

2008 J4006B

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～20年度 総合研究報告書

平成21年3月

研究代表者 工藤翔二

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～20年度 総合研究報告書

平成21年3月

研究代表者 工藤翔二

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～ 20 年度 研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総合総括研究報告—平成 18 年度～ 20 年度研究—	1
--------------------------------	---

研究代表者 工藤 翔二

研究報告

(班員, 班協力者名)

II. 各 個 研 究(総合分担研究報告書)

〈研究分担者〉

特発性肺線維症に対する新しい治療法の構築	9
	貫和 敏博
間質性肺炎の病態におけるプロテオグリカン・グリコサミノグリカンの役割に関する研究	11
	棟方 充
特発性肺線維症の治療に関する研究	14
	杉山幸比古
特発性肺線維症の慢性進行期の予後改善, 急性増悪の予後改善を目指した治療法の開発研究	17
	吾妻安良太
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	22
	本間 栄
特発性肺線維症における NAC 単独吸入療法の効果とレドックス制御	25
	本間 栄
特発性肺線維症 (IPF) 新規治療開発と過敏性肺炎の診断治療開発	27
	吉澤 靖之
特発性肺線維症の QOL に関する臨床的検討	29
	滝澤 始
慢性線維化性間質性肺炎の臨床的・画像的特徴における喫煙の関与	31
	金澤 實

「特発性間質性肺炎の画期的治療法」に関する臨床研究.....	33
	鈴木 榮一
(1) 線維化性特発性間質性肺炎患者の臨床経過に及ぼす治療効果	
(2) 特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP 療法.....	36
	井上 義一
ブレオマイシン肺線維症モデルを用いた抗線維化効果を示す治療法の探索.....	39
	河野 修興
イマチニブの肺線維症治療薬としての可能性とその作用メカニズム.....	43
	(平成 18, 19 年) 曾根 三郎 (平成 20 年) 西岡 安彦
間質性肺炎の急性増悪及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.....	45
	河野 茂
ARDS における HRCT 上の線維増殖性病変の臨床的意義に関する研究.....	46
	菅 守隆
間質性肺炎に対する Cyclosporin A の治療効果の指標としての血清マーカー.....	48
	高橋 弘毅
〈研究協力者〉	
抗癌剤による薬剤性肺傷害の臨床検討および、 特発性肺線維症急性増悪に対するステロイド療法後の血清マーカーの推移と予後に関する研究.....	50
	石井 芳樹
特発性間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性、 ならびに特発性肺線維症増悪時のバイオマーカーとしての血清 BNP 値の意義に関する臨床的検討.....	61
	吉村 邦彦
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.....	65
	千田 金吾
① 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	
② 特発性肺線維症・急性増悪における非侵襲的陽圧人工呼吸療法 (NPPV) の意義	
③ 間質性肺炎における sildenafil 療法に関する研究.....	66
	谷口 博之
間質性肺炎における病態と治療に関する検討.....	72
	田口 善夫
びまん性肺疾患の病態における液性因子の関与 ーヒト BALF 中液性因子の網羅的検討とマウス肺線維症モデルにおける PDGF 受容体アンタゴニストの効果ー.....	75
	大田 健

KL-6 迅速検査法の有用性についての検討.....	82
	折津 愈
間質性肺炎の急性増悪に対する臨床診断ならびに呼吸管理法の研究.....	87
	富井 啓介
間質性肺炎の病態解明と長期予後調査.....	91
	望月 吉郎
マウス急性肺損傷モデルの病態におよぼす IFN- γ の影響に関する研究.....	97
	濱田 泰伸
当センターにおける間質性肺炎に対する PMX-DHP (ポリミキシン B 固定カラムを用いた血液浄化) 療法の検討.....	100
	小倉 高志
特発性肺線維症の臨床経過、新治療に関する研究.....	102
	富岡 洋海
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	105
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷.....	153

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

役 職	氏 名	所属施設名
研 究 代 表 者	工 藤 翔 二	日本医科大学 名誉教授
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
〃	棟 方 充	福島県立医科大学医学部 呼吸器内科
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学 呼吸器内科
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門
〃	本 間 栄	東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学理事室
〃	滝 澤 始	帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科
〃	金 澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科
〃	鈴 木 榮 一	新潟大学医歯学総合病院 医科総合診療部
〃	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
〃	河 野 修 興	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科分子内科学
〃	西 岡 安 彦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野
〃	河 野 茂	長崎大学医学部第2内科
〃	菅 守 隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 呼吸器センター
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)
研 究 協 力 者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学第3内科
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
〃	吉 村 邦 彦	虎の門病院 呼吸器センター内科
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第2内科
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科
〃	大 田 健	帝京大学医学部 内科学講座
〃	折 津 愈	日本赤十字社医療センター呼吸器内科
〃	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
〃	望 月 吉 郎	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター呼吸器内科
〃	濱 田 泰 伸	愛媛大学医学部附属病院 第二内科
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
〃	富 岡 洋 海	神戸市立医療センター西市民病院 呼吸器内科
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

郵便番号	所 属 住 所	電話番号	FAX 番号
204-0022	東京都清瀬市松山 3-1-24 財団法人結核予防会 複十字病院	042-491-4111	042-492-4765
980-8575	宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1	022-717-8539	022-717-8549
960-1295	福島県福島市光が丘 1	024-547-1111	024-548-9366
329-0498	栃木県下野市薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586
113-8602	東京都文京区千駄木 1-1-5	03-5814-6216	03-5814-6217
143-8540	東京都大田区大森西 5-21-16	03-3762-4151	03-5493-2890
113-8519	東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0617
213-8507	神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3	044-844-3333	044-844-3546
350-0495	埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38	049-276-1319	049-276-1319
951-8520	新潟県新潟市旭町通中央区 1 番町 754 番地	025-227-0849	025-227-0973
591-8555	大阪府堺市北区長曾根町 1180	072-252-3021	072-252-3688
734-8551	広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5195	082-255-7360
770-8503	徳島県徳島市蔵本町 3-18-15	088-633-7127	088-633-2134
852-8501	長崎市坂本 1-7-1	095-819-7000	095-849-7285
861-4193	熊本市近見 5-3-1	096-351-8000	096-326-3045
108-8641	東京都港区白金 5-9-1	03-5791-6322	03-3444-2546
060-8543	北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111	011-613-1543
321-0293	栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-5080
105-8470	東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068
431-3192	静岡県浜松市東区半田山 1-20-1	053-435-2263	053-435-2354
489-8642	愛知県瀬戸市西追分町 160	0561-82-5101	0561-82-9139
632-8552	奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-63-1530
173-8606	東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211	03-3964-7094
150-8935	東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311	03-3409-1604
650-0046	兵庫県神戸市中央区港島中町 4-6	078-302-4321	078-302-2487
670-8520	兵庫県姫路市本町 68 番地	079-225-3211	079-223-8310
791-0295	愛媛県東温市志津川	089-964-5111	089-960-5306
236-0051	横浜市金沢区富岡東 6-16-1	045-701-9581	045-786-4770
653-0013	神戸市長田区一番町 2 丁目 4 番地	078-576-5251	078-579-1943
113-8602	東京都文京区千駄木 1-1-5	03-5814-6216	03-5814-6217

総合総括研究報告

—平成18年度～20年度研究—

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 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

課題番号：18270501

研究代表者：日本医科大学名誉教授 工藤翔二

研究要旨 前班より継承した特発性肺線維症（IPF）の治療法開発研究事業で、軽症例、中等症例、進行例を対象にそれぞれ N-acetylcystein（NAC）吸入療法、pirfenidone 療法、cyclosporin A（CyA）療法臨床試験を運営した。さらに経過中の急性増悪に対するポリミキシン吸着療法（PMX-DHP）を遂行するため、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 施設を総参加施設として依頼し、臨床試験遂行者（研究者分担者）として症例登録、ならびに臨床試験展開を行った。

臨床試験実施計画書に基づき、医師主導の臨床試験を遂行するためのインフラ・ストラクチャー整備、すなわち委託 CRO を介した web 登録システムを駆使し、IPF 患者登録、データ管理・解析を行った。外部効果安全性評価委員会を設置し、有害事象発生の対応について構築した。被験者の安全を確保し、臨床試験を展開し、NAC 吸入臨床試験は 100 症例の治療を完遂し、実薬群で VC 減少の抑制傾向が認められた。さらに相別解析中。CyA 臨床試験は 99 症例が登録され、試験継続中である。Pirfenidone 臨床試験は製薬企業（塩野義製薬）との共同臨床治験として完遂し、VC 変化量と無増悪生存期間に有意差を得、平成 20 年 10 月 16 日に製造承認を取得した。PMX 吸着療法は後ろ向き解析により、急性増悪発症 3 ヶ月の生存率に改善が見込まれた。今後、前向き臨床試験を計画する。

研究分担者：氏名（所属施設）：

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）

棟方 充（福島県立医科大学医学部呼吸器内科）

杉山幸比古（自治医科大学呼吸器内科）

吾妻安良太（日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門）

本間 栄（東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科）

吉澤 靖之（東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科統合呼吸器病学）

滝澤 始（帝京大学医学部附属溝口病院第四内科）

金澤 實（埼玉医科大学呼吸器内科）

鈴木 榮一（新潟大学医歯学総合病院総合診療部）

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）

河野 修興（広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学）

西岡 安彦（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究
部 呼吸器・膠原病内科学分野）

河野 茂（長崎大学医学部第 2 内科）

菅 守隆（社会福祉法人恩賜財団済生会 熊本病院呼吸器センター）

竹内 正弘（北里大学薬学部臨床医学
（臨床統計学・医薬開発学））

A. 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。ピルフェニドン試験結果を受け、平成 20 年 10 月 16 日製造承認取得。

B. 研究方法

I. 昨年までの経緯及び趣旨

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。初年度に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。特発性肺線維症の患者エントリー基準は，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た。

Pirfenidone 治療研究は主要評価指標とした%VCの変化率，副次評価項目とした無増悪生存期間に有意差を認めたことに基づいて，製造承認を取得した。また新たにIPF急性増悪に対するPMX-DHP療法を継続した。

経過：H21年10月にPirfenidone製造承認を取得した。CyAとCPA比較試験は99症例登録が完了し，NAC吸入療法の無治療群との比較試験は100例の臨床試験を完遂した。

(倫理面への配慮)

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専門施設中26施設で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，医師個人の加入する医師賠償責任保険をもってこれに充当することとした。

C. 研究結果

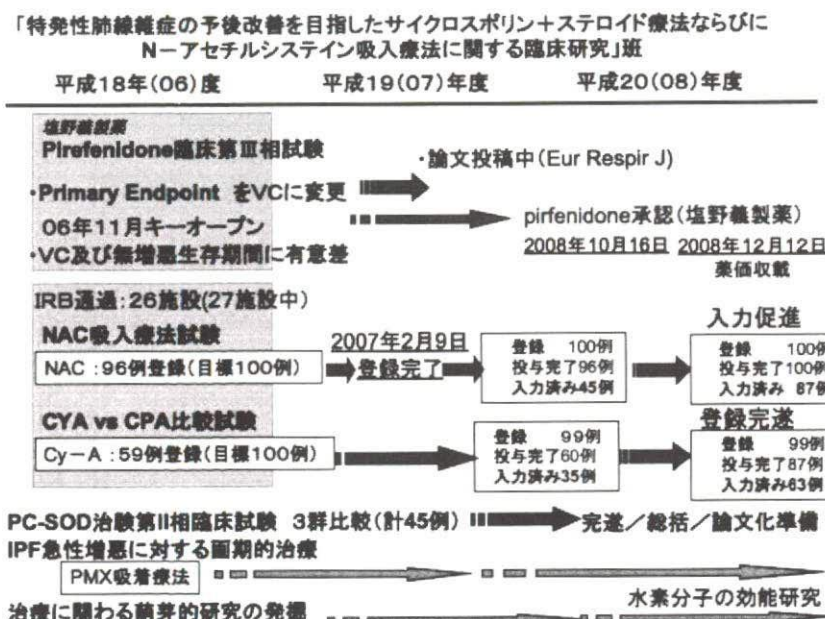
臨床試験計画に示したN-acetylcystein(NAC)吸入療法，pirfenidone療法，cyclosporin A (CyA)療法をそれぞれ軽症例，中等症例，進行例を対象に施行するため，特定疾患びまん性肺疾患調査研究班のメンバーを中心に全国26施設を参加施設とし，患者登録を推進した。

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100症例，CyA vs CPA比較

試験99症例が登録され，治療研究が継続された。

以上のインフラ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，結果の再現性ならびに適正用量を検証する目的で行った第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軽度であったこと、「進行しない生存期間」が実薬群で有意に改善した。これらの解析結果に基づいて、平成20年10月16日、製造承認（塩野義製薬）を取得した。

また、一昨年より導入されたポリミキシン吸着療法（PMX-DHP）によりIPF急性増悪に対し、薬160症例が集積された。その結果、発症3ヶ月後の生存率に改善が見込まれた。大規模臨床試験へ向けて詳細な解析を行っている。

D. 考察

1) 達成度について

pirfenidone 第Ⅲ相臨床試験を完遂し、平成20年10月16日製造承認を取得した。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をめざし、NAC吸入試験は100症例の試験を終了し、CYA療法は99症例の登録を終了した。

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。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相の再現性を得た。第Ⅲ相では%VCを主要評価項目とし、「VC悪化の阻止効果」がpirfenidone群で認められた。米国のCAPACITY試験でも同様の有効性がpress releaseされた（平成21年2月3日）。

3) 今後の展望について

現在進行中のNAC吸入試験の解析と、CYA試験の完遂を目指す。許認可を取得したpirfenidoneはIPF治療薬として市場での有効性・安全性を見極めていく。またPMX吸着療法は施行された約160症例の解析により、急性増悪3ヶ月後の生存率に改善が見込まれるため、高度医療評価制度による治療試験を計画する。また新規医薬品の前臨床検討を継続する。

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、依然として非効率的である。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（期限切れ薬剤の回収・廃棄に必要な費用の確保など）についても効率化を図る必要がある。

E. 結論

- IPF軽症中等症例を対象にPirfenidone 第Ⅲ相試験を完遂し、プラセボ群との間に有意さが認められた。平成20年10月16日、製造販売承認を取得した。
- CYA療法及びNAC吸入療法を、それぞれ重症度Ⅲ、また重症度ⅠあるいはⅡを対象に前向き臨床試験を実行した。NAC療法は100症例を完遂し、実薬群でVCの悪化抑制が見込まれた。CYA療法は99症例登録し、治療継続中である。
- 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-DHP療法の約160症例を集積した。発症3ヶ月の生存率に改善が見込まれ、詳細な検討を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

3年間分の業績リストを本報告書巻末に掲載した。

2. 学会発表

各研究分担者・研究協力者が各々の報告書に記載しているので、ここでは省略した。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

PMX-DHP好中球吸着療法の適応症拡大を目指す。

各 個 研 究

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 特発性肺線維症に対するあらたな治療法の開発を目的とし初年度には Pirfenidone の第Ⅲ相治療試験を完成し、解析を行ってその有効性を示した。また特発性肺線維症の急性増悪の治療として、現在急性肺損傷患者に対して投与されている好中球エラスターゼ阻害薬の有効性を検証した。最終年度には、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。これら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

難治性で知られる特発性肺線維症に対するあらたな治療法の開発を目的として、pirfenidone の第Ⅲ相治療試験を行った。またその急性増悪病態に対しては現在急性肺損傷患者に対して投与されている好中球エラスターゼ阻害薬の有効性を検証した。最後に、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

- 1) 平成 18 年度：pirfenidone の第Ⅲ相治療試験に関しては国内多施設 2 重盲試験を試み、特発性肺線維症患者 275 人に対して 1800mg/日（高量）投与群，1200mg/日（低量）投与群，およびプラセボ群で 56 週後の肺活量変化を評価して効果判定を行った。
- 2) 平成 19 年度：特発性肺線維症患者で急性増悪の早期病態と診断した 28 症例に対して、ステロイドや免疫抑制薬を追加せずに好中球エラスターゼ阻害薬を投与した患者を後解析にて、その有効性を検証した。
- 3) 平成 20 年度：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

- 1) エントリーしたなかで全解析は 267 名の患者で可能であった。プライマリーエンドポイントである 52 週目の肺活量変化はプラセボ群 104 名が $0.16 \pm 0.02L$ 減少を見たのに対し、高量投与群（108 名）では $0.09 \pm 0.02L$ 、低量投与群（55 名）でも $0.08 \pm 0.03L$ の減少にとどまり、統計学的な有意性を確認した。また増悪しない期間に関しても、プラセボ群に比し高量投与群で有意差をもって改善を示した。
- 2) 好中球エラスターゼ投与した 28 症例中、単独使用群 17 例中 6 例（35%）、気道感染の合併を疑われて抗生剤も同時に投与された 11 例中 6 例（54.5%）で $AaDO_2$ が 10Torr 以上の改善を確認した。
- 3) ヒト胎児肺線維芽細胞株 MRC5 を TGF β 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 α SMA と 1 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

- 1) 特発性肺線維症患者に対する pirfenidone の臨床効果を当該班研究関連施設が中心となって世界で初めて示しえたことは、今後の治療を進める上でおおきな発展を見込みうる。
- 2) 現在は急性肺障害にのみ投与されている好中球エラストラーゼが難治性で知られる「特発性肺線維症の急性増悪の早期病態の段階から治療を開始することで、ステロイドや免疫抑制薬を増量することなしに治療効果をえたことによって新しい治療指針を構築しえた。
- 3) 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、その臨床的効果を基礎的な面から裏付けることとなった。

E. 結 論

これら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。

F. 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.* May; 99(5): 849-55. 2008.
- 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.* Aug; 99 (8) : 1679-84. 2008.
- 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.* Mar; 3 (3) : 311-3. 2008.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

間質性肺炎の病態における プロテオグリカン・グリコサミノグリカンの役割に関する研究

研究分担者 棟方 充 福島県立医科大学 呼吸器内科 教授

研究要旨 細胞外マトリックスであるプロテオグリカン(PG), グリコサミノグリカン(GAG)は炎症や組織の修復に重要な役割を果たしているが, 間質性肺炎(IP)における役割についてはまだよく知られていない。そこで, マウスエンドトキシン(LPS)肺傷害モデルでのPG, GAGの発現や特発性肺線維症(IPF)患者肺組織におけるヘパラン硫酸PGであるsyndecan-4の発現を検討。次に, 気道上皮細胞株BEAS-2Bへのsyndecan-4前投与のLPSによる炎症性サイトカイン産生への効果を検討。更にIPFを含めたIP急性増悪の臨床的特徴を検討した。マウスLPS肺傷害モデル肺では, syndecan-4, hyaluronan synthase (HAS)-1, 2 mRNAの上昇がみられ, IPF肺では気道上皮細胞と肺泡マクロファージにsyndecan-4の強い発現が認められた。Syndecan-4の前処置はBEAS-2BにおけるLPS刺激後のTNF- α , IL-8の増加を抑制した。IP急性増悪では, IPF以外の特発性間質性肺炎や膠原病に伴う間質性肺炎でもIPFと同様に予後不良であり, ステロイドなどの抗炎症薬の効果は乏しかった。以上の結果より, syndecan-4, hyaluronanなどのPG, GAGはIPにおける炎症反応を調節しており, 今後急性増悪を含めたIPの新しい治療のtargetになることが示唆された。

A. 研究目的

細胞外マトリックスであるプロテオグリカン(PG)やグリコサミノグリカン(GAG)の間質性肺炎(IP)の病態への関与を解明する。

B. 研究方法

炎症肺におけるPG, GAGの発現をエンドトキシン(LPS)マウス肺傷害モデルで検討し, 次に特発性肺線維症(IPF)患者肺組織におけるヘパラン硫酸PG syndecan-4 (sdn4)の発現を検討。更に, 気道上皮細胞株BEAS-2BのLPS刺激後の炎症性サイトカイン発現上昇に対するsdn4前処置の効果を検討。最後に, IPFを含む間質性肺炎急性増悪の臨床的検討を行った。

C. 研究結果

マウスLPS肺傷害モデルでは, 肺組織においてsdn4, hyaluronan synthase (HAS)-1, 2 mRNAの上昇がみられ, IPF患者肺組織ではsdn4は気

道上皮と肺泡マクロファージに強く発現していた。また, BEAS-2Bへのsdn4前処置はLPS刺激後のTNF- α , IL-8 mRNA上昇を著明に抑制した。IP急性増悪の臨床的検討では, IPFと同様にIPF以外の特発性間質性肺炎, 膠原病に伴うIPでも予後不良であり, ステロイドなどの抗炎症薬や免疫抑制剤の効果は乏しかった。

D. 考察

PGやGAGは, これまで細胞外マトリックスとして存在する単なるglueと考えられていたが, 近年, chemokineの肺での濃度勾配への関与を介した炎症細胞遊走への関与や細胞接着への関与など, 多様な生物学的活性を持つことが報告されてきている。本研究では, 炎症肺でsdn4やhyaluronan (HA)などのPG, GAGが増加し, sdn4は気道上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生を調節することや, IPFなどのIP急性増悪はステロイドや免疫抑制剤による治療にも関わ

らず、現状では予後が非常に不良であることが示された。これまで我々は、IP 急性増悪患者の血清や BAL 液中において、sdn4 や HA が増加していることを見出しており、今回の研究結果から、今後これら PG, GAG の生理学的な役割を更に解明することは、間質性肺炎急性増悪の新たな治療法の開発に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

Sdn4, HA などの PG, GAG は IP における炎症反応の調節などの病態に関与している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷野功典, 王新涛, 佐藤俊, 石井妙子, 猪腰弥生, 仲川奈緒子, 齋藤香恵, 福原敦朗, 齋藤純平, 石田卓, 別役智子, 棟方充. 特発性肺線維症における syndecan-4 の役割. 分子呼吸器病 13: 129-132, 2009.
- 2) Wang X, Ohtsuka Y, Kimura K, Kaji H, Saito J, Tanino Y, Ishida T, and Munakata M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms and the development of coal workers' pneumoconiosis in Japan. *Am J Ind Med* 29: 1136-46, 2008.
- 3) 谷野功典, Osamu Kajikawa, 王新涛, 佐藤俊, 齋藤純平, 石田卓, Martin TR, Frevert CW, 棟方充. 肺への好中球遊走に対する IL-8 とグリコサミノグリカン結合の役割. 分子呼吸器病 12: 42-44, 2008.
- 4) Kabuyama Y, Oshima K, Kitamura T, Homma M, Yamaki J, Munakata M, and Homma Y. Involvement of selenoprotein P in the regulation of redox balance and myofibroblast viability in idiopathic pulmonary fibrosis. *Genes Cells* 12: 1235-44, 2007.
- 5) 谷野功典, 棟方充. 器質化肺炎. *EBM 呼吸器疾患の治療* 171-181, 2007.
- 6) Ohtsuka Y, Wang X, Saito J, Ishida T, and Munakata M. Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to silica in mice. *Eur Respir J* 28: 1013-9, 2006.

2. 学会発表

- 1) Tanino Y, Skerrett S, Wight T, Baker C, Mongovin S, Koski A, Wong V, Kajikawa O, Martin TR, and Frevert CW. Lipopolysaccharide Regulates the Expression of Proteoglycans and Hyaluronan through MyD88-Dependent- and Independent-Pathways. ATS international conference, San Diego, 2006.
- 2) 谷野功典, Skerrett S, Wight T, Martin TR, Frevert CW. エンドトキシン肺障害における MyD88 依存性, 非依存性によるプロテオグリカンとヒアルロン酸の調節機序. 第 46 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2006.
- 3) 谷野功典, 棟方充, Osamu Kajikawa, 王新涛, 佐藤俊, 齋藤純平, 石田卓, Thomas Martin, Charles Frevert. IL-8 のヘパリン結合能を増強すると肺への好中球遊走能は減弱する. 第 47 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2007.
- 4) Tanino Y, Kajikawa O, Munakata M, Martin TR, Frevert CW. Mutant CXCL8/IL-8 with Increased Binding to Heparin Has Decreased Neutrophil (PMN) Chemotactic Activity in Lungs. ATS international conference, San Francisco, 2007.
- 5) Nakagawa N, Tanino Y, Sato S, Ishii T, Muroi M, Inokoshi Y, Saito K, Fukuhara A, Wang X, Saito J, Ishida T, and Munakata M. Clinical Analysis of Acute Exacerbation in Patients with Chronic Interstitial Pneumonia. 12th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Queensland, Australia, 2007.
- 6) Tanino Y, Wang X, Sato S, Ishii T, Inokoshi Y, Nakagawa N, Saito K, Fukuhara A, Saito J, Ishida T, and Munakata M. SYNDECAN-4 REGULATES TNF- α -INDUCED IL-8 EXPRESSION IN BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS. ATS international conference, Toronto, 2008.
- 7) Inokoshi Y, Tanino Y, Nakagawa N, Saito K, Sato S, Ishii T, Fukuhara A, Wang X, Sato Y, Saito J, Ishida T, and Munakata M. CLINICAL SIGNIFICANCE OF HYALURONAN IN

PATIENTS WITH INTERSTITIAL
PNEUMONIA. ATS international conference,
Toronto, 2008.

- 8) 仲川奈緒子, 谷野功典, 佐藤 俊, 石井妙子, 猪腰弥生, 斉藤香恵, 福原敦朗, 斎藤純平, 石田 卓, 棟方 充. 当科における慢性間質性肺炎患者の急性増悪の臨床的検討. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008.
- 9) 谷野功典, 王新涛, 佐藤俊, 石井妙子, 猪腰弥生, 仲川奈緒子, 斉藤香恵, 福原敦朗, 斉藤純平, 石田卓, 棟方充. Syndecan-4 は気道上皮細胞において TNF- α による IL-8 の発現

を調節する. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008.

- 10) 猪腰弥生, 谷野功典, 仲川奈緒子, 斉藤香恵, 福原敦朗, 佐藤俊, 石井妙子, 王新涛, 佐藤康子, 斉藤純平, 石田卓, 棟方充. ヒアルロン酸の間質性肺炎患者の臨床的な意義. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008.

G. 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

特発性肺線維症の治療に関する研究

研究分担者 杉山幸比古 自治医科大学呼吸器内科

研究要旨 当科では1994年から特発性肺線維症（IPF）などの間質性肺疾患に対しN-アセチルシステイン（NAC）吸入療法を実施してきた。外科的肺生検にてIPFと診断した34例中、NAC吸入を23例で行い、1年以上継続できたのは14例であった。軽症例では無治療でも安定している例がある一方、NAC吸入療法単独でも早期から悪化する例があり、急性増悪も経験された。今後はステロイド、免疫抑制薬や抗線維化薬との併用についても検討すべきと考えられた（H18, H19）。プレオマイシン肺線維化モデルを用いた実験で、ソマトスタチンアナログの効果がマウスで認められた（H20）。

A. 研究目的

- (1)特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン（NAC）吸入療法の長期効果を解析し、現状の問題点を明らかにする（H18, 19）。
- (2)マウスのプレオマイシン肺線維化モデルを用いてソマトスタチンアナログの効果を検討する（H20）。

B. 研究方法

- (1)1994年から2006年までの間に当科にて外科的肺生検にてIPFと診断された34例のうちNAC吸入療法が行われた23例について臨床経過・予後、肺機能検査値、間質性肺炎血清マーカー値の推移について検討した（H18, 19）。
- (2)マウスのプレオマイシン肺線維化モデルを用い、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド（サンドスタチン）、SOM230の効果を気管支肺胞洗浄による炎症性変化と肺組織の線維化を指標に検討した（H20）。なお、本研究は本学倫理委員会の承認を得ており、倫理面についての配慮を行って施行した。

C. 研究結果

- (1)NAC吸入を1年以上継続できた14例と無治療群11例を対象に検討した。両群間で生存曲線に有意差はなく、NAC吸入開始時点からの平

均生存期間は50.1ヶ月であった。NAC吸入群14例中4例（28.6%）で経過中に急性増悪を認めた。NAC群の呼吸機能変化（ $\Delta\%$ FVC, $\Delta\%$ DLco）は1年後で各々 -4.7% , -2.9% であった。NACの副作用による中止は、咳誘発が多く、その他食欲低下、呼吸困難、悪臭であった。

- (2)ソマトスタチンアナログ投与により、炎症の有意な抑制がみられ、急性期の体重減少も抑制された。day28のハイドロキシプロリンの定量で有意に増加が抑制された。

D. 考察

- (1)NAC吸入療法の有用性は大規模比較試験の結果を待つ必要があるが、軽症例では無治療でも安定している例があり、一方でNACを吸入していても早期から悪化し、急性増悪する例もみられた。今後はステロイド薬、免疫抑制薬、抗線維化薬との併用療法も検討すべきであろう。
- (2)ソマトスタチンアナログは肺の線維化にかかわるTGF- β の阻害作用もあり、プレオマイシンモデルでの肺炎症・線維化をある程度抑制することが確かめられた。今後、IPFの治療に応用できる可能性が考えられた。

E. 結論

- (1) NAC 吸入療法は軽症 IPF の有力な治療法の 1 つと考えられるが、NAC のみの例でも急性増悪があり、今後は他剤との併用療法も検討されるべきであろう。
- (2) ソマトスタチンアナログはマウスのブレオマイシン肺線維化モデルにおいて急性期の炎症と線維化をおさえ、今後 IPF 治療への応用が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石井義和, 杉山幸比古, 坂東政司, 大野彰二: HLA-B54 陽性の関節リウマチ・珪肺症に肺癌を合併した 1 例. 日呼吸会誌 44:993-996, 2006.
- 2) Tajima, S., Bando, M., Yanagisawa, H., Ohno, S., Moriyama, H., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F., Sugiyama, Y.: Preventive effect of Hochu-ekki-to on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in BALB/c mice. *Lung* 184: 318-323, 2006.
- 3) 杉山幸比古, 大野彰二: 「砥の粉肺」と「い草染土塵肺」. 成人病と生活習慣病 36: 755-758, 2006.
- 4) 細野達也, 坂東政司, 鈴木恵理, 佐藤陽介, 山沢英明, 大野彰二, 弘中 貢, 杉山幸比古: 結節性アミロイドーシスを伴う多発性肺嚢胞を呈したシェーグレン症候群の 1 例. 日呼吸会誌 45: 869-873, 2007.
- 5) Tajima, S., Bando, M., Ohno, S., Sugiyama, Y., Oshikawa, K., Tominaga, S-I., Itoh, K., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F.: ST2 gene induced by type2 helper T cell (Th2) and proinflammatory cytokine stimuli may modulate lung injury and fibrosis. *Exp Lung Res* 33: 81-97, 2007.
- 6) Tajima, S., Bando, M., Yamasawa, H., Ohno, S., Moriyama, H., Terada, M., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F., Sugiyama, Y.: Preventive effect of hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on bleomycin-induced lung

- injury in mice. *Respirology* 12: 814-822, 2007.
- 7) 杉山幸比古: びまん性肺疾患における薬剤性肺障害 診断のポイントと鑑別. 呼吸器科 12: 187-192, 2007.
- 8) 杉山幸比古, 坂東政司: びまん性肺疾患 病態に基づいた最新治療《トピックス: びまん性肺疾患発症関連因子》特発性間質性肺炎とウイルス感染. 内科 99: 299-301, 2007.
- 9) 中山雅之, 坂東政司, 細野達也, 山沢英明, 大野彰二, 杉山幸比古: 複数回の DLST が被疑薬同定に有用であった propiverine による薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 46: 336-340, 2008.
- 10) Bando, M., Takahashi, M., Ohno, S., Hosono, T., Hironaka, M., Okamoto, H., Sugiyama, Y.: Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer. *Respirology* 13: 263-269, 1008.
- 11) Tajima, S., Bando, M., Ishii, Y., Hosono, T., Yamasawa, H., Ohno, S., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F., Sugiyama, Y.: Effect of edaravone, a free radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice. *Eur Respir J* 32: 1337-1343, 2008.

2. 学会発表

- 1) 細野達也, 坂東政司, 田島俊児, 山沢英明, 辻田章博, 小林 晃, 大野彰二, 弘中 貢, 杉山幸比古: EP4 選択的作動薬による肺線維化抑制の検討. 第 46 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2006 年 6 月 1 日～3 日. (日呼吸会誌 44 (増):191)
- 2) 小林 晃, 坂東政司, 大門皇寿, 中屋孝清, 細野達也, 卯木希代子, 石井義和, 辻田章博, 山沢英明, 大野彰二, 杉山幸比古: 当科にて経験した薬剤性間質性肺炎の臨床的検討. 第 46 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2006 年 6 月 1 日～3 日. (日呼吸会誌 44 (増):182)
- 3) 坂東政司, 細野達也, 鈴木恵理, 中屋孝清, 大野彰二, 杉山幸比古: 特発性肺線維症 (IPF) に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法の長期的効果に関する検討. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007 年 5 月 10