

はじめに

びまん性肺胞出血 (Diffuse Alveolar Hemorrhage: DAH) は、画像検査におけるびまん性肺陰影の存在とその病変部位に対する気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) にて血性液を回収することにより診断される¹⁾。今回、我々は BAL にて回収液が肉眼的に血性となった当院での症例において原因疾患およびその臨床像を明らかにするための臨床的検討を行った。

対象と方法

2005年3月より2008年10月までの期間に当科でBALを行った245例のうち血性液を回収した27症例を対象とした。BALは気管支鏡下に生理食塩水30mlにて病変部位を5回洗浄する方法を用いた。病歴より①BAL液が洗浄回数を重ねるごとに血性が濃くなったこと②胸部CT写真で2葉以上にまたがるびまん性の肺陰影が存在し局所からの出血が否定できること、の条件を満たす症例を対象とした。各症例について年齢・性別・原因疾患・治療・予後などの因子を検討した。

結 果

対象となった27症例の平均年齢は63.2歳、性別は男性18例、女性は9例であった。全例が入院中の症例であった。原因疾患は感染症11例(41%)、薬剤性肺障害4例(15%)、膠原病もしくは自己免疫疾患4例(15%)、間質性肺炎2例(7%)、心原性肺水腫2例(7%)、特発性器質化肺炎(Cryptogenic organizing pneumonia: COP)1例(4%)、antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 陰性の血管炎症候群1例(4%)、原因不明2例(7%)であり多彩な疾患群が含まれていた。感染症11例の内訳は細菌性肺炎7例、真菌性肺炎2例、異型肺炎1例、ニューモシスチス肺炎1例であり、膠原病もしくは自己免疫疾患4例の内訳はMyeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 関連血管炎2例、

Systemic lupus erythematoses (SLE) 1例、Goodpasture 症候群1例であった。(Table1) 先行する呼吸器症状としては、27例中15例に呼吸困難、7例に血痰、3例に咳、3例に胸痛を認めたが5例に関しては呼吸器症状を全く伴わず胸部異常陰影にて偶然に病変を指摘されていた。(Fig. 1)

治療については、DAHに対し11例にステロイドパルスの投与が、さらに7例にステロイドパルスおよび免疫抑制剤の併用がなされ、残りの9例には両者とも投与されていなかった。予後については軽快が16例・死亡が11例でありステロイドパルス・免疫抑制剤投与の両者とも施行しなかった9例は全例軽快していた。(Table1)

各症例の胸部CT写真の病変所見においては、スリガラス陰影を主体とするもの、consolidationを主体とするもの、間質性陰影を主体とするもの、これらいずれもが合わさったものなど陰影の所見も多彩であった。(Fig. 2) 前述のようにBAL施行時の呼吸状態が悪い症例が多く、病理組織検体を採取することができたのは剖検例の3例のみであり、その病変所見はいずれもdiffuse alveolar damage (DAD) パターンであった。

考 察

DAHは肺胞腔内に血液が充満することによっておこる病態であるが、発症すると呼吸状態の急速な悪化を来とし重篤な状態に陥ることが多い。実際には、画像検査でのびまん性肺陰影の出現と気管支鏡検査にて病変に向けてBALを施行し洗浄回数を重ねる度に徐々に濃くなる血性洗浄液を得ることにて確定診断を得る^{2,3)}。

DAHはSLEやANCA関連血管炎症候群などの自己免疫疾患を背景とする毛細血管炎の一症状として出現するという文献が多く一般的にそのように認識されているが^{4,5)}、今回の我々の検討では自己免疫疾患との関連が疑われたDAH症例は27例中4例に過ぎず、その他は多彩な疾患であった。角川らは、DAH10症例の検討において原因疾患は様々であると我々と同様の報告をしており⁶⁾、石田らやSpeckらはこうしたことを踏まえ同様の症例群をびまん性肺胞出血症候群(diffuse alveolar hemorrhage syndrome)という概念で報告してい

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

* 研究協力者

Table 1 Profile, treatment and prognosis of patients

Sex	Age	Primary disease	Detailed diagnosis	steroid pulse	immuno-suppressive agents	prognosis
F	47	Infection	Bacterial pneumonia	○	-	death
F	63	Infection	Bacterial pneumonia	-	-	survival
F	69	Infection	Bacterial pneumonia	-	-	survival
F	80	Infection	Bacterial pneumonia	-	-	survival
M	44	Infection	Bacterial pneumonia	○	-	survival
M	57	Infection	Bacterial pneumonia	○	-	survival
M	78	Infection	Bacterial pneumonia	-	-	survival
M	48	Infection	Fungal pneumonia	-	-	survival
M	58	Infection	Fungal pneumonia	-	-	survival
M	71	Infection	Atypical pneumonia	○	○	survival
M	61	Infection	Pneumocystis pneumonia	-	-	survival
M	56	Drug induced lung injury:DILD		○	-	death
M	65	Drug induced lung injury:DILD		○	-	death
M	68	Drug induced lung injury:DILD		○	-	death
M	76	Drug induced lung injury:DILD		○	-	death
F	68	Autoimmune or collagen disease	MPO-ANCA associated vasculitis	○	○	survival
M	80	Autoimmune or collagen disease	MPO-ANCA associated vasculitis	○	○	survival
F	28	Autoimmune or collagen disease	Systemic lupus erythematoses:SLE	○	-	survival
F	78	Autoimmune or collagen disease	Goodpasture's syndrome	○	○	death
F	70	Interstitial pneumonia:IP		○	-	death
M	63	Interstitial pneumonia:IP		○	○	death
M	73	Cardiogenic pulmonary edema		○	-	death
M	83	Cardiogenic pulmonary edema		-	-	survival
M	71	Vasculitis syndrome(ANCA negative)		○	○	survival
M	6	Cryptogenic organizing pneumonia:COP		-	-	survival
M	61	Unknown		○	○	death
M	84	Unknown		○	-	death



Fig. 1 Initial respiratory symptoms of the cases included in the analysis.

る^{1,7)}。

DAHの先行症状においては、今回の検討では27例中22例で発症時より呼吸困難・血痰などの呼吸器症状を有していたが、残りの5例に関しては呼吸器症状を有していなかった。DAHの約3分の1の症例で血痰・喀血を認めず、胸部画像検査にて初めて異常を指摘されるという症例は珍しくない²⁾。よって、DAHを合併症として持つことが報告されている疾患を持つ患者においては呼吸器症状が無くとも常に肺病変の検索を怠らないようにすることが重要であると考えられる。

DAHに対する治療については前述したようにDAHが自己免疫疾患の一症状として出現すると認識されているからか、ステロイドパルス・免疫抑制剤の投与が行われていることが多い。しかし、今

回の検討では27例中9例に対して上記の両者とも施行されていなかったがこの9例に関しては全例が軽快していたためDAHに対し必ずしもステロイドパルス・免疫抑制剤が必要ではないと考える。

DAH症例において画像所見特にhigh resolution computed tomography (HRCT)の所見はその原因疾患を探るうえで重要である。今回の検討では大葉性肺炎を疑うようなconsolidationを主体とする症例や全ての要素が入り混じった症例も存在しており画像所見だけでDAHに至っているかどうかを判断することは極めて困難であることが示唆された。

DAHの病理所見については、①肺胞隔壁およびそこを走行する毛細血管炎への好中球の浸潤を主体としそこから肺胞腔内への出血を示す'pulmonary capillaritis pattern'②肺胞隔壁が全く破壊されず肺胞内への出血のみ認められる'Bland pulmonary hemorrhage pattern'そして③肺胞隔壁の浮腫・硝子膜の形成に肺胞腔内への出血を伴う'DAD pattern'の3つに分類される^{1,2,8,9)}。GreenらはDAHは如何なる機序に因ろうとも肺胞構造が破壊され肺胞腔内に出血が起これば認められるものであると主張している。さらに彼らは、DAH症例の肺生検の病理学的所見としてpulmonary

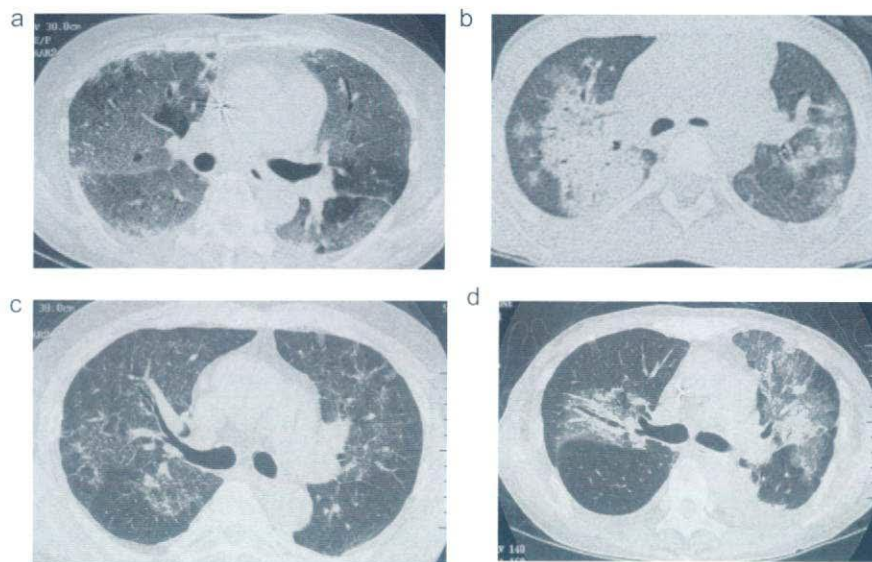


Fig. 2 Various findings of diffuse alveolar hemorrhage in chest CT.
 (a) diffuse ground-glass opacity in a patient with Goodpasture's syndrome.
 (b) patchy areas of consolidation in a patient with cryptogenic organizing pneumonia.
 (c) interlobular septal thickening in a patient with pneumocystis pneumonia.
 (d) superimposition of various findings in a patient with bacterial pneumonia.

capillaritis の頻度が最も高くこれらが自己免疫疾患と関連が深いため、DAH が自己免疫疾患の 1 症状であるという固定概念が生まれ、誤った診断や治療に至ってしまうと警告している¹⁰⁾。

結論として、DAH 症例の原因疾患は多岐にわたり、画像所見・経過も症例によって大きく異なっていた。DAH は一般的に自己免疫疾患の一症状として認識されているが、びまん性に肺胞腔内が血液で充満されれば起こる病態であり治療において必ずしもステロイドパルス・免疫抑制剤が必要ではない症例も多いことが判明した。詳しい病歴を聴取し諸検査の結果を統合し臨床的にDAHの原因を追求したうえで治療法を決定することが必要である。

参考文献

- 1) Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-17.
- 2) Fontenot AP, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: King TE Jr, Schwarz MI ed. *Interstitial Lung Disease*. 4th ed. Canada: Hamilton, 2003; 632-56.
- 3) Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25: 583-92.

- 4) Zamora MR, Warner ML, Tuder R, *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 192-202.
- 5) Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, *et al.* Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2037-40.
- 6) 角川 智, 迎 寛, 川畑 優, 他. びまん性肺胞出血 10 例の検討. *気管支学*; 2003; 25: 85-89.
- 7) 石田 一, 積 玲, 井上 健, 他. びまん性肺胞出血症候群の臨床的検討 (予後を中心として). *日呼吸会誌* 2003; 41: 851-6.
- 8) Travis WD, Colby TV, Lombard C, *et al.* A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1112-25.
- 9) Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, *et al.* Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5: 309-19.
- 10) Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, *et al.* Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; 110: 1305-16.

原因不明の慢性線維化性間質性肺炎連続例における喫煙の関与

研究分担者 金澤 實 埼玉医科大学呼吸器内科

研究要旨 今回我々は慢性線維化性特発性間質性肺炎における臨床的・画像的特徴と喫煙の関与について検討した。胸部 HRCT 所見より、小葉中心性肺気腫を伴う間質性肺炎で全例喫煙歴のある群 (IPE)、小葉中心性肺気腫を伴わない間質性肺炎で喫煙歴のある群 (IPS)、小葉中心性肺気腫を伴わない間質性肺炎で喫煙歴のない群 (IPNS) の 3 群を設定し、それぞれの画像パターンを解析し、蜂巣肺、小葉中心性肺気腫、壁の厚い嚢胞 (thick-walled large cyst: TWLC) の拡がりをスコア化した。IPE 群では、UIP パターンの頻度が 72% と他群より高かった。TWLC スコアは 46.3, 10.6, 0.0 で、IPE 群で有意に高値であった。

共同研究者

加賀重希子¹⁾、酒井 文和²⁾、白井 裕¹⁾
小林 国彦¹⁾、永田 真¹⁾、萩原 弘一¹⁾

- 1) 埼玉医科大学呼吸器内科
- 2) 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

A. 研究目的

近年、喫煙関連間質性肺疾患や肺気腫と間質性肺炎の合併例の臨床像の報告が散見される。いずれにも喫煙の関与が考えられているが、線維化性特発性間質性肺炎における喫煙の関与は未だ不明確である。今回我々は一定期間に当科外来受診した慢性線維化性特発性間質性肺炎の連続症例 108 例の画像的・臨床的特徴と喫煙の関連について検討した。

B. 研究方法

連続症例 108 例を、小葉中心性肺気腫の有無と喫煙歴の有無により、小葉中心性肺気腫あり喫煙歴あり (IPE) 54 症例、小葉中心性肺気腫なし喫煙歴あり (IPS) 33 症例、小葉中心性肺気腫なし喫煙歴なし (IPNS) 21 症例の 3 群に分類し、肺機能検査と胸部 HRCT 画像所見を牛を向きに検討した。蜂巣肺、小葉中心性肺気腫、直径 2 cm 以上の壁の厚い嚢胞 (thick-walled large cyst:

TWLC) の拡がりを各肺葉でスコア化し、また 1 年以上経過の追える TWLC については形成過程も検討した。

C. 研究結果

平均喫煙指数は IPE 群 52.6、IPS 群 41.0 pack-years であった。IPNS 群では %VC 59.0 と低下を認め、IPE 群では FEV₁% 77.4 と基準範囲内であるものの他群より有意な低下を認めた。3 群全てにおいて %DL_{CO} の低下を認めた。胸部 HRCT で、IPE 群に UIP パターンを 72% 認めた。TWLC スコア・出現頻度ともに、IPE 群において 46.2, 78% と他群より有意に高値であった。また UIP パターンの場合、IPS 群で TWLC の出現頻度が高かった。TWLC は 25 例中 19 例が蜂巣肺部分より、14 例が傍隔壁型肺気腫部分より出現し、禁煙後も進行した。

E. 結論

TWLC は喫煙歴を有する慢性線維化性特発性間質性肺炎の画像的特徴の一つであり、UIP パターンもしくは小葉中心性肺気腫合併例に、より高い頻度で出現する。

G. 研究発表

学会発表

中畑亜希子, 酒井文和, 白井 裕, 金澤 實ほか
喫煙歴を有する特発性肺線維症の画像的・臨床歴検討, 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)
46 巻増刊, Page271 (2008. 05)

H. 知的財産権の出願・登録状況(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
なし

原因不明の慢性線維化性間質性肺炎連続例における喫煙の関与

加賀亜希子¹ 酒井 文和² 臼井 裕¹ 小林 国彦¹
永田 真¹ 萩原 弘一¹ 金澤 實^{1*}

今回我々は慢性線維化性特発性間質性肺炎における臨床的・画像的特徴と喫煙の関与について検討した。胸部 HRCT 所見より、小葉中心性肺気腫を伴う間質性肺炎で全例喫煙歴のある群 (IPE)、小葉中心性肺気腫を伴わない間質性肺炎で喫煙歴のある群 (IPS)、小葉中心性肺気腫を伴わない間質性肺炎で喫煙歴のない群 (IPNS) の 3 群を設定し、それぞれの画像パターンを解析し、蜂巢肺、小葉中心性肺気腫、壁の厚い嚢胞 (thick-walled large cyst: TWLC) の拡がりをスコア化した。IPE 群では、UIP パターンの頻度が 72% と他群より高かった。TWLC スコアは 46.3, 10.6, 0.0 で、IPE 群で有意に高値であった。

緒 言

近年、喫煙関連間質性肺疾患や肺気腫と間質性肺炎の合併例の臨床像の報告が散見される。いずれにも喫煙の関与が考えられているが、線維化性特発性間質性肺炎における喫煙の関与は不明確である。今回我々は、一定期間に当院外来を受診した慢性線維化性特発性間質性肺炎の画像的・臨床的特徴と喫煙の関連について検討した。

対象と方法

2007 年 9 月から 2008 年 12 月の間に埼玉医科大学呼吸器内科を受診した慢性線維化性特発性間質性肺炎の連続症例 108 例を小葉中心性肺気腫の有無と喫煙歴により、小葉中心性肺気腫あり喫煙歴あり (IPE) 54 例、小葉中心性肺気腫なし喫煙歴あり (IPS) 33 例、小葉中心性肺気腫なし喫煙歴なし (IPNS) 21 例の 3 群に分類し、肺機能検査と胸部 HRCT 画像所見を後ろ向きに検討した。CT 所見は、臨床情報を知らない 2 人の専門医により別々に評価された。両側肺を右上葉・中葉・下葉、左上区・舌区・下葉の 6 区域に分け、小葉中心性肺気腫 (CE), ground-glass opacity (GGO), honeycombing (H/C), 直径 2 cm 以上の壁の厚い嚢胞 (thick-walled large cyst: TWLC) の各所見の面積を各区域で % 表示し、6 分画での総和をスコアとした。即ち、各区域に

おけるスコアの最大値を 100 とし、総点を 600 とした。さらに、TWLC の出現頻度と形成過程も検討した。形成過程においては HRCT でその経過を 1 年以上追えた 25 例を対象とした。

成 績

平均喫煙指数は IPE 群 52.6 ± 29.7 , IPS 群 41.0 ± 27.8 pack years であった。肺機能検査では IPE 群で $FEV_1\%$ 77.4 ± 12.0 と基準範囲内であるものの他群より有意な低下を認め、IPNS 群で $\%VC$ 59.0 ± 15.1 と低下を認めた。3 群すべてにおいて $\%DL_{CO}$ は 56.2 ± 22.1 , 73.3 ± 23.5 , 67.0 ± 22.0 と低下を認めた (fig. 1)。

HRCT 所見のスコアは、IPE 群で CE 50.9 ± 51.5 と高値で、H/C と GGO には有意差を認めなかった。TWLC は IPE 群 46.3 ± 62.2 , IPS 群 10.6 ± 24.0 , IPNS 群 0 と IPE 群が有意に高値で、各群における出現頻度は 78%, 30%, 0% であった (fig. 2)。IP の画像パターンは、UIP パターンが IPE 群 72%, IPS 群 45%, IPNS 群 24% と IPE 群に多く認められ、喫煙の有無では喫煙歴のある IP 群 62%, 喫煙歴のない IP 群 24% で喫煙歴のある IP 群に多く認められた (fig. 3)。TWLC スコアは、どちらのパターンにおいても IPE 群の方が IPS 群より高く、両群ともに UIP パターンにおけるスコアが高かった。TWLC の頻度は、どちらのパターンにおいても IPE 群で出

	IPE N=54	IPS N=33	IPNS N=21
Age	71±7	68±10	71±10
Pack year	52.6±29.7	41.0±27.8	0
%VC	90.3±18.9	88.5±24.9	59.0±15.1
FEV1%	77.4±12.0	83.2±6.1	87.9±8.0
%DLCO	56.2±22.1	73.3±23.5	67.0±22.0

Data are expressed as mean ± SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

fig. 1 喫煙歴と肺機能

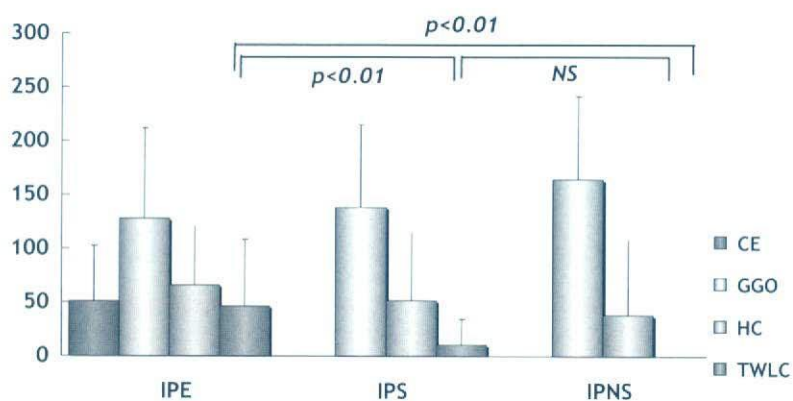


fig. 2 HRCT 所見

	IPE (N=54)	IPS (N=33)	IPNS (N=21)
UIP	39 (72%)	15 (45%)	5 (24%)
non UIP	15 (28%)	18 (55%)	16 (76%)

	IPE+IPS (N=87)	IPNS (N=21)
UIP	54 (62%)	5 (24%)
non UIP	33 (38%)	16 (76%)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

fig. 3 IP 画像パターン

1: 埼玉医科大学呼吸器内科

2: 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

* 研究分担者

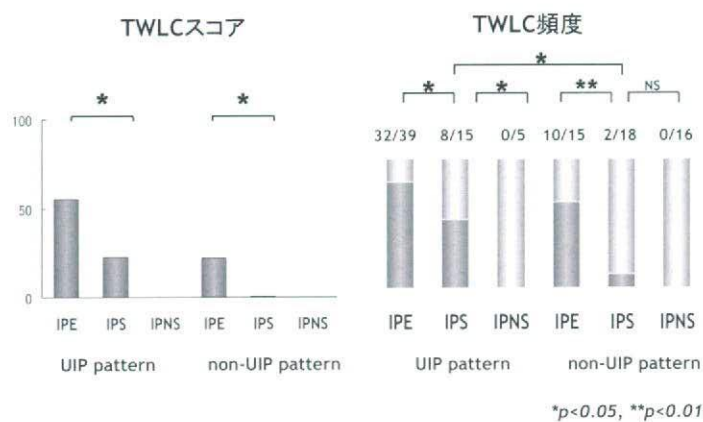


fig. 4 IP 画像パターンと TWLC ①

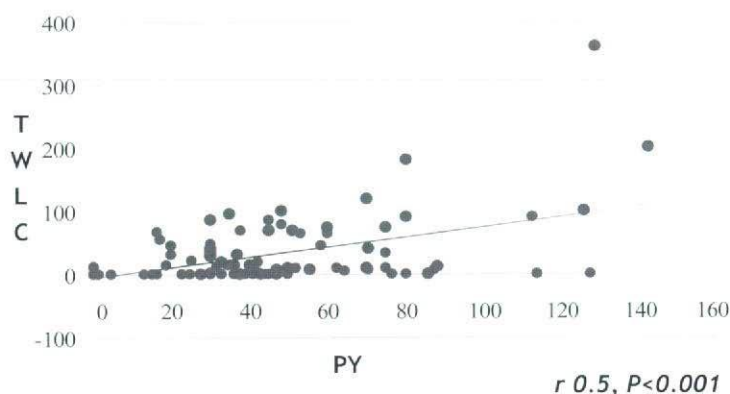


fig. 5 喫煙量と TWLC スコア

現頻度が高く、IPS 群では、UIP パターンのほうが出現頻度が高かった (fig. 4)。

全症例を対象にした、喫煙量と TWLC スコアには、正相関を認めた (fig. 5)。TWLC の経過を追えた 25 例中、蜂巢肺部分より出現した症例は 19 例、傍隔壁型肺気腫部分より出現した症例は 14 例、両者を共に認める症例が 9 例であった。また禁煙後も 24 例で進行を認めた。

考 察

IPE 群では %VC, FEV₁% は基準範囲で、%DLco の低下を認め、Cottin らの報告と同様の傾向を示した。喫煙常習者の IPF 発症のオッズ比 (OR) は 1.6 ~ 2.9 で、IPF 患者の 41 - 83% は喫煙歴を有することなどより、喫煙は IPF の危険因子と考えられている。また、IPF を喫煙関連間質性肺疾患の一つと考える研究者もいる。Gauldie らは smad pathway

の働きによって上皮障害が線維化、気腫化、修復の 3 パターンに起こることより、異なった疾患が同一固体に出現する可能性を指摘した。Suki らは気腫化と線維化は共に損傷や炎症に対する細胞の異常修復であり、生体内のストレスと膠原線維の増減によりそれぞれが生じると報告している。気腫を伴った間質性肺炎は、喫煙を共通の発症関連因子としてオーバーラップし得る疾患群と考えられ、喫煙関連肺疾患、あるいは、喫煙関連間質性肺炎の一つとして位置付けることが可能であると思われる。IPE 群において有意に TWLC スコアとその出現頻度が高いこと、また IPS 群でも TWLC 出現頻度が高いこと、一方で、IPNS 群では TWLC を認めないことなどより、TWLC は喫煙歴を有する慢性線維化間質性肺炎の画像的特徴の一つであると考えられる。今回の検討で、UIP パターンもしくは小葉中心性肺気腫合併例により高い頻度で出現し、その形成過程には、蜂巢肺および傍隔壁

型肺気腫が関与しており，禁煙後も進行する場合が多いことが分った。

参考文献

- 1) V. Cottin, Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity, *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593
- 2) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-248
- 3) Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 504-506.
- 4) J. H. Ryu, Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review *European Respiratory Journal* 2001; 17: 122-132.
- 5) Gauldie J, Kolb M, Ask K, Martin G, Bonniaud P, Warburton D. Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Nov;3 (8) : 696-702.
- 6) Suki B, Bates JH. Extracellular matrix mechanics in lung parenchymal diseases. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Nov 30; 163 (1-3) : 33-43.

特発性間質性肺炎における咳が QOL に及ぼす影響に関する検討

研究分担者 滝澤 始 帝京大学溝口病院第四内科教授

研究要旨 特発性間質性肺炎 (IIP), 特に特発性肺線維症 (IPF) は有効な治療薬に乏しく, 長期進行性であり, 日常生活における咳が QOL に大きな影響を及ぼしていることが推測される。前年度はその影響を後ろ向きに検討した。この結果適切に治療薬を選択すれば咳症状を有効にコントロールできる可能性があることが前年度の検討より分かった。

今年度は前向き調査をして, 咳が QOL に及ぼす影響を検討した。当施設の倫理委員会の承認を受けた上で, 説明の上書面にて同意を得た IIP 症例を対象として, 臨床検査所見 (とくに画像所見, 血清中 KL-6 及び呼吸機能検査), 咳を中心とした症状の問診票, QOL 指標として SF-36ver2 の記入を, 開始時と 3 ヶ月後, あるいは治療前後に行った。咳などの臨床症状と SF-36 による各種 QOL 指標との関係, その他の臨床検査所見と QOL 指標の関連性を検討した。すでに杉山らが報告しているが, 日本人標準値に比較して, QOL 指標の中に低い値のものが存在した。咳の及ぼす QOL への影響を中心に報告する。今回の結果では前年度の結果から, 日常生活における咳が QOL に大きな影響を及ぼしていると推測していたが, 今回の結果では, 咳が QOL 指標に及ぼす影響は予想より低いもので, % VC の低下などによる直接的な呼吸機能低下によるものとの相関が認められる結果となり前年から得た予想とは乖離するものであった。各種臨床指標との相関関係を調べるうえで, さらにエントリー症例を増やす必要があると考える。

共同協力者

大林王司¹⁾, 小山ひかり¹⁾, 幸山 正²⁾,
山内康宏²⁾

- 1) 帝京大学溝口病院第四内科
- 2) 東京大学呼吸器内科

A. 研究目的

本疾患での咳の実態を調査し, 患者の QOL 改善に益することを目的とした。

B. 研究方法

1. 本研究は, 特発性間質性肺炎で慢性に<1 ヶ月以上>咳を訴える症例を対象とした。
2. 慢性咳患者で検討されるべき系統的な臨床検査を実施して, より有効かつ適正な治療が

行えるよう, 前向きに臨床病態の把握とそれに伴う治療を行い, その有効性を比較検討するものである。

対象の選択;

本施設に外来または入院にて加療中の特発性間質性肺炎患者を対象とし, 以下の条件を満たす方とする。

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) に従い, 特発性間質性肺炎と診断された症例, 1 ヶ月以上咳が持続する症例。年齢は 20 歳以上 75 歳以下のもの。吸入ステロイド薬, ベータ 2 選択的刺激薬, 抗コリン薬を使用中でないこと, などとした。

また本試験の内容と趣旨について十分な説明

を受け、理解かつ同意が得られること。明確な呼吸器感染症、重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患などが無く、主治医が試験実施上の問題がないと認めることを条件とした。

以上は院内承認済みで平成19年11月から開始した。

当院受診中のIIPsを対象とした。診断は厚生労働省特定疾患調査研究班第4次改定基準に準じた。

前年度は咳を主訴とする群とそうでない群に分け、診療録で2回以上「せき」を訴える症例、「せき」に対する処方箋が2回以上されている症例につき後ろ向きに検討したが、今年度は前向きに臨床病態の把握とそれに伴う治療を行い、その有効性を比較検討するものである。

臨床検査項目として；

呼吸器問診表（IPAG 診断・治療ハンドブック日本語版に準じたもの）

生活の質に関する問診表：SF-36

呼吸機能検査：スパイロメトリおよびフローボリューム曲線、肺気量分画、肺拡散能
ピークフローメータによるピークフロー測定
喀痰、末梢血中の好酸球数

血中総IgE値

血中特異的アレルゲンIgE抗体

百日咳抗体価、マイコプラズマ抗体、肺炎クラミジア抗体

耳鼻咽喉科検査

上部消化管内視鏡検査（必要時）

などを用いた。

生活の質に関する問診表：SF-36；

	各指標	項目数
PF：	身体機能	10
RP：	身体役割機能	4
BP：	体の痛み	2
GH：	全体的健康感	5
VT：	活力	4
SF：	社会生活機能	2
RE：	精神役割機能	3
MH：	心の健康	5

生得点を算出し、標準値から算出評価した。

C. 結果

対象患者は17例（うち男性12例、女性5例）
平均年齢は75.1歳

診断の内訳：

IPF: 17例（全例画像診断群）

その他のIIPs 1例（BOOP）

重症度：Ⅱ・7例、Ⅲ・5例、Ⅳ・5例

呼吸機能検査：12例（ND1例、HOT4例）

前年度の後ろ向きの検討結果では呼吸機能検査では%VCせきのある群75.6±7.65となし群66.9±3.59となり、 $p=0.546$ で有意差はなかった。

FEV1.0%はある群84.3±3.22に対し、86.8±2.58で $p=0.546$ となり有意差は認めなかった。%DL_{CO}は70.43±12.5に対し65.75±10.1で $P=0.780$ となり有意差は認めなかった。年齢はなし群が72.9±1.65、あり群が77.4±1.41、 $P=0.068$ で有意差を認めなかった。喫煙歴のなし群は11例中8例で、あり群は12例中6例に重喫煙歴を認めた。吸入粉塵歴は1例のみ認めた。血清KL-6値の平均は1515を示した。最大値が3835で最小値が316を示した。1000以上の高値症例が13例、あり群が1912.6±435.3、なし群は1158で $p=0.118$ となり有意差は認めなかった。

咳あり群の中で、咳に対する治療薬剤を処方された（のべ人数）はPSL経口が1例、PSL+NAC吸入が1例、鎮咳薬のみが1例、LABA（吸入）が3例*LABA（貼付）が4例*長時間作用型吸入抗コリン薬が5例*吸入ステロイド（ICS）が2例*、テオフィリン薬が1例*であった。全例が鎮咳薬では無効であった群であった。

咳に対する治療効果は、咳あり群がn=12（重症度2.6）、軽度4例（著効1例、やや有効が3例）、中等度6例（著効2例、やや有効2例、死亡2例）、高度2例（著効2例）であった。

以上より、死亡例を除くと全例で治療効果が認められる。適切に治療薬を選択すれば咳症状を有効にコントロールできる可能性があることが前年度の検討より分かった。

またHRCTで検討した、画像上の間質性肺炎の重症度は必ずしも咳の重症度は一致していなかった。

今年度の結果、重症度と相関する臨床指標に

については基本的に国民標準値に比し低下が認められた。

有意差を認めないものの、数ある指標の中で唯一 PF(身体機能)が重症度と相関関係が示唆された。

KL-6 と咳は重症度に関しては重症度との相関は考えられなかった。

咳と相関する臨床指標有意差を認めなかったが、RE(精神役割機能)、%VC は咳との弱い相関が考えられた。

呼吸機能との相関を示唆する臨床指標は認めなかった。KL-6 と相関する臨床指標については有意差を認めないものの、数ある指標の中で GH(全体的健康感)、VT、RE(精神役割機能) が KL-6 と弱い相関関係が示唆された。PF(身体機能)は重症度に見られたような相関は KL-6 については考えられなかった。

D. 考 察

従来、間質性肺炎に合併する咳は有効な治療薬剤につき十分に検討されていなかった可能性がある。

高率に肺気腫・慢性気管支炎、咳喘息、逆流性食道炎(これは間質性肺炎の原因ともされる報告あり)などを合併することが知られている。これら合併疾患に対する治療が咳の有効なコントロールにつながり、患者の QOL に貢献すると予想される。

IP 症例で一部 IgE 高値を呈する症例があり、ICS が咳に有効である症例が認められる。好酸球性気道炎症疾患(eosinophilic airway disorder;EAD)が咳の一因と考えられる。

喫煙暴露が IgE を誘導したり、気道過敏性を誘導することは良く知られている。また IP に肺気腫やアレルギー性鼻炎を高率に合併することが知られ、喘息・アトピー性皮膚炎を持たない群で遺伝的な発症素因についても指摘されている。

間質性肺炎の成因に誤嚥・胃酸逆流の存在が示唆される報告もある。CVA のみならず IP の咳症状を呈する原因疾患をよく鑑別する必要がある。そしてそれに対する適切な治療法を選択す

る必要がある。

有効性に関連する因子(喘息・COPD など)も検討を要する。今後は例えば、患者の安静時の呼吸回数などを検討することや、極細気管支鏡などを使用することで、末梢気道レベルでの検討が可能となればと考える。

E. 結 論

今回は、咳に対して適切に治療介入を行う必要性を確認し、今回の前向き調査を行ったが、QOL 指標の解析結果では、咳が日常生活 QOL に及ぼす影響は予想より低くなり、%VC の低下による直接的呼吸機能低下との相関関係が示唆され予想と乖離するものであった。

各種臨床指標との相関関係を調べるうえで、今後はさらにエントリー症例を増やす必要があると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takizawa H, Ito K, Umeda A : Increased expression of transforming growth factor - beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructivepulmonary disease : Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163 (6) : 1476 - 83
- 2) Takizawa H : Acute Eosinophilic Pneumonia : Possible Role of Hyperreactivity of Airway Epithelial Cells: Internal Medicine. 2002; 41(11) : 917
- 3) Takizawa H : Bronchial epithelial cells in allergic reactions. : Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005; 4 (3) : 305 - 1
- 4) Role of mediators in the onset of COPD : Nippon Rinsho. 2007; 65 (4) : 623 - 7

2. 学会発表

- 1) 吉寄友之, 大林王司, 村川裕二, 滝澤 始 : 気胸・胸水を合併した Wegener 肉芽腫の一例 : 平成 19 年 12 月 15 日 第 123 回 日本呼吸器内視鏡学会関東支部会(東京)
- 2) 大林王司, 中野純一, 大田 健, 滝澤 始 :

当院における Churg-Strauss 症候群の臨床的検討：平成 19 年 5 月 11 日 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会（東京）

3) 浜田義隆，大林王司，村川裕二，滝澤 始ら：長期経過観察中のランゲルハンス細胞組織球症の 1 例：平成 19 年 11 月 10 日 第 177 回日本呼吸器学会関東地方会（東京）

4) 渡部真人，小山ひかり，大林王司，松井克之，吉田 稔，村川裕二，滝澤 始：最近経験した抗菌薬による薬剤性肺炎 2 例：平成 20 年 5 月 10 日 第 179 回日本呼吸器学会関東地方会（東京）

5) 大林王司，小山ひかり，大田 健，滝澤 始：IPGA 問診票の検討・統計について：平成 20 年 6 月 12 日 第 20 回日本アレルギー学会

（春季臨床大会）お台場・ホテル日航

6) 渡部真人，小山ひかり，大林王司，松井克之，吉田 稔，村川裕二，滝澤 始，藤野昇三：レクチゾールによる薬剤性肺炎：平成 20 年 7 月 19 日 第 125 回日本呼吸器内視鏡学会（東京）

7) 大林王司，小山ひかり，幸山 正，山内康宏，大田 健，滝澤 始：中等症以上の気管支喘息患者におけるモンテルカストの臨床的有用性とその気道炎症病態に及ぼす効果の検討：平成 20 年 11 月 27 日 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性間質性肺炎における咳が QOL に及ぼす影響に関する検討

大林 王司¹ 小山ひかり¹ 幸山 正² 山内 康宏²
滝澤 始^{1*}

特発性間質性肺炎 (IIP), 特に特発性肺線維症 (IPF) は有効な治療薬に乏しく, 長期進行性であり, 日常生活における咳が QOL に大きな影響を及ぼしていることが推測される。前年度はその影響を後ろ向きに検討した。この結果適切に治療薬を選択すれば咳症状を有効にコントロールできる可能性があることが前年度の検討より分かった。

今年度は前向き調査をして, 咳が QOL に及ぼす影響を検討した。当施設の倫理委員会の承認を受けた上で, 説明の上書面にて同意を得た IIP 症例を対象として, 臨床検査所見 (とくに画像所見, 血清中 KL-6 及び呼吸機能検査), 咳を中心とした症状の間診票, QOL 指標として SF-36ver2 の記入を, 開始時と 3 ヶ月後, あるいは治療前後に行った。咳などの臨床症状と SF-36 による各種 QOL 指標との関係, その他の臨床検査所見と QOL 指標の関連性を検討した。すでに杉山らが報告しているが, 日本人標準値に比較して, QOL 指標の中に低い値のものが存在した。咳の及ぼす QOL への影響を中心に報告する。今回の結果では前年度の結果から, 日常生活における咳が QOL に大きな影響を及ぼしていると推測していたが, 今回の結果では, 咳が QOL 指標に及ぼす影響は予想より低いもので, %VC の低下などによる直接的な呼吸機能低下によるものとの相関が認められる結果となり前年から得た予想とは乖離するものであった。各種臨床指標との相関関係を調べるうえで, さらにエントリー症例を増やす必要があると考える。

Investigation and the influence that cough brought to QOL in the IPF patients of interstitial lung disease.

Ohji Ohbayashi¹, Hikari Koyama¹, Tadashi Koyama², Yasuhiro Yamanouchi²
Hajime Takizwa¹

1) Department of Internal Medicine Mizonokuchi Hospital Teikyo University School of Medicine, Japan

2) Tokyo university school of Medicine, Japan

Background: IPF is a disease that has no effective drug, and progressive disease for long time. For a daily time, main symptom of IPF is cough. and this cough may have a great influence in patient's QOL. Last year, we had conclusion that we can control cough symptom by appropriate drug.

Methods: In this year, we investigate by forward study, and discussed the influence that cough brought to QOL by. HRCT, serum KL-6, pulmonary function, answer sheet for cough pre-check, For QOL score SF-36ver2, (pre examination, after 3 month, or after medication for cough). Clinical symptoms, such as cough, SF-36 QOL score, other clinical laboratory data was used for this study. The patients have entry in this study, Control are 17 (male 12, female 5) mean age75.1 IPF:17 (all decided by HRCT), BOOP 1, severity : II・7, III・5, IV・5, pulmonary function:12patients (ND1, HOT4)

Results: By Sugiyama et al, QOL marker has low score to Japanese maen score. %VC decrease has significantry great influence in interstitial lung disease patients, But stastical significance was not found. **Conclusion:**Further study is needed, and SF-36 QOL score are decreased in patients with interstitial lung disease. These markers may suggest the interaction in those of patients with interstitial lung disease and QOL.

研究目的

本疾患での咳の実態を調査し、患者の QOL 改善に益することを目的とした。

研究方法

1. 本研究は、特発性間質性肺炎で慢性に〈1 ヶ月以上〉咳を訴える症例を対象とした。
2. 慢性咳患者で検討されるべき系統的な臨床検査を実施して、より有効かつ適正な治療が行えるよう、前向きに臨床病態の把握とそれに伴う治療を行い、その有効性を比較検討するものである。

対象の選択；

本施設に外来または入院にて加療中の特発性間質性肺炎患者を対象とし、以下の条件を満たす方とする。

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）に従い、特発性間質性肺炎と診断された症例、1 ヶ月以上咳が持続する症例。年齢は 20 歳以上 75 歳以下のもの。吸入ステロイド薬、ベータ 2 選択的刺激薬、抗コリン薬を使用中でないこと、などとした。

また本試験の内容と趣旨について十分な説明を受け、理解かつ同意が得られること。明確な呼吸器感染症、重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患などが無く、主治医が試験実施上の問題がないと認めることを条件とした。

以上は院内承認済みで平成 19 年 11 月から開始した。

当院受診中の IIPs を対象とした。診断は厚生労働省特定疾患調査研究班第 4 次改定基準に準じた。

前年度は咳を主訴とする群とそうでない群に分け、診療録で 2 回以上「せき」を訴える症例、「せき」に対する処方薬が 2 回以上されている症例につき後ろ向きに検討したが、今年度は前向きに臨床病態の把握とそれに伴う治療を行い、その有効性を比較検討するものである。

1：帝京大学溝口病院第四内科

2：東京大学呼吸器内科

* 研究分担者

臨床検査項目として；

呼吸器問診表（IPAG 診断・治療ハンドブック日本語版に準じたもの）

生活の質に関する問診表：SF-36

呼吸機能検査：スパイロメトリおよびフローボリューム曲線、肺気量分画、肺拡散能

ピークフローメータによるピークフロー測定

喀痰、末梢血中の好酸球数

血中総 IgE 値

血中特異的アレレルゲン IgE 抗体

百日咳抗体価、マイコプラズマ抗体、肺炎クラミジア抗体

耳鼻咽喉科検査

上部消化管内視鏡検査（必要時）

などを用いた。

生活の質に関する問診表：SF-36；

各指標	項目数
PF：身体機能	10
RP：身体役割機能	4
BP：体の痛み	2
GH：全体的健康感	5
VT：活力	4
SF：社会生活機能	2
RE：精神役割機能	3
MH：心の健康	5

生得点を算出し、標準値から算出評価した。

結 果

対象患者は 17 例（うち男性 12 例、女性 5 例）

平均年齢は 75.1 歳

診断の内訳：

IPF: 17 例（全例画像診断群）

そのほかの IIPs 1 例（BOOP）

重症度：II・7 例、III・5 例、IV・5 例

呼吸機能検査：12 例（ND1 例、HOT4 例）

前年度の後ろ向きの検討結果では呼吸機能検査では %VC せきのある群 75.6 ± 7.65 となし群 66.9 ± 3.59 となり、 $p=0.546$ で有意差はなかった。

FEV_{1.0}% はある群 84.3 ± 3.22 に対し、 86.8 ± 2.58 で $p=0.546$ となり有意差は認めなかった。% DL_{co} は 70.43 ± 12.5 に対し 65.75 ± 10.1 で $P=0.780$ となり有意差は認めなかった。年齢はなし群が 72.9 ± 1.65 、あり群が 77.4 ± 1.41 、 $P=0.068$ で有意差を認めな

た。喫煙歴のなし群は11例中8例で、あり群は12例中6例に重喫煙歴を認めた。吸入粉塵歴は1例のみ認めた。血清KL-6値の平均は1515を示した。最大値が3835で最小値が316を示した。1000以上の高値症例が13例、あり群が 1912.6 ± 435.3 、なし群は1158で $p=0.118$ となり有意差は認めなかった。

咳あり群の中で、咳に対する治療薬剤を処方された(のべ人数)はPSL経口が1例、PSL+NAC吸入が1例、鎮咳薬のみが1例、LABA(吸入)が3例* LABA(貼付)が4例* 長時間作用型吸入抗コリン薬が5例* 吸入ステロイド(ICS)が2例*、テオフィリン薬が1例*であった。全例が鎮咳薬では無効であった群であった。

咳に対する治療効果は、咳あり群が $n=12$ (重症度2.6)、軽度4例(著効1例、やや有効が3例)、中等度6例(著効2例、やや有効2例、死亡2例)、高度2例(著効2例)であった。

以上より、死亡例を除くと全例で治療効果が認められる。適切に治療薬を選択すれば咳症状を有効にコントロールできる可能性があることが前年度の検討より分かった。

またHRCTで検討した、画像上の間質性肺炎の重症度は必ずしも咳の重症度は一致していなかった。

今年度の結果、重症度と相関する臨床指標については基本的に国民標準値に比し低下が認められた。

有意差を認めないものの、数ある指標の中で唯一PF(身体機能)が重症度と相関関係が示唆された。

KL-6と咳は重症度に関しては重症度との相関は考えられなかった。

咳と相関する臨床指標有意差を認めなかったが、RE(精神役割機能)、%VCは咳との弱い相関が考えられた。

呼吸機能との相関を示唆する臨床指標は認めなかった。KL-6と相関する臨床指標については有意差を認めないものの、数ある指標の中でGH(全体的健康感)、VT、RE(精神役割機能)がKL-6と弱い相関関係が示唆された。PF(身体機能)は重症度にみられたような相関はKL-6については考えられなかった。

考 察

従来、間質性肺炎に合併する咳は有効な治療薬剤につき十分に検討されていなかった可能性がある。

高率に肺気腫・慢性気管支炎、咳喘息、逆流性食道炎(これは間質性肺炎の原因ともされる報告あり)などを合併することが知られている。これら合併疾患に対する治療が咳の有効なコントロールにつながり、患者のQOLに貢献すると予想される。

IP症例で一部IgE高値を呈する症例があり、ICSが咳に有効である症例が認められる。好酸球性気道炎症疾患(eosinophilic airway disorder;EAD)が咳の一因と考えられる。

喫煙暴露がIgEを誘導したり、気道過敏性を誘導することは良く知られている。またIPに肺気腫やアレルギー性鼻炎を高率に合併することが知られ、喘息・アトピー性皮膚炎を持たない群で遺伝的な発症素因についても指摘されている。

間質性肺炎の成因に誤嚥・胃酸逆流の存在が示唆される報告もある。CVAのみならずIPの咳症状を呈する原因疾患をよく鑑別する必要がある。そしてそれに対する適切な治療法を選択する必要がある。

有効性に関連する因子(喘息的・COPDなど)も検討を要する。今後は例えば、患者の安静時の呼吸回数などを検討することや、極細気管支鏡などを使用することで、末梢気道レベルでの検討が可能となればと考える。

結 論

前回は、咳に対して適切に治療介入を行う必要性を確認し、今回の前向き調査を行ったが、QOL指標の解析結果では、咳が日常生活QOLに及ぼす影響は予想より低くなり、%VCの低下による直接的呼吸機能低下との相関関係が示唆され予想と乖離するものであった。

各種臨床指標との相関関係を調べるうえで、今後はさらにエントリー症例を増やす必要があると考える。

基礎的治療研究

肺線維化における 成長因子および MMP 産生に対する doxycycline の効果

研究分担者 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(第二内科)教授

研究要旨 特発性肺線維症では、肺胞上皮細胞から産生される成長因子や matrix metalloproteinases (MMPs) が肺線維化に重要な役割を担っている。Doxycycline は、MMPs 阻害剤としても知られており、プレオマイシン肺臓炎モデルにおいて線維化を抑制したという報告もある。そこで肺胞上皮細胞において、TGF- β によって誘導される成長因子や MMPs に対する doxycycline の効果について検討した。Doxycycline は、肺胞上皮細胞由来の成長因子、MMPs の産生を抑制することによって、肺線維化を抑制する可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (IPF) の病態形成においては、肺胞上皮細胞から産生される成長因子や matrix metalloproteinases (MMPs) が重要な役割を持つと考えられている。MMPs 阻害剤として知られている doxycycline (DOXY) は、プレオマイシン肺臓炎モデルにおいて線維化を抑制したという報告がある。そこで、肺胞上皮細胞からの成長因子や MMPs 産生に及ぼす DOXY の効果について検討した。

B. 研究方法

DOXY で前処理したヒト肺胞上皮細胞 A549 を TGF- β 1 で刺激後に、PDGF-A, -B, CTGF, HGF, collagen-1, MMP-2, -9 の産生を検討した。同様に、細胞内シグナル p-Smad2/3 に対する DOXY の影響についても検討した。

C. 研究結果

DOXY は、TGF- β 1 による PDGF-A, CTGF, MMP-2, collagen-1 産生を抑制した。また、DOXY は、p-Smad2/3 の産生には影響を与えなかった。

D. 考察

今回、DOXY が、肺胞上皮細胞において、TGF- β 1 を介して産生が亢進される PDGF-A, CTGF,

MMP-2, collagen-1 を抑制することがわかった。また、DOXY は MMPs 阻害剤として知られているが、本実験では、メッセージレベルでの抑制効果も証明できた。さらに、TGF- β 1 刺激伝達因子である Smad2/3 に注目したが、DOXY の Smad2/3 への関与は証明できなかった。DOXY の作用点についてさらに検討するべきである。

E. 結論

DOXY は肺胞上皮細胞からの成長因子や ECM 蛋白を抑制することで、肺線維化を抑制する可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

第 10 回間質性肺炎細胞分子病態研究会

12th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology

13th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology

第 48 回日本呼吸器学会総会

第 1 回 KREST-SG の会

H. 知的財産権の出願・登録状況 特記事項なし

肺線維化における成長因子および MMP 産生に対する doxycycline の効果

藤田 華子 坂本 憲徳 原 信太郎 原 敦子
雨森 美里 石松 祐二 迎 寛 河野 茂*

特発性肺線維症 (IPF) は、未だ病態が解明されていない進行性の間質性肺疾患であるが、肺胞上皮細胞において、成長因子や細胞外基質の産生が亢進しており、これらが肺線維化に重要な役割を担っていると報告されている。一方で、doxycycline (DOXY) がプレオマイシン肺臓炎モデルを抑制したという報告もある。そこで、肺胞上皮細胞における成長因子や matrix metalloproteinases (MMPs) 産生に対する DOXY の効果について検討した。DOXY 処理後のヒト肺胞上皮細胞 A549 を TGF- β 1 で刺激後に、platelet derived growth factor (PDGF)-A, -B, connective tissue growth factor (CTGF), hepatocyte growth factor, collagen-1, MMP-2, -9 の発現、産生を検討した。同様に、TGF- β 細胞内シグナル p-Smad2/3 に対する DOXY の影響についても検討した。DOXY は、TGF- β による CTGF, MMP-2, -9, collagen-1 の発現亢進を抑制し、PDGF-AA, MMP-2, collagen-1 の産生亢進を抑制したが、p-Smad2/3 への明らかな関与は認めなかった。DOXY は肺胞上皮細胞からの成長因子や ECM 蛋白を抑制することで、肺線維化を抑制する可能性が示された。

The effects of doxycycline on growth factors and matrix metalloproteinases productions in pulmonary fibrosis.

Hanako Fujita, Noriho Sakamoto, Shintaro Hara, Atsuko Hara
Misato Amenomori, Yuji Ishimatsu, Hiroshi Mukae and Shigeru Kohno

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

はじめに

特発性肺線維症(IPF)における肺線維化形成には、肺胞上皮細胞から産生される成長因子や細胞外物質が関与しており、特に TGF-β1 は重要な役割を担うと考えられている。一方で、doxycycline (DOXY) は、テトラサイクリン系抗菌薬として一般に広く使用されているが、MMP 阻害剤としても知られており、ブレオマイシン肺臓炎モデルにおける肺線維化を抑制したという報告もある。そこで、肺胞上皮細胞における TGF-β1 依存性の成長因子や MMP 産生に対する DOXY の効果について検討した。

方 法

ヒト肺胞上皮細胞 A549 を各濃度の TGF-β1 で刺激し、3 時間、24 時間後に、それぞれ mRNA、上清を回収し、platelet derived growth factor (PDGF)-A, -B, connective tissue growth factor (CTGF), hepatocyte growth factor (HGF), collagen-1, MMP-2, -9 の発現、産生について、real time PCR, ELISA,

MMP activity assay, 免疫染色を用いて検討した。また、TGF-β1 の刺激 3 時間前から各濃度の DOXY で処理した A549 を用いて同様に検討した。さらに、1 時間 DOXY で処理した A549 細胞を、TGF-β1 刺激後 15, 30, 45, 60 分に回収し、western blotting にて phospho (p)-Smad2/3 の産生に対する DOXY の効果を検討した。

結 果

TGF-β1 は、A549 刺激 3 時間後に、CTGF, collagen-1, MMP-2, -9 の mRNA 発現を亢進させたが、DOXY はこれらを抑制した (Fig. 1)。また、TGF-β1 は、A549 刺激 24 時間後に PDGF-AA, MMP-2, collagen-1 の蛋白産生を亢進させたが、DOXY はこれを抑制した (Fig. 2)。PDGF-AB, -BB, HGF, MMP-9 の産生については、DOXY の明らかな効果は認めなかった。さらに total Smad についてはこれまでの報告通り、TGF の影響を受けず、p-Smad 2, 3 ともに、TGF-β1 のみの刺激によってその産生量は亢進したが、それに対する明らかな DOXY の効果は認めなかった (Fig. 3)。

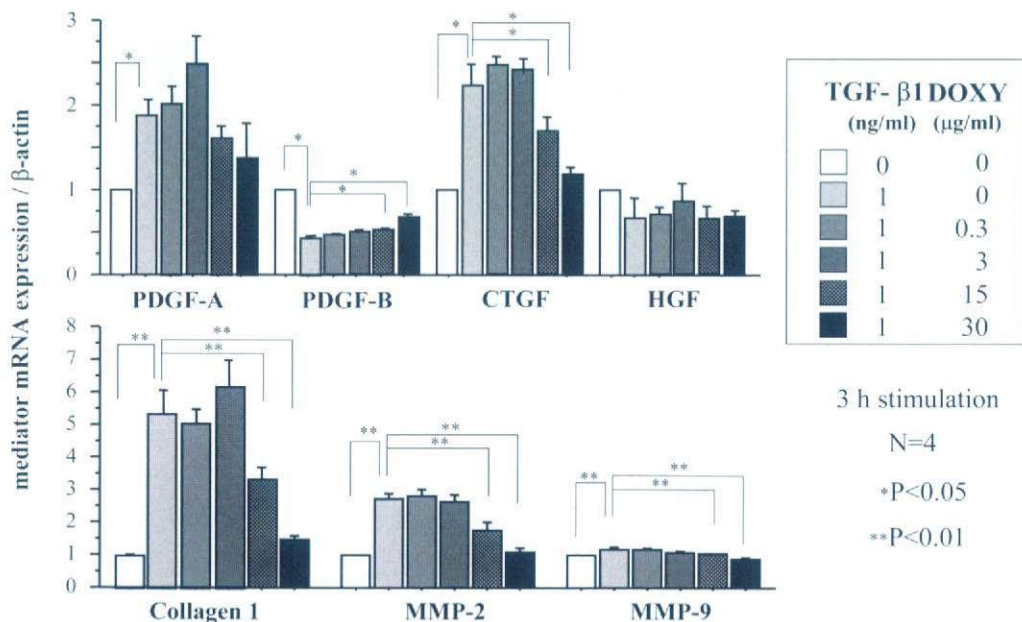


Fig. 1 Effect of DOXY on TGF-β1-induced growth factors and ECM mRNA expression