

表2 治療効果と各種酸化ストレスマーカーの推移

症例	重症度	Δ H ₂ O ₂ (%)	Δ tGSH (%)	Δ GSSG (%)	Δ GSH (%)	Δ GSH/GSSG (%)	Δ 8OHd-G (%)	治療効果
1	I	-247 (-47)↓	229 (30)↑	-0.3 (-15)↓	230 (30)↑	215 (53) ↑	-18 (-79)↓	改善 (12M)
2	I	-62 (-17) ↓	169 (19)↑	-0.7 (-40)↓	170 (19)↑	493 (99) ↑	-14 (-60) ↓	改善 (12M)
3	I	-70 (-22) ↓	126 (15)↑	-1.1 (-57)↓	128 (15)↑	772 (169) ↑	-12 (-41) ↓	不変 (12M)
4	III	-36 (-13) ↓	206 (26)↑	-0.6 (-35)↓	207 (26)↑	458 (93) ↑	5.9 (34) ↑	不変 (12M)
5	I	70 (22) ↑	0.7 (0.08)→	-0.7 (-56)↓	2 (0.2) →	938 (129) ↑	8 (183) ↑	悪化 (6M)
6	III	62 (11) ↑	250 (33)↑	0.2 (13) ↑	250 (33)↑	107 (18) ↑	10 (326) ↑	悪化 (6M)
7	IV	-2 (0.6) →	238 (27)↑	0.2 (14) ↑	237 (27)↑	58 (12) →	-24 (-78) ↓	悪化 (6M)

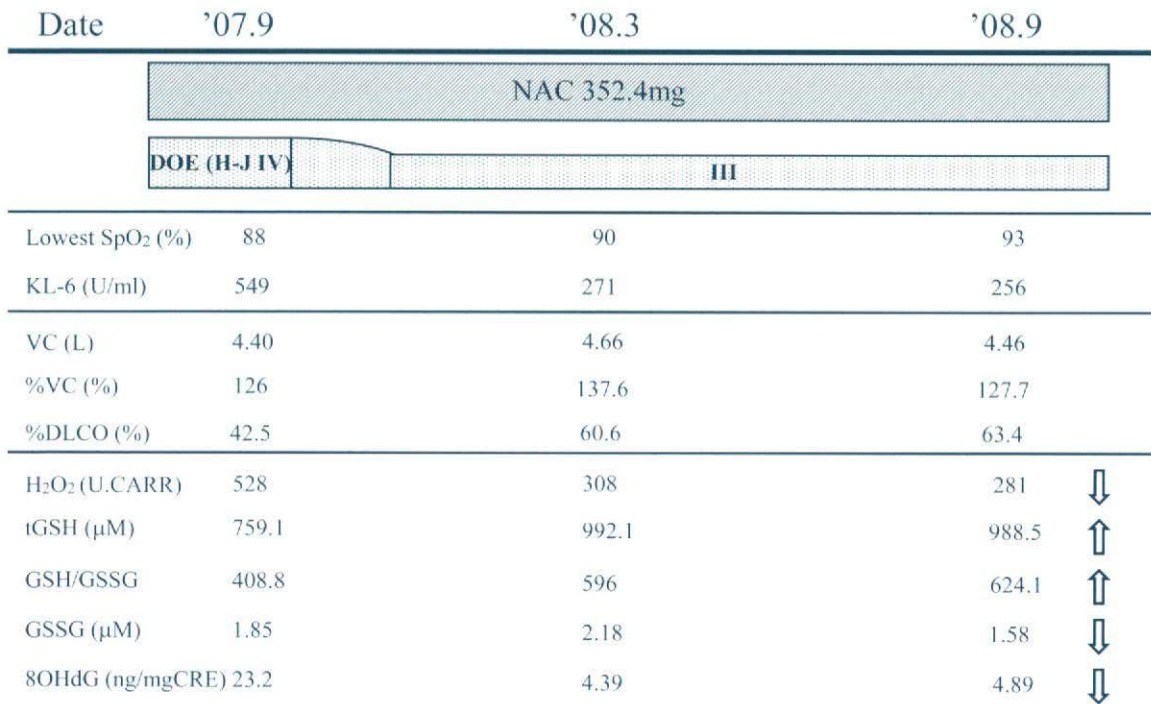


図4 酸化ストレスマーカーの経時的推移1

いたところ、NAC吸入後に血中tGSH濃度は有意に増加し、DNA酸化損傷マーカーである尿中8OHd-Gも有意に低下した。さらにGSH/GSSG比も有意に増加したことから、NAC吸入により血中(全身)へのGSH補充が可能となり、その結果、酸化-抗酸化不均衡も改善し、レドックス制御を回復させることが明らかとなった。さらに各種酸化ストレスマーカーの推移を総合的に評価することにより、治療効果判定に応用できることが可能と考えられる。一方で、血中tGSH濃度が増加しても、血中H₂O₂量が減少しない場合や、レドックスバランスが改善しにくい場合もあり、症例によってはグルタチオンの補充だけでは、十分な治療効果が得られないことがある。そのような症例では、今後、ステロイドや免疫抑制剤との併用の他、抗酸化作用も合わせ持った抗線維化剤であるpirfenidoneとの併用も考慮すべきと考えられる。

参考文献

- 1) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG: Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370-372.
- 2) Beeh KM, Beier J, Haas C, Kornmann O, Mücke P, Buhl R: Glutathione deficiency of lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 1119-1123.
- 3) 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; 8: 2229-2242.
- 4) 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編：特発性間質性肺炎・診断と治療の手引き。南光堂、東京、2004。
- 5) MacNee W, Rahman I: Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 553-558.
- 6) Kuwano K, Nakashima N, Inoshima I, Hagimoto N, Fujita M, Yoshimi M, Maeyama T, Hamada N, Watanabe K, Hara N: Oxidative stress in lung epithelial cells from patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 232-240.

間質性肺炎における sildenafil 療法に関する研究

研究協力者 谷口博之 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨 IPF を含む間質性肺炎症例に対する sildenafil 投与によりもたらされる治療効果を多面的に評価し検討した結果、呼吸困難感は 36.1% の症例で改善し、定常運動負荷試験による運動耐容能は 54.8% で改善し、健康関連 QOL も SGRG の total score で 54.5% の症例で有意な改善を認めた。難治病態である肺高血圧を有する間質性肺炎症例に対するこれらの結果は、少数例の検討であり統計学的な有意差は認めないものの、sildenafil の有効性を示唆すると思われる。

A. 研究目的

IPF を含む間質性肺炎症例に対する sildenafil 投与によりもたらされる治療効果を多面的に評価し検討した。

B. 研究方法

当院通院中の間質性肺炎患者で右心カテーテル検査により平均肺動脈圧 (mPA) が 25mmHg 以上を確認した 11 症例を対象とした。sildenafil 投与前と、投与 3 ヶ月後の治療効果を、呼吸困難の指標として、baseline dyspnea index (BDI)、Medical Research Council (MRC) 息切れスケール、運動耐容能として、6 分間歩行テスト (6 minute walking test: 6MWT)、シャトルウォーキングテスト (shuttle walking test: SWT)、定常運動負荷試験 (VO₂ max の 80%)、健康関連 QOL としては、SGRQ、肺高血圧の指標は右心カテーテル検査を用いて多面的に評価した。

C. 研究結果

対象は 11 例、平均年齢 66.5 ± 9.5 才、男 / 女 8/3 例、IPF 6 例 (うち UIP 確認 1 例)、IIPs 2 例、CVD-IP 3 例 (うち PSS2 例、RA1 例) であった。各項目の治療開始前の平均値は % VC 58.7 ± 15.6 %、% DLco 20.0 ± 10.9%、MRC 3.0 ± 0.89、BDI 4.5 ± 1.9、6MWD 269.8 ± 105.5m、SGRQ 70.9 ± 15.6、mean PA 33.8 ± 7.61mmHg、PARI

658.9 ± 236.2 dynes · s · cm⁻⁵ · m² であった。3 ヶ月の sildenafil 治療で、11 例中 BDI は 4 例 (36.4%) に 1 ポイント以上の改善が見られ、SGRQ が 4 点以上改善した例が 6 例 (54.5%)、6MWT が 20% 以上改善した例が 2 例 (18.2%)、SWT が 20% 以上改善したのが 3 例 (27.3%)、定常運動負荷試験が 20% 以上改善した症例が 6 例 (54.6%)、mPA は 4 例 (36.0%) の改善にとどまったが、PVRI は 81.8% の症例で改善したが、いずれも治療前後での有意差は認めなかった。

D. 考察

肺高血圧を合併した間質性肺炎における sildenafil の効果を検討した結果、呼吸困難感は 36.1% の症例で改善し、定常運動負荷試験による運動耐容能は 54.8% で改善し、健康関連 QOL も SGRG の total score で 54.5% の症例で有意な改善を認めたため、少数例の検討で統計学的な有意差は認めないものの、sildenafil の有効性を示唆すると思われる。

E. 結論

肺高血圧を有する間質性肺炎において sildenafil 療法が肺高血圧症を有する間質性肺炎症例において呼吸困難感、運動耐容能、健康関連 QOL など多面的に改善させる可能性がある事が判明した。今後、本邦でも多施設共同研究が

必要と考えられるが、症例選択基準、primary および secondary endpoint の設定について更なる検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石原享介, 谷口博之, 藤田次郎/編. 呼吸器病レジデントマニュアル 第4版, 医学書院, 東京, 2008:P.425-430
 - 2) 谷口博之 [編集]. 石原享介, 谷口博之, 藤田次郎/編. 呼吸器病レジデントマニュアル 第4版, 医学書院, 東京, 2008
 - 3) 近藤康博, 谷口博之. 特発性肺線維症 第3章 診断 最新医学:別冊 [新しい診断と治療のABC 55] 呼吸器7 特発性肺線維症. 最新医学社. 大阪, 2008:P.51-60
 - 4) 泉 孝英 [司会], 北市正則, 谷口博之, 村田喜代史, 長井苑子. [座談会] 特発性肺線維症の臨床—現状と課題 最新医学:別冊 [新しい診断と治療のABC 55] 呼吸器7 特発性肺線維症. 最新医学社. 大阪, 2008:P.171-179
 - 5) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患のBAL所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 c. 特発性器質化肺炎 (COP). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京, 2008:P.61-64
 - 6) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患のBAL所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 d. 急性間質性肺炎 (AIP). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京, 2008:P.64-65
 - 7) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患のBAL所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 e. 剥離性間質性肺炎 (DIP), 呼吸細気管支炎に伴う間質性肺疾患 (RB-ILD). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京, 2008:P.66-68
 - 8) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患のBAL所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 f. リンパ球性間質性肺炎 (LIP). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版, 東京, 2008:P.68-69
 - 9) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患のBAL所見 B. 間質性肺炎 8. 他のびまん性疾患 a. 特発性肺線維症の急性増悪. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版, 東京, 2008:P.85-87
 - 10) 近藤康博, 片岡健介, 谷口博之. 間質性肺炎の呼吸管理. 岡元和文/編. エキスパートの呼吸管理. 中外医学社, 東京, 2008:P.340-345
 - 11) 谷口博之, 近藤康博, 片岡健介, 小倉高志, 上甲 剛, 藤本公則, 澄川裕充, COLBY Thomas V., 北市正則. 呼吸機能障害を認めない特発性肺線維症症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成19年度研究報告書. 東京, 2008:P.113-117
 - 12) 谷口博之, 海老名雅仁, 貫和敏博, 田口善夫, 菅 守隆, 井上義一. 特発性肺線維症の急性増悪に関する2次アンケート調査の解析結果報告. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成19年度研究報告書. 東京, 2008:P.113-117
- ### 雑誌
- 13) 当院における特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪症例に対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の検討. エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 12;1:P. 33-34, 2008
 - 14) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic

pulmonary fibrosis. *Respirology*, 13;3:P.394-399, 2008

- 15) 林田美江, 藤本圭作, 久保惠嗣, 瀬山邦明, 井上義一, 西村正治, 佐久間聖仁, 栗山喬之, 赤柴恒人, 石坂彰敏, 長瀬隆英, 永井厚志, 三嶋理晃, 友池仁暢, 坂谷光則, 木村 弘, 大井元晴, 福原俊一, 山谷睦雄, 谷口博之, 丸山雄一郎. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. *日本呼吸器学会雑誌*, 46;6:P.428-431, 2008
- 16) 近藤康博, 谷口博之. 急性増悪に関する世界の動向—ATP perspective の発刊をうけて—, *呼吸器科*, 14;2:P.126-132, 2008
- 17) 近藤康博, 西山 理, 市川基司, 谷川吉政, 平松哲夫, 片岡健介, 加藤景介, 木村智樹, 谷口博之. 間質性肺炎の急性増悪との関連から. *肺 癌: Japanese Journal of Lung Cancer*, 48;6:P.732-736, 2008

2. 学会発表

- 1) 恒川 卓, 小林大介, 横山 裕, 木村元宏, 村田直彦, 龍華美咲, 松田俊明, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之. IPF 急性増悪との鑑別が問題となった *H. influenzae* 重症肺炎の 1 例. 第 111 回日本結核病学会東海地方会/第 93 回日本呼吸器学会東海地方会:2008.6, 名古屋
- 2) 宅間裕子, 村田直彦, 片岡健介, 西山 理, 加藤景介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之. 成人水痘肺炎の 1 例. 第 111 回日本結核病学会東海地方会/第 93 回日本呼吸器学会東海地方会:2008.6, 名古屋
- 3) 渡辺尚宏, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之. 肺胞蛋白症の 1 例. 第 111 回日本結核病学会東海地方会/第 93 回日本呼吸器学会東海地方会:2008.6, 名古屋
- 4) Kataoka K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K. Effects of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion for patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 5) Kitaichi M, Inoue Y, Akira M, Arai T, Taniguchi H, Sugimoto M, Yamamori I, Akemura T, Kawabata Y, Sakatani M. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related diffuse infiltrative lung diseases. A study of 30 cases in the first Osaka Symposium on Respiratory Diseases. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 6) Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Kataoka K. The correlations between bronchoalveolar lavage and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 7) 近藤康博, 片岡健介, 谷口博之. 呼吸機能障害を認めない特発性肺線維症症例の検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 8) 田口善夫, 海老名雅仁, 菅 守隆, 井上義一, 谷口博之, 貫和敏博. WEB 登録による急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 9) 渡邊文子, 小川智也, 有蘭信一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介, 片岡健介. Fibrotic nonspecific interstitial pneumonia 患者の運動耐容能に関する諸指標の検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 10) 麻生裕紀, 近藤康博, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 谷口博之. IPF における肺高血圧症の臨床的意義について. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 11) 龍華美咲, 渡邊文子, 小川智也, 有蘭信一, 片岡健介, 加藤景介, 西山 理, 近藤康博, 谷口博之, 西村浩一. 特発性 Fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (fNSIP) 患者における健康関連 QoL (HRQoL) の検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会:2008.6, 神戸
- 12) 片岡健介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹,

西山理, 加藤景介, 北市正則, 禁煙にて改善傾向を認めた非特異性間質性肺炎 (NSIP type 2) の一例. 第 77 回間質性肺疾患研究会: 2008.6, 東京

- 13) 高橋光太, 谷口博之, 近藤康博, 片岡健介. IPF 急性増悪との鑑別が問題となった H. influenzae 感染症の 2 症例. 第 30 回日本呼吸療法医学会総会: 2008.7, 長野
- 14) 近藤康博, 坂本考司, 谷口博之. [シンポジウム] 「RA 肺合併症」間質性肺炎の治療. 第 20 回日本中部リウマチ学会: 日本リウマチ学会中部支部学術集会: 2008.9, 静岡
- 15) 小川智也, 渡邊文子, 有蘭信一, 寶門玲美, 平澤 純, 谷口博之, 近藤康博. 特発性肺線維症患者の HAD 尺度による不安, 抑うつ of 検討. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会: 2008.10, 松山
- 16) 渡邊文子, 小川智也, 有蘭信一, 寶門玲美,

平澤 純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹. 特発性肺線維症 (IPF) と COPD における呼吸リハビリテーションの効果の比較. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会: 2008.10, 松山

- 17) 谷口博之. [教育セミナー] 間質性肺炎の診断と治療. 第 73 回日本結核学会 / 第 62 回日本呼吸器学会 / 第 47 回日本呼吸器内視鏡学会 / 第 32 回日本サルコイドーシス学会 第 61 回呼吸器合同北陸地方会: 2008.10, 福井
- 18) 近藤康博, 谷口博之, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介, 片岡健介, 木村元宏. 非特異性間質性肺炎症例における VCTD の意義. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会: 2008.11, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

間質性肺炎における sildenafil 療法の検討

谷口 博之* 近藤 康博 木村 智樹 西山 理
加藤 景介 片岡 健介 渡辺 尚宏

【背景】 sildenafil は間質性肺炎に伴う肺高血圧症に対し有効との報告がある。

【対象と方法】 公立陶生病院において、右心カテーテル検査にて肺高血圧 (meanPA ≥ 25) を確認した間質性肺炎症例を対象に sildenafil 投与 3 ヶ月後の治療効果を多面的に評価した。

【結果】 対象は 11 例、平均年齢 66.5 ± 9.5 才、男/女 8/3 例、IPF6 例 (うち UIP 確認 1 例)、IIPs 2 例、CVD-IP 3 例 (うち PSS2 例、RA1 例) であった。各項目の治療開始前の平均値は %VC 58.7 ± 15.6 %、%DLco 20.0 ± 10.9 %、MRC 3.0 ± 0.9 、BDI 4.5 ± 1.9 、6MWD 269.8 ± 105.5 m、SGRQ 70.9 ± 15.6 、mean PA 33.8 ± 7.61 mmHg、PVRI 658.9 ± 236.2 dynes \cdot s \cdot cm⁻⁵ \cdot m² であった。3 ヶ月の sildenafil 治療で、11 例中 BDI は 4 例 (36.4%) に 1 ポイント以上の改善が見られ、SGRQ が 4 点以上改善した例が 6 例 (54.5%)、6MWT が 20% 以上改善した例が 2 例 (18.2%)、SWT が 20% 以上改善したのが 3 例 (27.3%)、定常運動負荷試験が 20% 以上改善した症例が 6 例 (54.6%)、mPA は 4 例 (36.0%) の改善にとどまったが、PVRI は 81.8% の症例で改善したが、いずれも治療前後での有意差は認めなかった。

【結語】 肺高血圧を有する間質性肺炎において sildenafil 療法が肺高血圧症を有する間質性肺炎症例において呼吸困難感、運動耐容能、健康関連 QOL など多面的に改善させる可能性がある事が判明した。今後、本邦でも多施設共同研究が必要と考えられるが、症例選択基準、primary および secondary endpoint の設定について更なる検討が必要である。

An assessment of the clinical efficacy of sildenafil in interstitial pneumonia with pulmonary hypertension

Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, Tomoki Kimura, Osamu Nishiyama
Keisuke Katou, Kensuke Kataoka, Motohiro Kimura, Naohiro Watanabe

Department of Respiratory and Allergy, Tosei General Hospital

Background: Therapy with sildenafil has been shown to decrease pulmonary vascular resistance and may improve functional status in patients with interstitial pneumonia and pulmonary hypertension.

Purpose: We evaluated the efficacy of sildenafil against interstitial pneumonia.

Subjects and Methods: Patients with interstitial pneumonia with evidence of pulmonary hypertension defined by a mean pulmonary artery (PA) pressure of ≥ 25 mmHg on right-heart catheterization were followed up in an open-label study of sildenafil. A multilateral evaluation was conducted before and after 3 months of sildenafil therapy. **Results:** This study included 11 patients [age 66.5 ± 9.5 , male/female 8/3, IPF 6 (one certified UIP), IIP 2, CVD-IP 3, %VC 58.7 ± 15.6 %, %DLco 20.0 ± 10.9 %, SGRQ 70.9 ± 15.6 , 6MWD 269.8 ± 105.5 m, mean PA 33.8 ± 7.61 mmHg, PARI 658.9 ± 236.2 dynes \cdot s \cdot cm⁻⁵ \cdot m²]. After 3 month sildenafil therapy, more than one point improvement of BDI was observed in 4 patients (36.4%), more than 20% improvement of 6MWD was observed in 2 patients (18.2%), more than 20% improvement of SWT was observed in 3 patients (27.3%), more than 20% improvement of constant load exercise test was observed in 6 patients (54.6%), more than 4 points improvement of SGRQ in total score was observed in 6 patients (54.5%), and more than 10% improvement of mean PA and PVRI were observed in 4 patients (36.0%), and 9 patients (81.8%), respectively, however, no parameter showed statistically significant differences. **Conclusion:** Sildenafil improved dyspnea, exercise tolerance and health-related QOL in some interstitial pneumonia patients with pulmonary hypertension, and further well-controlled studies are needed to clarify the efficacy.

背景

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は間質性肺炎において代表的な疾患で、呼吸困難、咳、運動耐容能の低下を呈する慢性進行性の予後不良の疾患である^{1,2)}。肺の線維化は、肺血流や酸素の吸収を妨げ、酸素化を悪化させ、呼吸困難と右心不全を招くが、IPFにおける肺高血圧では、必ずしも呼吸機能障害と相関しない症例も認められていることから、線維化の指標とは異なる可能性が指摘されている^{3,4)}。予後因子の検討でも、肺高血圧は呼吸機能障害と独立した因子と報告されていることから^{5,6,7)}、IPFにおける肺高血圧に対する治療戦略の重要が示唆される。

ホスホジエステラーゼ阻害薬の sildenafil は、肺動脈性肺高血圧症において肺動脈の拡張により肺血流を増やし、心負荷を軽減することにより、運動能力や QOL を改善することから⁸⁾、肺高血圧症を合併する IPF への応用が期待されているが、現時点では少数例の報告がなされているのみである^{9,10)}。今回我々は IPF を含む間質性肺炎症例に対する sildenafil 投与によりもたらされる治療効果を多面的に評価し検討した。

対象と方法

当院通院中の間質性肺炎患者で右心カテーテル検査により平均肺動脈圧 (mean pulmonary artery pressure: mean PA) が 25mmHg 以上を確認した 11 症例を対象とした。sildenafil 投与前と、投与 3 ヶ月後の治療効果を、呼吸困難の指標として、baseline dyspnea index (BDI), Medical Research Council (MRC) 息切れスケールを、運動耐容能として、6 分間歩行テスト (6 minute walking test: 6MWT), シャトルウォーキングテスト (shuttle walking test: SWT), 呼気ガステスト, 定常運動負荷試験を、健康関連 QOL (quality of life) としては、St. Georges' Respiratory Questionnaire (SGRQ), 肺高血圧の指標は右心カテーテル検査を用いて多面的に評価した。

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

* 研究協力者

統計解析

数値は平均 ± 標準偏差で表示した。治療前後の比較は Wilcoxon の符号付順位検定を行った。危険率 5% 未満を統計学的に有意差ありと判断した。

結果

患者背景

11 症例の性別は、男性 8 人、女性 3 人、平均年齢は 66.5 ± 9.5 歳であった。病型としては特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 6 例 (うち VATS 施行 1 例)、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) 2 例、膠原病関連の間質性肺炎 (interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: CVD-IP) 3 例 (強皮症 (SSc) 2 例、関節リウマチ (RA) 1 例) であった。sildenafil 投与前の治療の内訳はプレドニゾロン 7 例、シクロスポリン 3 例、シクロホスファミド 1 例、ボセンタン 2 例、ベラプラスト 1 例、在宅酸素療法 7 例であった (表 1)。

また各評価項目の治療前の背景は MRC スコア 3.0 ± 0.89, BDI 4.5 ± 1.9, 6MWD 269.8 ± 105.5 (m), 呼吸機能の各項目は VC 1.80 ± 0.56 (L), %VC 58.7 ± 15.6 (%), DLco 3.04 ± 1.90 (ml/min/torr) (測定可能者 7 例), %DLco 20.0 ± 10.9 (%) であった。SGRQ の各項目は Symptom 72.9 ± 13.3, Activity 84.5 ± 14.2, Impact 60.0 ± 19.3, Total 70.9 ± 15.6 となっており、右心カテーテル検査の各項目は平均肺動脈圧 (mean pulmonary artery pressure: mPA) 33.8 ± 7.6 (mmHg), 肺血管抵抗指数 (pulmonary

表 1 患者背景 1 (n=11)

年齢		66.5 ± 9.5 歳
男:女		8:3
病型	IPF	6例(IPF/UIP1例)
	IIP	2例
	CVD-IP	3例(PSS2例、RA1例)
治療	プレドニゾロン	7例
	シクロスポリン	3例
	シクロホスファミド	1例
	ボセンタン	2例
	ベラプラスト	1例
	在宅酸素療法	7例

vascular resistance index: PVRI) 658.9 ± 236.1 (dynes · s · cm⁻⁵ · m²)となっていた(表2)。

治療効果

3ヶ月後の再評価時において、MRCは3例(27.3%)改善、5例(45.4%)不燃、3例(27.3%)悪化、BDIは4例(36.4%)、5例(45.4%)不燃、2例(18.2%)悪化した。6MWTに関しては20%以上改善した例が2例(18.2%)見られ、6例(54.5%)が不変、3例(27.3%)が悪化した。SWTは3例(27.3%)が20%以上改善し、4例(36.0%)は不変、4例(36.0%)が悪化した。定常運動負荷試験に関しては20%以上の改善は6例(54.6%)であり、不変は3例(27.3%)、悪化は2例(18.2%)であった。生活関連QOLとしてSGRQに関してはそれぞれ4点以上の改善がSymptom 5例(45.4%)、Activity 5例(45.4%)、Impact 6例(54.5%)、Total 6例(54.5%)で確認された。右心カテーテル検査所見としてそれぞれ10%以上の改善がmPA 4例(36.0%)、PARI 9例(81.8%)で確認された。全ての項目にて治療前後で統計学的な有意差は確認されなかった。

考 察

本研究で、肺高血圧を合併した間質性肺炎症例における sildenafil の効果を検討した結果、呼吸困難感は36.1%の症例で改善し、定常運動負荷試験による運動耐容能は54.8%で改善し、健康関連QOLもSGRQのtotal scoreで54.5%の症例で有意な改善

を認めた。難治病態である肺高血圧を有する間質性肺炎症例に対するこれらの結果は、少数例の検討であり統計学的な有意差は認めないものの、sildenafilの有効性を示唆すると思われる。

右心カテーテル検査の検討では、明確なカットオフ値を定めた過去の報告が見当たらなかったため、今回は10%の改善をカットオフ値として検討した。その結果、mPAは4例(36.0%)の改善にとどまったが、PVRIは81.8%の症例で改善している。血管抵抗の改善に比べ肺動脈圧の改善の乏しい理由は明らかではないが、一部の症例では肺動脈拡張に伴い、心拍出量も増加したためと思われる。

今回の6MWDの検討では、20%以上の改善は2例(18.2%)にとどまった。CollardらはIPF患者に対するsildenafil投与による6MWTへの影響を報告しているが、20%以上の改善が57%に認められたと報告している¹⁰⁾。この結果は今回の我々の結果と比べ良好であるが、いずれも少数例の検討であり現時点では結果が異なる原因は不明である。我々の症例がIPFだけではなく膠原病関連IPなども含んでいる事、呼吸機能が我々の症例の方が彼らの症例と比較し不良である事(%VC 58.7% vs 69.4%; %DLco 20.0% vs 32.4%)などが効果の差に関係しているかもしれない。また、3ヶ月の治療期間における間質性肺炎の進行が効果判定に影響する可能性もあるが、今回の検討ではVCが10%以上悪化した症例は1例のみであった。

生活関連QOLに対するsildenafilの効果の報告は肺動脈性肺高血圧症では見られるが、肺高血圧症を合併した間質性肺炎に対する効果を見た報告は

表2 患者背景2

MRC		3.0±0.89
BDI		4.5±1.9
6MWT(m)		269.8±105.5
呼吸機能		
VC	(L)	1.80±0.56
%VC	(%)	58.7±15.6
DLco	(ml/min/torr)(n=7)	3.04±1.90
%DLco	(%)	20.0±10.9
SGRQ		
symptom		72.9±13.3
activity		84.5±14.2
impact		60.0±19.3
total		70.9±15.6
右心カテーテル検査		
meanPA	(mmHg)	33.8±7.6
PVRI	(dynes · s · cm ⁻⁵ · m ²)	658.9±236.1

Baseline Dyspnea Index(BDI)

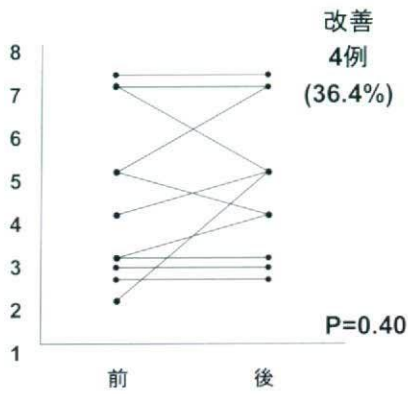


図1 呼吸困難感

6MWD 20%以上改善

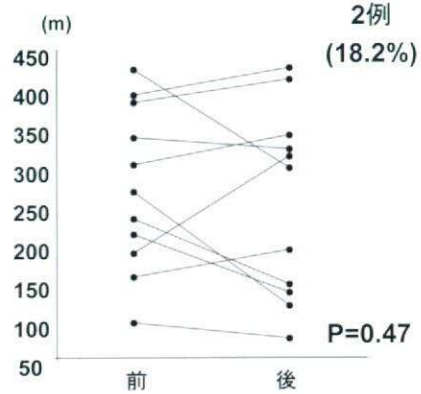
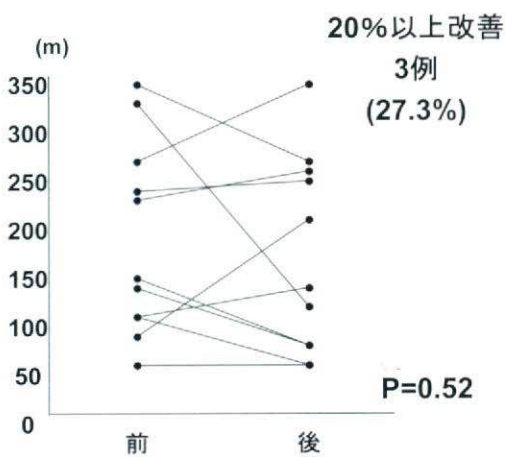


図2 運動耐容能

SWT



定常運動負荷試験

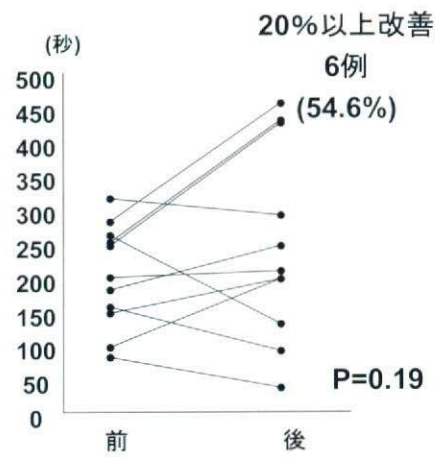
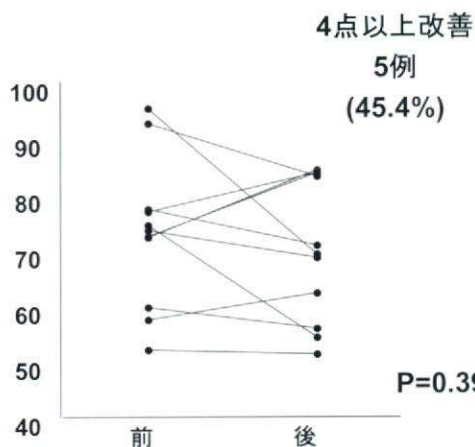


図3 運動耐容能-2

Symptom



Activity

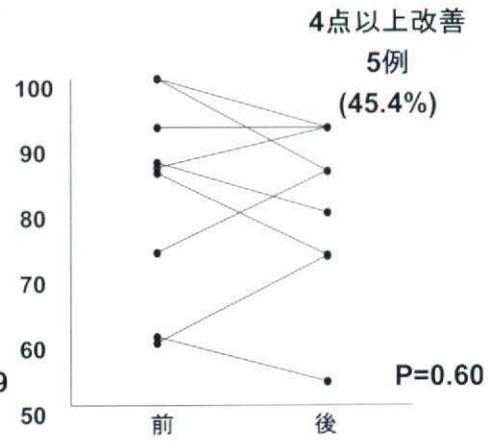


図4 健康関連 QOL: SGRQ-1

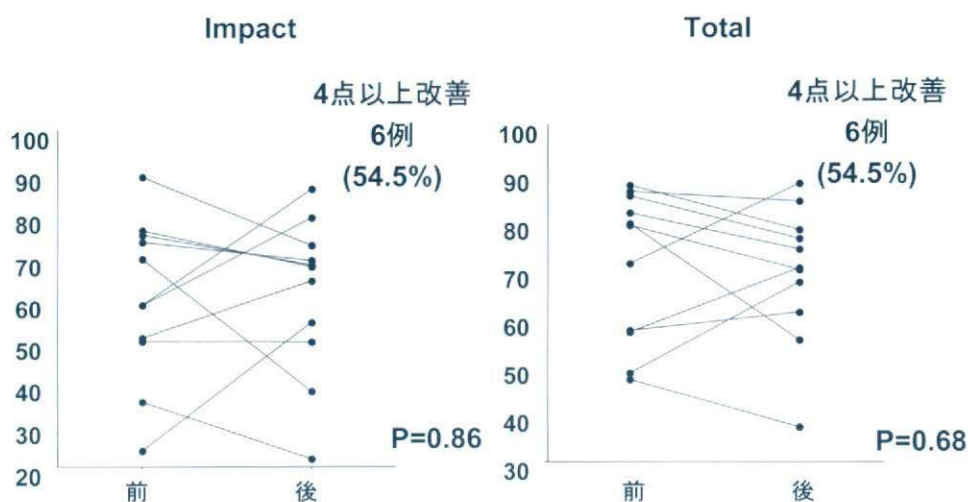


図5 健康関連 QOL: SGRQ-2

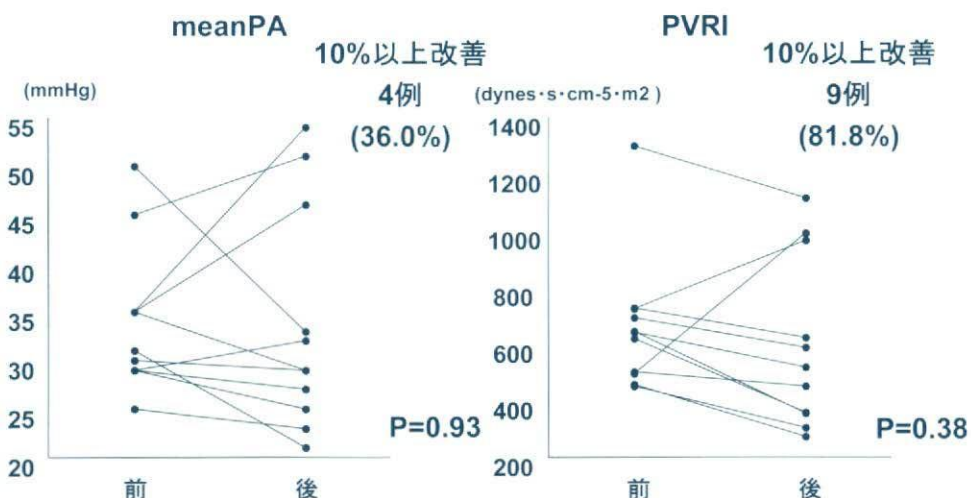


図6 右心カテーテル検査

検索した限りでは認められなかった。今回、我々は SGRQ を用いて MCID (minimal clinical important point) である 4 点をカットオフ値としたところ統計学的に有意差は認めないものの、Symptom, Activity, Impact, Total score いずれも半分前後の症例で改善を認めた。肺血圧合併の間質性肺炎症例は難治病態で重度の健康関連 QOL の障害を有しているため、その臨床的意義は大きいと思われる。今後更に症例を増やし、また観察期間を延長することで、効果の程度、効果が維持される期間などにつき検討が必要であると考えられる。

今回の研究において統計学的な有意差を認めなかったものの sildenafil 療法が肺高血圧症を有する間質性肺炎症例において呼吸困難感、運動耐容

能、健康関連 QOL など多面的に改善させる可能性がある事が判明した。今後、本邦でも多施設共同研究が必要と考えられるが、症例選択基準、primary および secondary endpoint の設定について更なる検討が必要である。

参考文献

- 1) Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 2) American Thoracic Society. 2000. Idiopathic

pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 161: 646-664.

- 3) Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med* 2005; 99: 1431-1439.
- 4) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 131: 657-63.
- 5) Christopher J. Lettieri, Steven D. Nathan, Scott D. Barnett. *et al.* Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2006 129: 746-752
- 6) Nadrous, HF, Pellikka, PA, Krowka, MJ, *et al* The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005, 128 (suppl) : 616S-617S
- 7) Leuchte, HH, Baumgartner, RA, Nounou, ME, *et al* Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173, 744-750
- 8) Joanna Pepke-Zaba, Claire Gilbert, Lorraine Collings, *et al.* Sildenafil Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2008, 133: 183-189
- 9) Ghofrani, HA, Wiedemann, R, Rose, F, *et al* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360, 895-900
- 10) Harold. R. Collard, Kevin J. Anstrom, Marvin I. Schwarz, *et al.* Sildenafil Improves Walk Distance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2007, 131: 897-899

シクロスポリン A 治療中の悪性腫瘍発生症例の検討 間質性肺炎に対する少量ステロイド併用前向き検討から

研究分担者 菅 守隆 済生会熊本病院呼吸器科 部長

研究要旨 我々は、シクロスポリン A (CsA) による線維性間質性肺炎症例での悪性腫瘍の出現頻度と合併症例の検討を行った。少量ステロイドと CsA の併用療法を 6 ヶ月以上施行した線維性間質性肺炎症例 42 例のうち、12% にあたる 5 例の悪性腫瘍（肺癌 3 例、肝癌 1 例、胃癌 1 例）を認めた。CsA 治療開始から悪性腫瘍診断までの日数は平均 860 日であった。CsA 治療開始 750 日以上経過した症例の悪性腫瘍発生頻度 26.6% は、750 日未満の治療症例の発生頻度 3.7% に比し、有意に高率であった。間質性肺炎の CsA 治療歴 2 年以上の症例では悪性腫瘍の発生に注意する必要がある。

A. 研究目的

線維性間質性肺炎症例に対して、現在 ATS/ERS Statement では免疫抑制剤とステロイドの併用療法が暫定的に推奨されている。カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン A (CsA) は臓器移植例を中心に悪性腫瘍の増加が報告されている。我々は線維性間質性肺炎症例に対し、CsA と少量ステロイドの併用療法の効果を 2004 年 10 月より前向きに検討している。今回その検討集団での悪性腫瘍の発生頻度とその発生症例についての検討を行った。

B. 研究方法

2004 年 10 月 1 日から 2008 年 10 月 31 日までに、線維性間質性肺炎と診断された症例のうち、インフォームド・コンセントを行いプレドニゾロンと CsA 2-3mg/kg/day (目標トラフ 80-150ng/ml) にて、前向きに治療を行った全 102 例のうち、CsA と少量ステロイド併用療法を 6 ヶ月以上継続できた 42 症例 (男:女, 27 例:15 例, 平均年齢 64.5 歳, VATS 症例 17 例 臨床診断 25 例, CsA 日数平均 640 日 CsA 処方量中央値 120mg/day) を対象とした。

C. 研究結果

42 症例中 5 例に悪性腫瘍（肺癌 3 例、肝癌 1

例、胃癌 1 例）をの発生を認めた。CsA 治療開始から悪性腫瘍診断までの日数は平均 860 日 (549-1325 日) であった。治療開始 750 日をカットオフとすると、750 日以上での悪性腫瘍発生頻度 26.6% は、750 日未満の治療症例の発生頻度 3.7% に比べ、有意に高率であった ($p=0.027$)。肺癌症例は全 42 症例中肺癌は 3 例 (7.1%) 認めた。発見契機はすべて定期的 CT スクリーニングで、その間隔は 6~9 ヶ月であったにも関わらず、進行癌が多い傾向にあった。

D. 考察と結語

少量ステロイドと CsA の併用療法の 4 年の追跡で 12% に悪性腫瘍を認めた。2 年以上の CsA 加療歴のある患者では有意に悪性腫瘍の頻度が上昇することが示唆された。肺癌のスクリーニングとしては、半年に 1 回は CT でのフォローが必要と考えられた。

G. 研究発表

学会発表 (予定)

第 49 回呼吸器学会総会 (H21.6 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

シクロスポリン A 治療中の悪性腫瘍発生症例の検討： 間質性肺炎に対する少量ステロイド併用前向き検討から

川村 宏大 一門 和哉 村中 裕之 具嶋 泰弘
岩本 範博 高木 誠 久田 友哉 本田美津子
荒川 尚子 一口 修 吉岡 正一 菅 守隆*

我々は、シクロスポリン A (CsA) による線維性間質性肺炎症例での悪性腫瘍の出現頻度と合併症例の検討を行った。少量ステロイドと CsA の併用療法を 6 ヶ月以上施行した線維性間質性肺炎症 42 例のうち、12%にあたる 5 例の悪性腫瘍 (肺癌 3 例, 肝癌 1 例, 胃癌 1 例) を認めた。CsA 治療開始から悪性腫瘍診断までの日数は平均 860 日であった。CsA 治療開始 750 日以上経過した症例の悪性腫瘍発生頻度 26.6%は、750 日未満の治療症例の発生頻度 3.7%に比し、有意に高率であった。間質性肺炎の CsA 治療歴 2 年以上の症例では悪性腫瘍の発生に注意する必要がある。

Solid malignancy among patients received Cyclosporine A for fibrosing interstitial pneumonia

Kodai Kawamura, MD, PhD, Kazuya Ichikado, MD, PhD, Moritaka Suga, MD, PhD, *et al*

Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

Objective: More solid malignancies were observed in transplant recipients treated with cyclosporine A (CsA) than in healthy persons. To describe the incidence of malignancy in patients treated with CsA for fibrosing interstitial pneumonia disease.

Methods: We prospectively reviewed 42 patients who received CsA and prednisolone for fibrosing interstitial pneumonia over 180 days at our hospital from April 2004 to October 2008. The duration of CsA treatment was 640±365days.

Results: Malignancy developed in 5 (11.9%) patients. Time to diagnosis after medical intervention ranged from 549 days to 1325 days (mean, 860 days). Non-small cell lung cancer was diagnosed in 3 cases. These were discovered by routine computed tomography in all case. Liver cancer and Gastric cancer were diagnosed in 1 case, respectively.

Incidence of malignancy was significantly lower in patients who treated with CsA over 750 days than who treated less than 750 days ($p=0.027$).

Conclusion: Our results underline the need of a close follow-up for patients who received CsA over 2 years, leading to cancer detection at an early stage.

緒 言

現時点において、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia : IIPs) に有効性が明らかにされた薬物療法はない。しかし近年、IPF (idiopathic pulmonary fibrosis) や fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP) などの進行性線維性間質性肺炎症例の一部には、積極的な免疫抑制剤の使用により予後の違いがあることが報告されている^{1,2)}。ATS/ERS の international consensus statement では免疫抑制剤と比較的少量のステロイドの併用療法が現在の推奨療法とされている³⁾。

カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリン (Cyclosporine A : CsA) は、シクロフォスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制剤に比べ免疫抑制は軽度であり我が国では頻用されている。皮膚筋炎に伴う間質性肺炎や線維性間質性肺炎症例に対する有効性が報告されている^{4,5)}。

CsA の副作用は主に腎機能障害と高血圧が代表的なものであるが、その免疫抑制効果をもたらすとされる悪性腫瘍の増加もあげられる。

我々は線維性間質性肺炎症例に対し、CsA と少量ステロイドの併用療法の効果を2004年10月より前向きに検討している。今回その検討集団での悪性腫瘍の発生頻度とその発生症例についての検討を行った。

対象と方法

1) 症 例

2004年10月1日から2008年10月31日までに、線維性間質性肺炎と診断された症例のうち、インフォームド・コンセントを行いプレドニゾロンとCsA 2-3mg/kg/day (目標トラフ 80-150ng/ml) にて、前向きに治療を行なった全102例のうち、CsA と少量ステロイド併用療法を6ヶ月以上継続できた42症例を対象とした。(表1)

結 果

1) 悪性腫瘍の発生

42症例中5症例(11.9%)に悪性腫瘍(肺癌3例、肝癌1例、胃癌1例)の発生を認めた(表2)。CsA 治療開始から悪性腫瘍診断までの日数は平均860±255日であった。治療開始750日をカットオフとして悪性腫瘍発生頻度を検討すると750日以上治療群の発生頻度26.6%(15例中4例)は、750日未満の治療群の発生頻度3.7%(27例中1例)に比し、有意に高頻度であった($p=0.027$)(表3)。肺癌症例ではすべてが定期CTスクリーニング、肝癌、胃癌は検査値異常が悪性腫瘍の発見契機であった。肝癌症例はB型・C型肝炎の既往のないものであった。

表1 患者背景

男:女	27:15
平均年齢	64.5歳 (50-78歳)
診断	VATS17例 臨床診断25例
CsA治療日数	平均640±365日 (188-1447日)
CsA処方量	中央値 120mg/day 70-240mg/day

表2 悪性腫瘍発生症例

症例	年齢/性別	診断	治療日数	発見契機	悪性腫瘍
1	61/F	f-NSIP	860	定期CT	非小細胞肺癌
2	76/M	UIP with RA	756	定期CT	非小細胞肺癌
3	58/F	f-NSIP with SSc	1325	定期CT	非小細胞肺癌
4	77/M	f-NSIP	811	検査値異常	肝癌
5	68/M	Chronic HP	549	検査値異常	胃癌

2) 肺癌症例の検討 (表 2, 4)

全 42 症例中肺癌は 3 例 (7.1%) 認めた。その発見契機となった CT スクリーニングの間隔は、2 例が 6 ヶ月、1 例が 9 ヶ月であった。組織型はすべて非小細胞肺癌 (腺癌 1 例、扁平上皮癌 2 例) で、病期は 2 例が進行癌であった。1 例は stage Ib で有ったが、肺機能などより外科手術は選択できなかった。3 例中 2 例が報告時点で死亡されており、肺癌は予後規定因子として重要な要素である。腫瘍倍加時間を計測できた症例は 2 例で、腺癌症例 62 日、扁平上皮癌 73 日であった。

考察と結語

今回 4 年間にわたる CsA とステロイド併用療法併用群から 11.9% の悪性腫瘍の発生を認めた。発生した悪性腫瘍の 5 例中 3 例は肺癌であった。間質性肺炎経過中の肺癌発生についての報告が本邦を中心にいくつかあり、そのいずれの報告も 5 年の観察期間で 7% 前後の発生率を報告しており、年間あたり数パーセント程度に肺癌が発見されると推定されている^{6,8)}。今回の我々の検討でも、4 年の観察期間で、7.1% と過去の報告と同様の傾向が認められた。この成績だけを見ると、CsA とステロイド併用療法でも過去の慢性間質性肺炎と肺癌の発生は変わらないようにも見えるが、症例数も少なく、今後の症例の蓄積が必要と考える。

今回我々の 3 例の肺癌は、すべてが定期的 CT スクリーニングが発見契機となっている。6~9 ヶ月ごとの検査にも関わらず、2 例は診断時すでに進行癌であった。既存の肺病変のため、画像のわずかな変化を発見することが困難であることも原因にあると考えられるが、CsA が腫瘍進行を促進させている可能性もあると考える。CsA の元々もつ免疫抑制誘導機能のみでなく、自体が血管新生促進やサイトカイン産生に関与し、腫瘍の initiation や progression に有意に働いているという報告もある。今回我々は腫瘍の進展を腫瘍倍加速度の面から検討した。腫瘍倍加速度は報告により様々であるが、usuda らの原発性肺癌で件とした報告では腺癌が

表 3 悪性腫瘍の発生頻度



表 4 肺癌発症例

症例	病期	組織型	DD	治療	転帰
1	T2N0M0	扁平上皮癌	73日	RFA	RFA後気胸→急性増悪死
2	T4N2M0	扁平上皮癌	—	Chemo	癌死
3	T4N2M1	腺癌	62日		

DD: 腫瘍倍加時間 RFA: 経皮的ラジオ波焼灼治療 Chemo: 化学療法

200 日前後、扁平上皮癌で 100 日前後としている⁹⁾が、今回我々が経験した症例では、いずれも 70 日前後で、CsA 使用下では進展速度が速いことが推測された。臓器移植後 CsA を使用した例の報告でも、定期レントゲンに関わらず、発見時は進行癌が多かったとする報告もあり、現在の所、我々は CsA 使用状況下では、半年に一回は定期的な CT による肺癌のスクリーニングが必要であると考えている。

肝臓癌は、CsA などの免疫抑制剤使用中の発生はほとんどが B 型や C 型肝炎の再活性化に伴う発癌が多いとされているが、今回我々の経験したケースは B 型 C 型肝炎を持たない患者で発生している。このことは発癌への CsA の関与を強く疑うものである。

シクロスポリンは、国際癌研究機関では発癌リスク分類で Group 1 とされ、特に皮膚癌、リンパ系腫瘍を増加させるとされている。今回の検討した範囲では、それらの癌は認めていないが、臓器移植例などの報告では、内服後 5~10 年目程度の悪

性腫瘍発生の報告が多く、今後も嚴重な経過観察が必要である。

CsAと同じく、線維性間質性肺炎に用いられるシクロフォスファミドについては、我々の知りうる範囲では、間質性肺炎治療経過中の発癌頻度の報告は見つけることができなかった。今後現在の検討中であるCsAとステロイド併用療法の結果によっては、比較試験での検討が必要となるであろう。

肺癌のみに限れば過去の報告と今回のCsA併用療法群において有意な発生頻度の差は無いようにも見えるが、進行癌が多いこと、非B非C肝臓癌が発生していることからみても、我々はCsAを6ヶ月以上内服し、その治療開始から2年以上経過した間質性肺炎症例では悪性腫瘍の発生に留意する必要があると考える。また肺癌のスクリーニングとしては半年に1回はCTを行う必要があると考える。今後さらなる症例の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) Johnson, M. A., *et al.*, Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*, 1989. 44 (4) : p. 280-288.
- 2) Raghu, G., *et al.*, Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*, 1991. 144 (2) : p. 291-6.
- 3) Douglas, W. W., J. H. Ryu, and D. R. Schroeder, Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161 (4 Pt 1) : p. 1172-8.
- 4) Qushmaq, K. A., A. Chalmers, and J. M. Esdaile, Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol*, 2000. 27 (12) : p. 2855-9.
- 5) 一門和哉, 高木誠, 村中裕之, 他 外科的肺生検確定 fibrosing interstitial pneumonia 症例に対する少量ステロイドおよびシクロスポリン A の前向き検討 厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成 19 年度研究報告書, 2008.
- 6) Takeuchi, E., *et al.*, Characteristics and management of patients with lung cancer and idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1996. 34 (6) : p. 653-8.
- 7) Okamoto, T., *et al.*, Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2006. 44 (5) : p. 359-67.
- 8) Ogura, T., *et al.*, Incidence and clinical features of lung cancer in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1997. 35 (3) : p. 294-9.
- 9) Usuda, K., *et al.*, Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer*, 1994. 74 (8) : p. 2239-44.

特発性肺線維症に対する新しい治療法の構築

研究分担者 貫和敏博 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学分野 教授

研究要旨 現在特発性肺線維症患者に対する治療効果を検証しているサイクロスポリン A の、抗線維化に関する直接的な効果を筋線維芽細胞で示した。この研究成果は難治性で知られる特発性肺線維症に対する新たな治療の方向性を示している。

A. 研究目的

現在は免疫抑制効果を目的として投与されているサイクロスポリン A が、免疫細胞を介さずに線維化病態を直接抑制しうることを、線維芽細胞を用いて検討を行った。

B. 研究方法

ヒト胎児肺線維芽細胞株に対してサイクロスポリン A が、免疫細胞を介さずに線維化病態を直接抑制しうる可能性をマイクロアレイにて検証した。

（倫理面への配慮）

患者を対象とした治療試験に関しては、当該施設の倫理委員会の承諾を得たプロトコールにそって、患者本人の理解と承諾を得て遂行した。

C. 研究結果

ヒト胎児肺線維芽細胞株 MRC5 を TGFβ によって筋線維芽細胞に分化させ、それに対してサイクロスポリン A は SMA と I 型コラーゲンの産生を抑制した。さらに遺伝子発現の変化も確認することで、免疫抑制作用を介さない直接作用を示した。

D. 考察

膠原病肺の患者を中心に投与された効果が良好なことから特発性肺線維症患者にも投与されているサイクロスポリン A が、Tリンパ球を中心とする免疫抑制作用を介することなく、筋線

維芽細胞自体に効果を示したことは、その臨床的效果を基礎的な面から裏付けることとなった。

E. 結論

この研究成果は難治性で知られる特発性肺線維症に対する新たな治療の方向性を示している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nukiwa T, Suzuki T, Fukuhara T, Kikuchi T. Secretory leukocyte peptidase inhibitor and lung cancer. *Cancer Sci.* 2008 May;99 (5) : 849-55.
- 2) Inoue A, Xin H, Suzuki T, Kanehira M, Kuroki Y, Fukuhara T, Kikuchi T, Maemondo M, Nukiwa T, Saijo Y. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci.* 2008 Aug;99(8): 1679-84.
- 3) Sakakibara T, Saijo Y, Fukuhara T, Gomi K, Inoue A, Ishimoto O, Sugawara S, Nukiwa T. Adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor gene mutations in three siblings. *J Thorac Oncol.* 2008 Mar;3 (3) : 311-3.

2. 発表

- 1) Hirota N, Ohta H, Tamai T, Nukiwa T, Ebina M. Cyclosporine reduces collagen synthesis by lung myofibroblasts; a supportive evidence for its

treatment of pulmonary fibrosis. AJRCCM 177; A733, 2008

- 2) Hirota N, Ohta H, Tamai T, Nukiwa T, Ebina M. Simultaneous alterations of gene expressions in different cell components of alveolar septa; induced by TGF- β 1 and recovered by cyclosporine. AJRCCM 178; 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

サイクロスポリン A の線維化抑制効果に関する 遺伝子発現プロファイリング

廣田 直¹ 海老名雅仁¹ 太田 洋充¹ 玉井ときわ¹
小野 学¹ 久田 修¹ 大河内眞也¹ 玉田 勉¹
光石陽一郎¹ 本間 栄² 貫和敏博^{1*}

【背景と目的】カルシニューリン阻害剤であるサイクロスポリン A は T 細胞のサイトカイン産生を選択的に抑制しその効果を表す。近年、その細胞外マトリックスへの働きについて報告が見られるものの、直接的な線維化抑制効果の機序は不明である。

【方法】ヒト胎児肺線維芽細胞株 MRC-5 に TGF- β およびサイクロスポリン A を反応させ、 α SMA, Type I collagen の経時的発現変化、および遺伝子発現プロファイリングについて検証した。

【結果】TGF- β で増加した α SMA, Type I collagen の発現量はサイクロスポリン A により減少することを PCR で確認した。TGF- β で発現が増加した遺伝子は 467 個あり、サイクロスポリン A によってそのうち 5 個が減少した。また逆に TGF- β によって発現の減少をみた遺伝子は 823 個であり、そのうちサイクロスポリン A によって修復された遺伝子は 8 個であった。

【結論】サイクロスポリン A は筋線維芽細胞への分化、細胞外マトリックスの産生を抑制した。得られた遺伝子の検証は、肺線維症への有効な治療を示唆するものと考えられる。

Gene Expression Profiling in Lung Fibroblasts on Suppressive Effect of Cyclosporine A

N. Hirota, M. Ebina, H. Ohta, T. Tamai,
M. Ono, S. Hisata, S. Ohkouchi, T. Tamada,
Y. Mitsuishi, T. Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

The calcineurin inhibitor cyclosporin A (CsA) is a potent immunomodulatory agent mainly through selective inhibition of transcription of T-cell cytokine genes. Recent investigations have revealed its effects on extracellular matrix composition but precise cellular and molecular mechanisms are not well known. The object of this study is to investigate the plausible inhibitory effects of cyclosporin A on collagen production and myofibroblasts differentiation, and to reveal gene expression profile of these.

TGF- β induced differentiation to myofibroblasts, which was represented as α SMA expression, was abated by an effect of cyclosporin A. And expression level of type I collagen was also abated. The expressions of 5 out of 467 genes upregulated by TGF- β 1 were reduced by CsA and 8 out of 823 genes downregulated by TGF- β 1 were recovered by addition of CsA.

Cyclosporin A can directly reduce collagen synthesis by lung myofibroblasts and contribute to effective therapy against idiopathic pulmonary fibrosis.