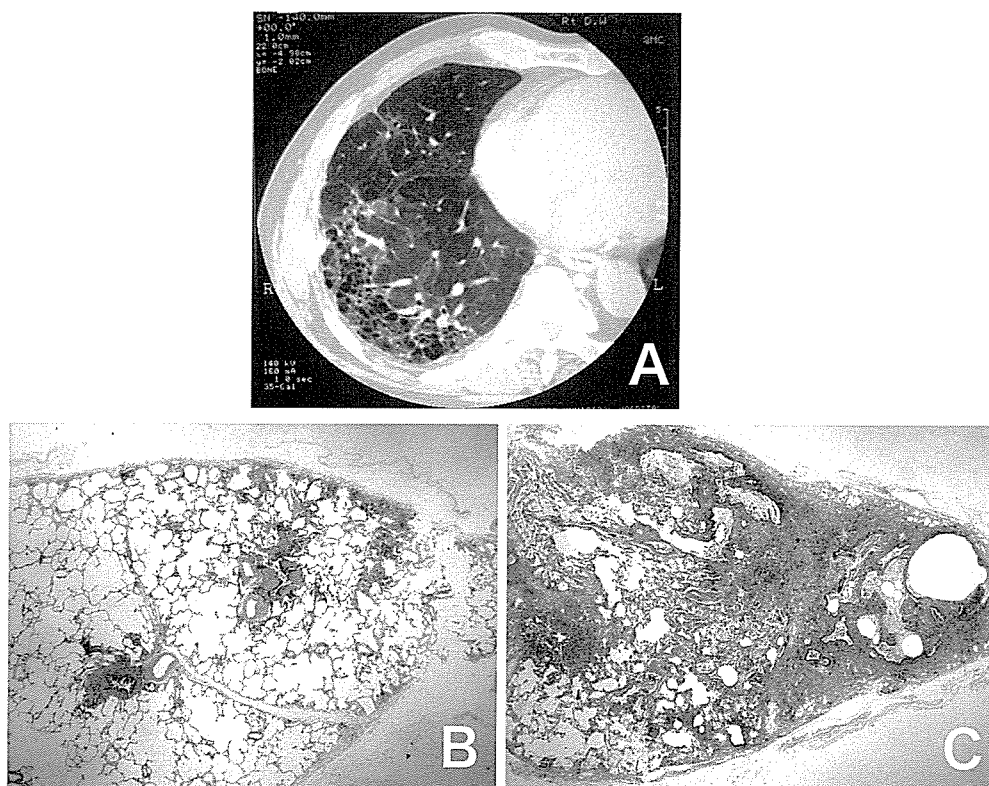


Figure 2 High resolution computed tomography (HRCT) and histological findings of case 6. HRCT is showing reticular, ground glass opacities with cystic change in lower lobe and subpleural region predominantly (A), Surgical lung biopsy specimens (rt S4) are showing bronchiolocentric fibrosis (HE x12.5) (B), and another specimens (rt S8) are showing honeycombing with cystic change (HE x12.5) (C).