

- 日～12日。(日呼吸会誌45(増):234)
- 4) 細野達也, 坂東政司, 山沢英明, 田島俊児, 間藤尚子, 辻田章博, 小林 晃, 大野彰二, 弘中 貢, 杉山幸比古:プレオマイシン(BLM)肺線維化モデルにおけるPGE2受容体(EP)選択的作動薬の効果に関する検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007年5月10日～12日.. (日呼吸会誌45(増):170)
- 5) 細野達也, 坂東政司, 山沢英明, 間藤尚子, 中山雅之, 石井義和, 辻田章博, 大野彰二, 弘中 貢, 杉山幸比古:プレオマイシン(BLM)肺線維化モデルにおけるソマトスタチンアナ

ログの効果に関する検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2008年6月15日～17日。(日呼吸会誌46(増):199)

- 6) 坂東政司, 細野達也, 山沢英明, 中屋孝清, 鈴木恵理, 大野彰二, 杉山幸比古:進行期特発性肺線維症患者に対する心拍変動解析の臨床的有用性について. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2008年6月15日～17日。(日呼吸会誌46(増):116)

G. 知的所有権の取得状況
特になし

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

研究分担者 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 教授

研究要旨 特発性肺線維症（IPF）の治療法開発研究事業として、1) ポリミキシン吸着療法（PMX-DHP）の実験的・臨床的研究，ならびに2) レシチン化SOD（PC-SOD）によるパイロット試験に取り組んだ。前者1)はIPFの急性増悪に対するPMX-DHPを遂行するため，後ろ向き解析のための情報収集をデータシート形式で行った。その結果，約160症例の使用経験が集積され，急性増悪発症3ヶ月時点での生存率が改善している可能性が示唆された。また，実験的に抗凝固剤の妥当性を検討し，heparinに比べて，nafamostat mesilateの方が，活性化好中球の吸着に有用であることが示唆された。後者2)は活性酸素（SO）の消去に関わる生体内物質でレシチン化のより活性の持続性ならびに安定性が得られているPC-SODを用いた臨床試験である。進行例を対象に4週間投与によりLDH，SP-Aなど血清パラメータが改善したが，短期間のため呼吸機能指標は改善しなかった。また2ヶ月までの安全性を確認した。いずれも前向きの大規模試験が必要と考えられる。

共同研究者：氏名（所属施設）：

貫和敏博，海老名雅仁（東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野），大田 健，長瀬洋之（帝京大学医学部呼吸器内科），杉山幸比古，坂東政司（自治医科大学呼吸器内科），久保惠嗣，山本洋，横山俊樹（信州大学呼吸器・感染症内科），工藤宏一郎，泉 信有（国立国際医療センター），山口哲生（JR 東京総合病院），小倉高志，橋場容子（神奈川循環器呼吸器病センター），吉沢靖之，稲瀬直彦（東京医科歯科大学），工藤翔二，白杵二郎，阿部信二，瀬尾宣嗣，松田久仁子（日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門），瀬戸口靖弘，阿部哲也（東京医科大学），千田金吾，貝田勇介（浜松医科大学），谷口博之，片岡健介，長谷川隆一（公立陶生病院）田口善夫，橋本成収（天理よろづ相談所病院呼吸器内科），井上義一，橘 和延（近畿中央胸部疾患センター），長坂行雄，家田泰浩（近畿大学医学部堺病院呼吸器科），迎 寛，石本裕士，河野茂（長崎大学医学部第二内科）

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のために，1) PMX-DHP 臨床効果の後ろ向き評価を通して，前向き試験のプロトコル作成の一助とする。また，2) 新規開発のPC-SODのステロイド抵抗性肺線維症に対する安全性・有効性を検証する目的で，小規模無作為化臨床試験を行った。

B. 研究方法

- 1) IPF 急性増悪に対する PMX-DHP 療法を継続し，全国 12 施設（表 1）で約 160 症例を集積し，その 1ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，12ヶ月後の生存比較，PMX-DHP 回数などを検証した。ブレオマイシン肺障害動物実験モデルは SD ラットを用い，heparin (50IU/hr) (H 群)，nafamostat (0.8mg/hr) (N 群)による PMX-DHP 実験用カラムを用いた。
- 2) 国内 10 施設にて，ステロイド不応性の慢性進行性 IIPs に対して PC-SOD (40mg/day 群，80mg/day 群，プラセボ群；点滴静注) 投与の

28日目、56日目の安全性・有効性を検証した。
解析はFAS、PPSを対象とした。

C. 研究結果

1) 臨床治療例の後ろ向きアンケート集計では、160症例の仕様経験から1, 3, 6, 12ヶ月後の死亡率はそれぞれ、40.8, 71.5, 79.2, 85.6%であった(表2)。重症度ⅣのIPFでは3ヶ月後の死亡率が57.6%であった。

実験モデルにおいては、PMX施行前後の抹消血好中球数はH群で変化しなかった、N群では減少し、Nの有用性が示唆された。

2) PC-SODの臨床試験ではIPF 47例、fNSIP 8例がエントリーされ、17, 17, 16例、それぞれ40mg群、80mg群、プラセボ群に動的割り付けを行い、FAS解析とした。有害事象に群間差はなかった。80mg群で28日目に有意なLDH、PS-A抑制効果があり投与中止後、治療前値まで復帰した。

D. 考察

1) 多施設のPMX治療症例の後ろ向き解析であるが、従来の報告が軒並み90%以上の死亡率であることから、PMX療法がIPFの急性増悪病態の予後を改善している可能性が示唆された(表3)。詳細な情報収集を展開し、改善例の因子解析を続ける。また実験的研究では肺障害に關与する活性化好中球の効率的な洗い出しには、nafamostat mesilateがより有用であると考えられた。

2) 80%以上に有害事象が認められたが、3群間に有意差は無かったことから、進行病期症例においても安全性が確認された。主要評価項目に有意差を確認できなかったが、3/17例(H群)にFVCの改善が認められた。副次項目であるLDH、SP-Aは有意に減少し、治療薬中止後に前値まで復帰したことから、本剤が間質性肺炎の活性に抑制的に作用していることが伺われたが、FVCの改善には不十分で、さらに長期の試験期間が必要であると推察された。

表1 対象

第48回日本呼吸器学会学術総会時に行ったプロトコール説明会(神戸国際会議場401会議室 H20 6/17)にて配布したアンケートのPMX施行経験数上位施設よりデータ集積。

➡ 12施設より 160症例分のデータを集積
(H20 12月末現在)

公立陶生病院	26	浜松医科大学	11
日本医科大学	24	信州大学	9
近畿中央胸部疾患センター	21	国立国際医療センター	5
天理よろず相談所病院	19	東京医科大学	5
長崎大学	18	東京医科歯科大	4
神奈川循環器呼吸器病センター	16	近畿大学堺病院	2

表2 症例情報

IIPs重症度		予後(全症例)			
重症度	症例数	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
I	12	生存 93	43	31	21
II	16	死亡 64	108	118	125
III	9	未定 3	9	11	14
IV	73	死亡率 40.8%	71.5%	79.2%	85.6%
不明	50				

表3 考察

文献との比較(IPF症例)

IIPs分類に「IPF」の記載のある症例 (clinical IPFを含む)

重症度	症例数	予後(死亡率)※			
		1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
IV	34	29.4%	57.6%	66.7%	81.8%

※:死亡率にはその時点での予後未確定症例は含まれていない

文献データ

対象	観察期間	死亡率	文献
Advance IPF requiring MV	2ヶ月	95.7% (n=23)	Stern: Chest,120:213,2001
IPF admitted to ICU	3ヶ月	97.6% (n=38)	Saydain: AJRCCM,166:839,2002
Acute exacerbation	3ヶ月	96% (n=25)	Ai-Hameed: Can Respir J,11:117,2004

E. 結論

- 1) 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、詳細な情報収集を通して、治療改善症例の因子解析を行い、前向き試験の立案を今後の課題とする。
- 2) IPF, fNSIP の進行病期を改善できる治療法はないが、本剤の有用性が期待され、より長期の治療期間による客観的指標の有意差を検出必要性が指摘された。

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

(18 年度)

- 1) 特発性間質性肺炎患者に対するトレッドミル定速歩行試験の妥当性に関する検討 6 分間歩行試験とのクロスオーバー試験 (会議録) Author:坪井永保(国家公務員共済組合連合会虎の門病院 呼吸器センター内科), 高谷久史, 宮本 篤, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 吾妻安良太, 工藤翔二, 中田紘一郎, 吉村邦彦 Source: 日本呼吸管理学会誌 (0916-9253) 16 巻 1 号 Page236 (2006.06)

- 2) 薬剤性肺障害への対応 日本人に多い薬剤性肺障害 抗癌剤, 抗リウマチ薬を中心に (会議録) Author: 吾妻安良太 (日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科) Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 44 巻増刊 Page25 (2006.06)
- 3) 肺損傷・線維化の疾患標的分子とその制御へのアプローチ 肺線維症と TGF-β (会議録) Author: 吾妻安良太 (日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科) Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 44 巻増刊 Page50 (2006.06)
- 4) びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子の研究 (会議録) Author: 土方美奈子 (国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部), 松下育美, 本間 栄, 田口善夫, 吾妻安良太, 工藤翔二, 慶長直人 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 44 巻増刊 Page122 (2006.06)
- 5) ALI/ARDS 症例に対する PMX-DHP の好中球吸着効果 (会議録) Author: 瀬尾宜嗣 (日本医科大学 第四内科), 阿部信二, 齊藤好信, 藤田和恵, 茂木 孝, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 44 巻増刊 Page185 (2006.06)
- 6) マウス放射線肺傷害におけるゲフィチニブの作用に関する検討 (会議録) Author: 王春艶 (日本医科大学附属病院 第 4 内科), 阿部信二, 吾妻安良太, 兪 昌赫, 李 英姫, 松田久仁子, 白杵二郎, 青山昭徳, 工藤翔二 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 44 巻増刊

Page236 (2006.06)

- 7) 特発性間質性肺炎患者に対するトレッドミル定速歩行試験の妥当性に関する検討(会議録) Author:坪井永保(国家公務員共済組合連合会虎の門病院 呼吸器センター内科), 吾妻安良太, 工藤翔二, 中田紘一郎, 吉村邦彦 Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 44 巻増刊 Page256 (2006.06)
- 8) 東京都サルコイドーシス公費助成中断患者の実態調査に関する研究(会議録) Author:本橋典久(日本医科大学呼吸ケアクリニック), 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 44 巻増刊 Page263 (2006.06)
- 9) マクロライド療法が無効であった難治性気道感染症における tiotropium の有効性(会議録) Author:斎藤好信(日本医科大学 第4内科), 阿部信二, 森本泰介, 藤田和恵, 瀬尾宜嗣, 根井貴仁, 茂木 孝, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 44 巻増刊 Page281 (2006.06)
- 10) 2004 年サルコイドーシス全国疫学調査(会議録) Author:森本泰介(日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科), 阿部信二, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二, 折津 愈, 杉崎勝教 Source:サルコイドーシス/肉芽腫性疾患(1345-0565) 26 巻 Suppl. Page42 (2006.10)
- 11) 東京都監察医務院が取り扱ったサルコイドーシス(会議録) Author:林 紀乃(東京都監察医務院), 景山則正, 呂 彩子, 森本泰介, 吾妻安良太, 工藤翔二, 武村民子, 折津 愈, 福永龍繁 Source:サルコイドーシス/肉芽腫性疾患(1345-0565) 26 巻 Suppl. Page43 (2006.10)
- 12) サルコイドーシス全国疫学調査(会議録) Author:森本泰介(日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科), 阿部信二, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二, 折津 愈, 杉崎勝教, 貫和敏博 Source:日本内科学会雑誌(0021-5384) 96 巻 Suppl. Page215 (2007.02)

(19年度)

- 13) マクロライド少量長期投与療法の現状と将来展望 臨床的有用性のエビデンス DPB から CF, 日本から世界へ(会議録) Author: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) Source:日本化学療法学会雑誌(1340-7007) 55 巻 Suppl.A Page62 (2007.04)
- 14) 日本における特発性肺線維症臨床試験 世界の「特発性肺線維症」の治療の現状と問題点(会議録) Author:吾妻安良太(日本医科大学 内科呼吸器・感染・腫瘍内科部門) Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 45 巻増刊 Page21 (2007.04)
- 15) 炎症肺の新しい病態機序 間質性肺炎を併発した抗 ARS 抗体症候群における抗体陽性例と陰性例の検討(会議録) Author:根井貴仁(日本医科大学 内科学講座呼吸器感染腫瘍内科部門), 高久多希朗, 瀬尾宜嗣, 森本泰介, 服部久弥子, 斎藤好信, 藤田和恵, 阿部信二, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 45 巻増刊 Page120 (2007.04)
- 16) エンドトキシン吸着療法(PMX 療法)は急性肺障害において活性化マトリックスメタプロテアーゼ(MMP-9)を吸着する(会議録) Author:瀬尾宜嗣(日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍内科), 阿部信二, 松田久仁子, 藤田和恵, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 45 巻増刊 Page150 (2007.04)
- 17) エリスロマイシン新規化合物 EM703 の TGF- β /Smad シグナル抑制効果(会議録) Author:愈 昌赫(日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科学), 李 英姫, 王 春艶, 吾妻安良太, 松田久仁子, 阿部信二, 白杵二郎, 工藤翔二 Source:日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 45 巻増刊 Page170 (2007.04)
- 18) 肺線維芽細胞における Smad シグナルの役割に関する siRNA を用いた検討(会議録) Author:白杵二郎(日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門), 松田久仁子, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source:日本呼吸器学会雑誌

- (1343-3490) 45 卷増刊 Page172 (2007.04)
- 19) 2004 年サルコイドーシス全国疫学調査 (会議録) Author: 森本泰介 (日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染症・腫瘍部門), 阿部信二, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二, 折津 愈, 杉崎勝教, 貫和敏博 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 45 卷増刊 Page212 (2007.04)
- 20) 間質性肺炎の診断と治療をめぐって 間質性肺炎 2 症例における気管支鏡の活用と限界 (会議録) Author: 金澤 實 (埼玉医科大学 呼吸器内科), 小倉高志, 坂東政司, 吾妻安良太 Source: 気管支学 (0287-2137) 29 卷 Suppl. PageS107 (2007.05)
- 21) CPC 日常臨床から学ぶ この症例の新しい意義は? 肺癌合併 ANCA 関連間質性肺炎で急性増悪をきたした 1 剖検例 (症例検討会 / 症例報告) Author: 高久多希朗 (日本医科大学 附属病院 呼吸器内科), 根井貴仁, 斉藤好信, 阿部信二, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二, 高橋美紀子, 中山智子, 福田 悠 Source: THE LUNG-perspectives (0919-5742) 15 卷 3 号 Page258-264 (2007.07)
- 22) 「びまん性肺疾患」特にサルコイドーシスの病因・病態ならびに疫学研究 (会議録) Author: 吾妻安良太 (日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染症・腫瘍部門) Source: サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患 (1345-0565) 27 卷 Suppl. Page15-16 (2007.10)
- 23) 臨床調査個人票における組織診断群とその他の群の比較 (会議録) Author: 森本泰介 (日本医科大学 内科学講座), 吾妻安良太, 阿部信二, 白杵二郎, 工藤翔二 Source: サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患 (1345-0565) 27 卷 Suppl. Page27 (2007.10)
- 25) 特発性間質性肺炎 Author: 吾妻安良太 (日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染症・腫瘍部門) Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 46 卷増刊 Page9 (2008.05)
- 26) 間質性肺炎の治療法をめぐる臨床研究の展望 ピルフェニドン 臨床試験に基づく位置づけ Author: 白杵二郎 (日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染症・腫瘍部門), 吾妻安良太, 工藤翔二 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 46 卷増刊 Page27 (2008.05)
- 27) サルコイドーシスにおける組織診断群と臨床診断群との比較 Author: 森本泰介 (日本医科大学 内科学講座), 吾妻安良太, 阿部信二, 白杵二郎, 工藤翔二 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 46 卷増刊 Page106 (2008.05)
- 28) 関節リウマチの治療中に合併した呼吸器疾患に関する検討 Author: 藤田和恵 (日本医科大学 呼吸器・感染症・腫瘍内科), 瀬尾宜嗣, 服部久弥子, 斉藤好信, 阿部信二, 白杵二郎, 吾妻安良太, 工藤翔二 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 46 卷増刊 Page109 (2008.05)
- 29) HIV 感染合併 / 非合併によるニューモシスチス肺炎患者臨床像の比較検討 Author: 榎本達治 (東京都立広尾病院 呼吸器科), 四方田真紀子, 河野あゆみ, 金子和代, 樋戸律子, 斉藤 均, 渋谷泰寛, 吾妻安良太, 工藤翔二, 中村清一 Source: 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 46 卷増刊 Page328 (2008.05)

G. 知的所有権の取得・出願状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

<20 年度>

- 24) 重篤副作用疾患別対応マニュアルの公表を受けて日本人に多い薬剤性肺障害 抗癌剤, 抗リウマチ薬を中心に Author: 吾妻安良太 (日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染症・腫瘍部門) Source: 臨床薬理 (0388-1601) 39 卷 3 号 Page29S-30S (2008.05)

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

研究分担者 本間 栄 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 教授

研究要旨 本研究は平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」（主任研究者：工藤翔二教授）として計画されたものである。本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし、N-アセチルシステイン（NAC）吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2007 年 2 月 9 日、全国 28 施設中 27 施設より 100 例の症例登録が完了し、現在、結果を解析中である。

A. 研究目的

近年、Ifigenia Study Group は IPF 155 例における NAC 内服の有用性を報告した。NAC はグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に、直接活性酸素のスキャベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生を抑制することで、抗線維化作用を発揮すると考えられている。しかしながら早期 IPF に対して、Ifigenia Study Group とは投与経路の異なる NAC 単独吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。そこで早期の IPF を対象とし、NAC 単独吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

B. 研究方法

【試験の概略】

(1) 目的

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

(2) 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

(3) 主要評価項目

努力肺活量（FVC）の投与開始前からの変化量、変化率および安定率。

(4) 予定症例数

NAC 吸入群（A 群）：50 例

無治療群（B 群）：50 例

(5) 選択基準（抜粋）

- 1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満である患者
- 2) 性別：不問
- 3) 入院／外来：不問
- 4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している
- 5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巣肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の IPF である患者
- 6) 重症度分類判定表に基づき、重症度が I 度もしくは II 度、かつ 6 分間歩行試験時の最低 SpO₂ が 90% 以上と判定されている患者
- 7) NAC 吸入療法歴のない患者

【進捗状況】

2007 年 2 月 9 日、国内 27 施設より 100 例の症例登録が完了した。

C. 研究結果

症例の内訳は、適格例 100 例中、A 群 51 例、B 群 49 例であった。被験者背景因子は年齢 + 性別、喫煙歴、%FVC、重症度、罹病期間において 2 群間で有意差は認められなかった。FVC、SpO₂ 最小値、歩行距離、VC、TLC、DLco、血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) における変化量、変化率の経時的変化ならびに FVC、SpO₂ 最小値、血清マーカーの安定率 (改善 + 不変) を検討した。画像所見の変化は両群共に不変が最も多かった。自覚症状の変化は両群共に悪化が最も多かった。現在データが未入力施設があり、クリーニング中の症例もあることより、有効性データにつき解析中である。

【投与中止理由】

経過中、100 例中 24 例が投与中止されたが、その理由は、(1) A 群で NAC 吸入療法が継続できない、または総計 4 週間を超えて休薬した：2 例 (A: 2 例) (2) 急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任 (分担) 医師が判断した：5 例 (A: 1 例, B: 4 例) (3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任 (分担) 医師が判断した：4 例 (A: 2 例, B: 2 例) (4) 被験者が同意を撤回：6 例 (A: 4 例, B: 2 例) (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した：5 例 (A: 3 例, B: 2 例) (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した：2 例 (A: 1 例, B: 1 例) であった。

【有害事象】

肺結核、急性上気道炎、細菌性肺炎が 1 例ずつ報告されたがいずれも本試験とは因果関係なしと判断された。

D. 考察

IPF における NAC の臨床的有効性について Ifigenia Study Group は、最近 IPF 155 例における NAC 内服 (1800mg/日) の有用性を報告した。その概要は IPF 155 例中、12 ヶ月間の観察期間を完遂できた NAC 群 (prednisone+azathioprine+NAC) 57 例とプラセボ群 (prednisone+azathioprine) 51 例の呼吸機能の低下率の比較において VC (L) は

9%、DLco (mmol/min/kpPa) は 24%、NAC 群の方が有意に良好であった。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で、既存の治療薬への上乗せ効果であった。吸入による有効性の評価に関しては Tomioka らは NAC 吸入群とプラセボ群を 12 ヶ月間観察比較し、6 分間歩行試験時の最低酸素飽和度、血清 KL-6 値、CT 画像所見において NAC 吸入群が有意に良好であったと報告した。平成 15 年度の全国調査の結果からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得られたため、今回、未治療の早期 IPF を対象として海外の臨床試験とは投与経路が異なる NAC 単独吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を非投与群との比較において全国レベルで検討した。

E. 結論

本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2007 年 2 月 9 日、全国 28 施設中 27 施設より 100 例の症例登録が完了し、現在、最終データの入力、解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Hebisawa A, Motoi N, Yoshimura K: Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 73: 481-487, 2006
- 2) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Nakata K, Yoshimura K: High-Resolution Computed Tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 30: 95-99, 2006.
- 3) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K: Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Resp Med* 100: 807-812, 2006.
- 4) Homma S: Pulmonary fibrosis in an individual

- occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *Helix Review Series 3* (1) : 17-20, 2006.
- 5) Homma S: Vasculitis: Overview. In: *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. (Eds) Laurent GL, Shapiro SD p418-422. Elsevier Ltd., UK, 2006
 - 6) 本間 栄: N-アセチルシステイン 治療学 40 : 77-78, 2006
 - 7) 本間 栄: NACによるIPF治療:抗酸化薬の効果と臨床試験. *分子呼吸器病* 11: 10-15, 2007
 - 8) 磯部和順, 秦 美暢, 杉野圭史, 佐野 剛, 高井雄二郎, 木村一博, 長谷川千花子, 笹本修一, 高木啓吾, 本間 栄: 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. *肺癌* 47: 849-854, 2007
 - 9) 杉野圭史, 山崎陽子, 後町杏子, 鍋木教平, 岩田基秀, 石田文昭, 宮崎泰斗, 佐藤大輔, 阪口真之, 佐野 剛, 草野英美子, 磯部和順, 坂本 晋, 高井雄二郎, 本間 栄: 肺高血圧症を合併した特発性肺線維症の臨床的検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 18: 156-159, 2008
 - 10) 本間 栄: 特発性間質性肺炎の診断と最新治療. *東邦医学会雑誌* 330-336, 2008

2. 学会発表

- 1) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Motoi N, Yoshimura K: Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary fibrosis in MPO-ANCA-associated vasculitides. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory, Kyoto Japan, 2006. 11
- 2) Sugino K, Yamazaki Y, Kikuchi N, Enomoto T, Sano G, Isobe K, Homma S: Assesment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. 2007 American Thoracic Society International Conference San Francisco USA, 2007. 5
- 3) 本間 栄: 閉塞性細気管支炎症候群: オーバービュー (臨床から). 第47回日本呼吸器学会総会特別シンポジウム, 東京, 2007. 5
- 4) 本間 栄: 「特発性肺線維症」治療における呼吸機能の評価法. 第47回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 東京, 2007. 5
- 5) 本間 栄: 間質性肺炎の治療法をめぐる臨床研究の展望 N-アセチルシステインー基礎と臨床ー. 第48回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム, 神戸, 2008. 6
- 6) 本間 栄: 特発性間質性肺炎の診断と最新治療. 第131回東邦医学会総会特別講演, 東京, 2008. 2
- 7) Yamazaki Y, Sugino K, Sano G, Isobe K, Kusano E, Sasamoto S, Takai Y, Homma S: Assesment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. 2008 American Thoracic Society International Conference Toronto, Canada, 2008. 5

G. 知的財産権の取得状況

なし

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

研究分担者 本間 栄 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 教授

研究要旨

【目的】特発性肺線維症（IPF）に対する N-アセチルシステイン（NAC）単独吸入療法の有用性とレドックスバランスの関連性を検討する。

【対象・方法】過去2年間で、未治療の IPF 25 例（男 19 例，女 6 例， 74.2 ± 6.6 歳）を対象に，①臨床症状②呼吸機能③胸部 CT 所見④血清マーカー⑤6分間歩行試験の5項目の経時的変化について，NAC 吸入前および吸入 12 ヶ月後で比較検討した。効果判定は厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班の臨床試験基準に準じた。さらに7例で，NAC 吸入前および吸入 6 ヶ月，12 ヶ月後の血中総グルタチオン（tGSH），還元型グルタチオン（GSH），酸化型グルタチオン（GSSG），GSH/GSSG 比， H_2O_2 量，尿中 8OHd-G の6項目を測定し，治療効果との関連性を検討した。

【結果】12 ヶ月後の判定では，17 例中 4 例（23.5%）が改善，9 例が不変，4 例が悪化した。治療効果別に各々の判定項目の変化量をみると，改善例は不変・悪化例に比べて，VC，FVC，%DLco，SP-D で有意に改善を認めた。また改善例では， H_2O_2 の減少，tGSH，GSH，GSH/GSSG の増加，GSSG，8OHdG の減少が確認できた。一方，悪化例では，これら6項目中3項目以上が悪化あるいは不変を示した。

【考察】IPF におけるレドックス制御と NAC 単独吸入療法の有効性が示唆された。

共同研究者

杉野 圭史¹⁾，石田 文昭¹⁾，村松 陽子¹⁾
佐藤 大輔¹⁾，佐野 剛¹⁾，草野英美子¹⁾
磯部 和順¹⁾，坂本 晋¹⁾，高井雄二郎¹⁾
建部 順子²⁾，盛田 俊介²⁾，西村 千秋³⁾

1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2) 同 臨床検査科

3) 東邦大学医学部医学情報学研究室

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）に対する N-アセチルシステイン（NAC）単独吸入療法の有用性とレドックスバランスの関連性を検討する。

B. 研究方法

過去2年間で，未治療の IPF 25 例（男 19 例，女 6 例， 74.2 ± 6.6 歳）を対象に，①臨床症状②呼吸機能③胸部 CT 所見④血清マーカー⑤6分間歩行試験の5項目の経時的変化について，NAC 吸入前および吸入 12 ヶ月後で比較検討した。効果判定は厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班の臨床試験基準に準じた。さらに7例で，NAC 吸入前および吸入 6 ヶ月，12 ヶ月後の血中総グルタチオン（tGSH），還元型グルタチオン（GSH），酸化型グルタチオン（GSSG），GSH/GSSG 比， H_2O_2 量，尿中 8OHd-G の6項目を測定し，治療効果との関連性を検討した。

なお，倫理面への配慮として，試験責任医師が有害事象及びその他の臨床研究関連データを

報告する場合は、試験責任医師が各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。またN-アセチルシステインは既に国内で市販されているが、身体の変調が感じられたら、試験責任医師や相談窓口にご相談していただき、当院で責任をもって適切な治療を行う。以上の検査をすることによって、病状が変化し、治療上の不利益を受けることはない。

C. 研究成果

12ヵ月後の治療効果判定は、17例中4例(重症度I/II: 3/1例)で改善(23.5%)、9例で不変(重症度I/II/III: 5/1/3例)、4例で悪化(重症度I/II/III/IV: 1/1/1/1例)を認めた。治療効果別に各判定項目の内訳をみると、改善例では、自覚症状、呼吸機能、活動性マーカーのすべてが改善していた。一方、悪化例では呼吸機能、6MWT、活動性マーカーのすべてが悪化していた。また、画像所見の改善は得られにくく、不変と判断される症例が最も多かった。さらに、各判定項目の変化量では、改善例は悪化・不変例に比べて、VC、FVC、%DLco、SP-Dで有意に改善を認めた。次に、NAC吸入6ヵ月、12ヵ月後のtGSH、GSH、GSSG、GSH/GSSG、尿中8OHd-G、血中H₂O₂量の推移と治療効果との関連性を検討したところ、NAC吸入6ヵ月、12ヵ月後のtGSH、GSH、GSH/GSSGは、吸入前に比べて有意に増加していたが、血中H₂O₂量に一定の傾向は認められなかった。尿中8OHd-Gは、NAC吸入6ヵ月まで有意に低下していた。また臨床的に改善した症例では、H₂O₂の減少、tGSH、GSH、GSH/GSSGの増加、GSSG、8OHdGの減少が確認できた。一方、悪化例では、これら6項目中3項目以上が悪化あるいは不変を示した。

D. 考察

IPFにおけるNAC単独吸入療法は、酸化-抗酸化不均衡を改善し、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。

E. 結論

IPFにおけるレドックス制御とNAC単独吸入療法の有効性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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的検討. 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」班平成18年度研究報告書
- 2) 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有用性に関する臨床的検討. 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」班平成19年度研究会報告書

2. 学会発表

- 1) 特発性肺線維症に対するNAC吸入療法の臨床学的検討. 第47回日本呼吸器学会総会, 東京, 2007. 5
- 2) Assessment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society (ATS), San Francisco, 2007. 5
- 3) 特発性肺線維症に対するNAC吸入療法の有用性の検討. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008. 6
- 4) An assessment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society (ATS), Toronto, 2008. 5

G. 知的財産権の出願・登録

なし

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

研究分担者 吉澤靖之 東京医科歯科大学 呼吸器内科 教授

研究要旨 本研究事業では、特発性肺線維症（IPF）新規治療開発を主目的にしているが、その2本柱の1つである「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」の試験責任医師として試験の計画および実施を行った。現在データを回収し解析を始めている。各個研究として、初年度は環境中の抗原（鳥関連抗原）の測定法を開発し、この疾患の治療に不可欠な抗原回避の良い指標となることを示した。2年目はIPFにおいて提唱された概念である急性増悪は、慢性過敏性肺炎でも同様に起こり、その発症に Receptor for advanced glycation end products（RAGE）が関与していることを示し、可溶性 RAGE が治療として役立つ可能性を示唆した。最終年度は、住居関連過敏性肺炎の原因抗原を気管支肺胞洗浄（BALF）中の真菌 DNA の解析という新しい手法で原因真菌を検索し、慢性過敏性肺炎の治療のため診断法開発や病態解明を行った。

A. 研究目的

本研究事業の目的である IPF の新規治療の開発の1つである「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」の試験責任医師として試験の計画および実施を行った。

各個研究として、過敏性肺炎において抗原の同定および定量は診断および治療（抗原回避）に必須であることから、鳥関連過敏性肺炎患者の環境中の鳥関連抗原の測定と住居関連過敏性肺炎患者の気管支肺胞洗浄中の抗原真菌 DNA の同定を行った。さらに間質性肺炎の予後にかかわる因子である急性増悪の病態を解明するため、近年肺損傷および肺線維化に重要な役割があるとされる RAGE について急性増悪した患者としない患者群で比較検討した。

B. 研究方法

1994年から2005年の間に当科で慢性鳥関連過敏性肺炎および住居関連過敏性肺炎と診断した症例を対象とした。

方法 血清、気管支肺胞洗浄（BAL）および外科

的肺生検標本を使用し検討した。個別の方法は研究結果に示す。

C. 研究結果と

D. 考察

「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」は、症例のエントリーが終わり、追跡調査および投与完了症例のデータ入力 of 促進および解析を行っている。

各個研究に関しては以下の通りである。

初年度（平成18年度）は、「環境中鳥関連抗原測定の試み」を課題として研究を行った。Antigen-capture ELISA法を用いて、環境中の鳥関連抗原の測定を行い、鳥関連過敏性肺炎患者と健常鳥飼育者の環境中に鳥関連抗原を証明した。患者の抗原回避の指標として利用できると考えられた。

次年度（平成19年度）は、「慢性鳥関連過敏性肺炎の急性増悪症例における soluble RAGE の検討」を課題として研究を行った。RAGE とそのリガンドである HMGB1 を検討した。診断時と急

性増悪時の血清 HMGB1 を比較したところ、増悪時は有意に増悪時に増加していた。BAL 中の sRAGE の検討では増悪群では診断時にすでに sRAGE は非増悪群と比較して有意に低下していた。RAGE の免疫染色を行ったところ、健常肺に比べ、NAE 群および AE 群の再生上皮でむしろ RAGE の発現が亢進していた。慢性の疾患では、sRAGE は抑制的に働いており、中和作用のある decoy receptor と考えられている。健常肺に比べ、NAE 群および AE 群の再生上皮でむしろ RAGE の発現が亢進していることが分かり、AE 群では、mRAGE が膜から切離されるのが低下しているか、あるいは esRAGE の分泌が低下している可能性が示唆された。

最終年度（平成 20 年度）は、「住居関連過敏性肺炎の原因抗原検索の試み」を課題として研究を行った。*T. asahii* や *T. mucoides* 以外の真菌 DNA が検出され HRHP の原因抗原である可能性が示唆された。

E. 結 論

現在、データの集積および解析中であるが、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」の共同臨床試験により、IPF の治療におけるシクロスポリンの有用性の有無が間もなく示される。

環境中の鳥関連抗原の測定が可能になった。また、原因真菌の同定も着手し、慢性鳥関連および住居関連過敏性肺炎の診断治療に寄与した。

HMGB1 および sRAGE が慢性鳥関連過敏性肺炎の急性増悪に至る病態に関与する可能性および治療のターゲットとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

予定なし

G. 知的財産権の出願・登録

なし

特発性肺線維症の QOL に関する臨床的検討

研究分担者 滝澤 始 帝京大学医学部第四内科 教授

研究要旨 特発性肺線維症（IPF）は、慢性進行性の予後不良な疾患で未だ根治的治療法のない疾患である。その療養中の生活の質（QOL）の維持は重要な課題である。生活習慣病との関連や咳を中心とする臨床症状が QOL に及ぼす影響を検討した。高脂血症・糖尿病・高尿酸血症・肥満の罹患率の対照との差や QOL への影響は明らかでなかった。しかし、高脂血症を呈する IPF 群においては、有意に拡散能が保たれており生存率の延長を認めた。咳は IPF の QOL を低下させる傾向が認められたものの、SF-36 を用いた前向きな検討では有意な影響は認めなかった。

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は進行性の疾患であり、QOL の維持が大きな課題となるため、その関連因子を検討した。従来から IPF と糖尿病などの生活習慣病との関連が示唆されている。高脂血症や糖尿病、高尿酸血症、肥満などについて、間質性肺炎のマーカーと生活習慣病に関して臨床的に検討する。また、咳は IPF の QOL を低下させる可能性が大きく、SF-36 を用いた前向きな検討を行った。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2006 年 4 月の間に入院した IPF 症例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。IPF の診断は厚生省臨床診断基準第 4 次改定に基づいた。また咳との関連は QOL 質問票 SF-36 を用いて前向きに検討した。

（倫理面の配慮）倫理委員会の承認を得て、インフォームドコンセントの上実施した。患者特定が出来ないようにコード化して行った。

C. 研究結果

生活習慣病については、IPF 症例 58 例、対照 23 例が解析対象となった。発症年齢、性別に有意差はなかった。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。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。さらに、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 の予後に有意な差は認めなかった。咳が IPF の QOL に及ぼす検討では、後ろ向き調査で示唆された影響は少なく、咳の程度が QOL を障害する明らかな所見は認めなかった。

D. 考察

生活習慣病との関連では高脂血症を有する IPF 患者群において、DLco が保たれており生存率も高かった。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おり先進性炎症疾患として IPF を見る必要があるかもしれない。咳は IPF の経過中高頻度にみられる愁訴であるが、今回の検討では QOL の低下に有意な影響は認めなかった。今後さらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

IPF 患者の QOL 関連因子を検討し、高脂血症を有する IPF 群において拡散能（%DLco）が保たれ有意に生存率が高かった。また、咳は QOL に

明らかな影響を与えなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Itakura S, Kamitani S, Kato J, Nagase T. Clarithromycin inhibits fibroblast migration. *Respir Med.* 2008 Dec; 102 (12) :1769-76. Epub 2008 Aug 12.
- 2) 滝澤 始:【呼吸器疾患診療マニュアル】呼吸器疾患の治療 膠原病に伴う呼吸器病変. 日本医師会雑誌 2008; 137 巻特別 2 : S283-S284.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 金澤 實 埼玉医科大学呼吸器内科 教授

研究要旨 慢性線維化性間質性肺炎における喫煙の影響を検討する目的で、肺気腫（PE）群、小葉中心性肺気腫を伴わない特発性肺線維症（IPF）群、小葉中心性肺気腫を伴う間質性肺炎（SRIPE）群の3群において、その臨床的・画像的特徴を後ろ向きに検討し、SRIPE群で壁の厚い嚢胞（thick-walled large cyst: TWLC）を、より広範囲に認める事を明らかにした。次に、小葉中心性肺気腫を伴う慢性線維化性間質性肺炎で喫煙歴のある群（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）を前向きに集積し、蜂巢肺（H/C）、CE、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%と他群より高く、TWLCスコアが有意に高値であった。

共同研究者

加賀亜希子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、慢性線維化性特発性間質性肺炎症例の画像的・臨床的特徴における喫煙の影響について検討した。

B. 研究方法

胸部HRCT所見より肺気腫（PE）19症例、小葉中心性肺気腫を伴わない特発性肺線維症（IPF）18症例、小葉中心性肺気腫を伴う間質性肺炎（SRIPE: smoking-related interstitial pneumonia with pulmonary emphysema）22症例の3群を後ろ向きに抽出し、肺機能検査と胸部HRCT画像を検討した。蜂巢肺（H/C）、小葉中心性肺気腫（CE）、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た。

さらに、新たに慢性線維化性特発性間質性肺炎連続症例108例を前向きに集積し、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所見を検討した。H/C、CE、TWLCの拡がりを各肺葉でスコア化し、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

前者の検討において、喫煙歴はPE群100%、IPF群67%、SRIPE群100%に認め、平均喫煙指数は79, 32, 67 pack-yearsであった。SRIPE群では肺気量の低下を認めず、顕著な拡散障害を認めた。胸部HRCTにおけるTWLCスコアは各々8.8, 22.2, 95.0で、SRIPE群で有意に高値であった。一方、TWLCの出現頻度はSRIPE群と同様に喫煙歴のあるIPF群でも高かった。

後者の検討において、平均喫煙指数はIPE群52.6、IPS群41.0 pack-yearsであった。IPNS

群は%VC 59.0と低下を示し、IPE群ではFEV₁% 77.4と基準範囲であるものの、有意な低下を認めた。3群全てに%DLco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群では各々46%、78%と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例が蜂巢肺部分より、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。

D. 考察

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。

F. 研究発表

学会発表

- 1) Akiko Nakahata, Fumikazu Sakai, Yutaka Usui, Minoru Kanazawa, Clinical and Radiographic Features of the Patients With Smoking-Related Interstitial Pneumonia with Pulmonary Emphysema. *Respirology* (2007) 12, (supple.4), A169
- 2) Akiko Nakahata, Fumikazu Sakai, Yutaka Usui, Minoru Kanazawa, Clinical and Radiographic Features of the Patients With Smoking-Related Interstitial Pneumonia with Pulmonary Emphysema. *ATS 2008 Toronto, Canada.*
- 3) 中畑亜希子, 酒井文和, 臼井 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)
- 4) 中畑亜希子, 酒井文和, 臼井 裕, 金澤 實ほか 喫煙関連間質性肺疾患例に見られる壁の厚い嚢胞の意義とその形成過程について. 第77回間質性肺疾患研究会討議録 p71-75

「特発性間質性肺炎の画期的治療法」に関する臨床研究

研究分担者 鈴木榮一 新潟大学医歯学総合病院 教授

研究要旨 特発性間質性肺炎に対する新規治療法を探るため、(1)マウス急性肺障害（ALI）モデルを用いた治療研究、(2)国際多分野（臨床・画像・病理）合意分類に属さない症例の見直し、および、(3)多発性筋炎-皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対する、シクロスポリン（CyA）併用免疫抑制療法の治療効果と副作用の検討、を行った。これにより、(1) Montelukast と Pioglitazone は、マウス ALI を軽減する可能性があること、(2) 国際合意分類のどこにも属さない症例が存在し、一部は特定の臨床的背景との関連が推定されること、および、(3) 多発性筋炎-皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対してシクロスポリン（CyA）併用免疫抑制療法には限界があること、が示された。

A. 研究目的

現在まで特発性間質性肺炎に対する有効な治療法は見いだされていない。新規治療法を探るため、基礎的な治療実験、臨床的な病理分類の見直し、および膠原病に伴う間質性肺炎に対する治療成績の見直し、の3点につき検討する。

- (1) 急性肺損傷（ALI）は、死亡率約40%と高率であるが、生存率を有意に改善する薬剤はない。既に他疾患に対して臨床使用されている薬剤によるALIの抑制効果について、動物疾患モデルを用いて検討する。
- (2) 特発性間質性肺炎は、2002年の国際多分野（臨床・画像・病理）合意分類にしたがって分類されるが、臨床的にはいずれの病型にも分類できない“Others”症例を経験する。これら“Others”症例の臨床的背景を明らかにする。
- (3) 間質性肺炎に対するシクロスポリン（CyA）の有効性が報告されている。当施設では、多発性筋炎-皮膚筋炎（PM-DM）に伴うステロイド抵抗性間質性肺炎に対し、高用量ステロイド+高用量CyA療法を行っている。CyA併用療法の治療効果と致死の間質性肺炎の臨床的特徴について検討する。

B. 研究方法

- (1) BALB/c マウスを Montelukast 群（50mg/kg/day, n=11, 以下 M 群）、Pioglitazone 群（25mg/kg/day, n=13, 以下 P 群）、生理食塩水群（n=21, 以下 C 群）の3群に分けて、LPS（100µg/kg）を経鼻投与し、ALIモデルを作成した。各薬剤は、7日前より連日腹腔内投与し、LPS投与の1h前と8h後にも追加した。
LPS投与24h後に、pentobarbital麻酔下に検体採取を行った。左肺は肺水腫の評価（湿-乾重量）に用い、右肺は気管支肺胞洗浄（BAL）と組織学的検討に用いた。BAL液中のMIP-2、IL-1、IL-6、TNF-α濃度は、ELISA法で測定した。なお、新潟大学動物実験倫理委員会から許可を得た後に本検討を行った。
- (2) 2000年から2007年の間に当施設で外科的肺生検を行った特発性以外も含む間質性肺炎69症例について、1) 病理学的に“Others”に分類される症例を抽出する。2) 上記1)の病理所見をタイプ分けする。3) 臨床的背景因子として、膠原病関連所見、吸入関連所見、HRCT所見（典型的なf-NSIP、UIPとの対比を含む）、BAL所見、呼吸機能、血清マーカー、治療・予後を上記のタイプ別に検討する。なお、診療記録の後ろ向き調査であるため、倫理面へ

の問題はない。

- (3) 1997-2006年6月の間に当施設で初回治療を行ったPM-DM症例を対象として、臨床像を後ろ向きに調べる。診療記録の後ろ向き調査であるため、倫理面への問題はない。

C. 研究結果

- (1) 1) M群とP群は、肺組織への細胞浸潤の程度を軽減し(HE染色)、肺水腫を有意に抑制した($p<0.01$, 44 ± 1 vs 36 ± 1 or 39 ± 2 mg/lung)。
- 2) M群とP群は、BAL液中の総細胞数($p<0.05$, 4.3 ± 0.3 vs 2.2 ± 0.4 or $2.8\pm 0.4 \times 10^5$ /ml)と好中球数($p<0.01$, 3.8 ± 0.3 vs 1.9 ± 0.4 or $2.1\pm 0.3 \times 10^5$ /ml)を有意に抑制した。
- 3) M群とP群は、BAL液中のMIP-2 ($p<0.05$, 111.3 ± 9.6 vs 63.3 ± 14.4 or 84.7 ± 21.6 pg/ml), IL-1 β ($p<0.05$, 1003.7 ± 56.4 vs 631.7 ± 57.0 or 767.8 ± 76.1 pg/ml), IL-6 ($p<0.05$, 88.6 ± 12.5 vs 48.5 ± 26.7 or 56.7 ± 10.4 pg/ml), TNF- α ($p<0.05$, 438.8 ± 40.2 vs 234.4 ± 37.4 or 299.1 ± 43.6 pg/ml)濃度の増加を有意に抑制した。
- (2) 1) 間質性肺炎69例のうちわけは、UIP 7例, f-NSIP 14例, c-NSIP 5例, OP 5例, LIP 2例, “Others” 35例, Unclassifiable 1例で, “Others”が多かった。
- 2) “Others”の病理所見は、①広義間質を含む不均一な器質化病変:13例, ②気道中心の線維化病変:13例, ③構造的にはUIPであるが何らかの付随所見がみられるもの(UIP + α 病変):4例, ④その他:5例, に分類し得た。
- 3) 上記①はUCTDをあわせると13例中10例に膠原病関連所見がみられ, HRCT所見はf-NSIPに類似, 12例がステロイド治療, ②は13例中7例に粉塵吸入や鳥関連の病歴がみられ, HRCT所見はUIPに類似, 5例が無治療経過観察された。③④は症例が少なく, 傾向を指摘するのは困難と判断した。
- (3) 対象は全26症例(男性9例, 女性17例), 平均年齢55歳, 疾患内訳はPM1例, DM12例, ADM13例であった。死亡4例は全例amyopathic DM (ADM)であった。死亡例は入

院時に肝障害と著しい呼吸不全, BAL中CD4/8比の高値を認め, 全例高用量CyA療法が行われた。しかしながら急激な呼吸不全の進行がみられ, CyA併用後4週で死亡した。

D. 考察

- (1) ALIではcysLTは主に好中球から産生されるが, cysLT1の発現は平滑筋の他に肺胞マクロファージにあるとされ, cysLT-cysLT1は, ALIの病態において重要な役割を果たすと考えられている。また, PPARは, 炎症反応の抑制因子とされ, PPAR γ ligandによるBleomycin肺障害モデル改善の報告もある。今回我々が検討した二種類の薬剤も肺損傷の治療に有用な可能性が示唆された。両薬剤とも既に広く臨床使用されているが, 今回の動物モデルでの検討は予防投与で尚かつ投与量もヒトの数十倍と高用量を用いているため, 臨床応用には更なる検討が必要と考えられる。
- (2) 当施設で生検を要した間質性肺炎症例には“Others”症例が多く, 病理所見と臨床背景の検討から, ①膠原病関連の病変, ②有機・無機粉塵吸入関連や鳥関連の病変は含まれていると考えられた。この病理学的アプローチにより, IIPs生検症例の臨床的背景の究明が進む可能性がある。
- (3) 本研究での死亡例は, 呼吸不全を有する急速進行型IPを合併するADMで, 肝障害を有し, BALFでCD4/8比の低下を認めないことが特徴と考えられた。これらの症例は, 高用量ステロイド+高用量CyA療法に抵抗性であることが示唆された。

E. 結論

- (1) MontelukastとPioglitazoneは, ALIを軽減する可能性があること, (2)従来の病型分類のどこにも属さない症例が存在し, 一部は特定の臨床的背景との関連が推定されること, および, (3)シクロスポリン(CyA)併用免疫抑制療法には限界があることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 研究会発表

1) 第12回 Acute Lung Injury 研究会 (2008年2月2日東京) Preventive Effect of Pioglitazone, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Ligand, on Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice.

C Yamabayashi, S Tajima, M Terada, T Takada, E Suzuki et al.

2) ATS International Conference 2007 (San Francisco) Clinical analysis of polymyositis-dermatomyositis with associated interstitial lung disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 175: A364, 2007.

J Narita, T Takada, M Terada, E Suzuki et al.

3) 第47回日本呼吸器学会学術講演会 (東京)

多発性筋炎-皮膚筋炎に伴う間質性肺炎症例の検討?生存例と死亡例について

成田淳一, 高田俊範, 寺田正樹, 鈴木榮一他

4) ATS International Conference 2008 (Toronto) Preventive effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice.

F Fujimori, S Tajima, M Terada, T Takada, E Suzuki et al.

5) 第48回日本呼吸器学会学術講演会(神戸) マウス Lipopolysaccharide (LPS) 誘起性急性肺損傷モデルにおけるモンテルカストの効果について. 富士盛文夫, 田島俊児, 高田俊範, 寺田正樹, 鈴木榮一他

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし