

(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

研究分担者 井上義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

研究要旨

- (1) 線維化性特発性間質性肺炎 (IPF, FNSIP) 患者について、ステロイド、免疫抑制剤による治療が予後、合併症、急性増悪などの臨床経過にどのように影響するか検討した。外科的肺生検で診断された IPF (50 例)、FNSIP (70 例) について、3 年間経過観察しステロイド、免疫抑制剤使用群 (S/I 群)、ステロイドも免疫抑制剤も使用しない群 (BSC 群) について後ろ向き、前向きに予後、合併症等解析を行った。IPF/UIP は 62% 死亡、IIP/NSIP は 29% 死亡。IPF では S/I 群の方が BSC 群に比べて有意に死亡率は多かった。IPF/UIP では S/I 群に比べて BSC 群の方が有意に予後良好 ($p < 0.05$)、F-NSIP では S/I 群と BSC 群で有意差を認めなかった。IPF/UIP は S/I 群、BSC 群で合併症に有意差無し。FNSIP では S/I 群では BSC 群に比べて有意に合併症が多かった。線維化性特発性間質性肺炎では副作用が少なく有効な治療法の開発が望まれる。
- (2) 特発性間質性肺炎 (IIPs) の急性増悪時の PMX-DHP の有用性を検討した。当院で IIPs の急性増悪に対しステロイドパルスとの併用で PMX-DHP を 14 例に施行した。第 30 病日の生存率はステロイドパルスと PMX 併用群で 43% であり、当院のかつてのステロイドパルス単独群の 24% と比較し良い傾向にあった。また、ステロイドパルス開始から PMX 開始までの期間が 24 時間以内では、24 時間以降の群より予後が良好であった ($p < 0.05$)。さらに、治療前 IL-8 の低値群が高値群より予後が勝っていた ($p < 0.05$)。IIPs の急性増悪に対する PMX-DHP 療法の有用性が示唆された。

A. 研究目的

- (1) 線維化性特発性間質性肺炎 (IPF, FNSIP) について、ステロイド、免疫抑制剤による治療が予後、合併症、急性増悪などの臨床経過にどのように影響するか検討した。
- (2) 特発性間質性肺炎の急性増悪に対しトレミキシン PMX-20R (PMX) を使用した例で予後に関連する因子を retrospective に検討した。更に、PMX 前後で血清サイトカインを測定した。

B. 研究方法

- (1) 2003 年、国立病院機構の政策医療呼吸器ネットワーク関連病院で、外科的肺生検にて特発性間質性肺炎と診断された IPF/UIP (50

例)、IIP/FNSIP (70 例)。ステロイド、免疫抑制剤使用群 (治療群)、ステロイドも免疫抑制剤も使用しない群 (無治療群) について後ろ向き、前向きに予後、合併症等解析を行った。
(NHO 政策医療呼吸器ネットワーク共同研究)

- (2) 2006 年から 2008 年の 31 ヶ月間に当院で特発性間質性肺炎の急性増悪に対しステロイドパルス治療と PMX-DHP を施行した 14 例 (平均年齢 72.2 歳、男性 7 例、女性 7 例、IPF5 例、none-IPF9 例) について PMX-DHP 施行前に血液ガス、血清 KL-6、SP-D、 β -D グルカン、エンドトキシン等を測定し、終了後も経時的に測定した。血清サイトカイン測定は Bio-

Plex™ Cytokine Assays (BIO-RAD)を使用した。
(倫理面への配慮)

疫学及び倫理指針に従い、個人情報保護に注意を払った。

C. 研究結果

- (1) IPF/UIP は62%死亡, IIP/NSIP は29%死亡。死因はそれぞれ呼吸不全45%, 40%, 急性増悪29%, 5%, 感染症3%, 25%, 他。IPFでは治療群の方が無治療群に比べて有意に死亡率は多かった。IPF/UIPでは治療群に比べて無治療群の方が有意に予後良好($p<0.05$), F-NSIPでは治療群と無治療群で有意差を認めなかった。IPF/UIPは治療群, 無治療群で合併症に有意差無し。FNSIPでは治療群では無治療群に比べて合併症が多かった。
- (2) 急性増悪前にそれまでに治療を受けていたのは6例, 無治療は8例。挿管人工呼吸器使用例(IPPV群)は6例, 非侵襲的陽圧換気(NPPV群)は6例, 酸素マスクのみは2例であった。ステロイドパルス開始からPMX-DHP開始までの期間は7例が24時間以内, 7例が24時間を超えて施行されていた。第30病日での生存率をみるとステロイドパルスとPMX併用群で43%であり, 当院の過去の成績と比較し有意差はないが良い傾向にあった。気管内挿管(IPPV)群と非挿管(NPPVまたは酸素マスク)群ではIPPV群が非挿管群より予後は良い傾向あり($p=0.076$)。ステロイドパルス開始からPMX開始まで24時間以内で24時間以降より予後が良好($p=0.032$)。治療前のサイトカインの測定で, 治療前IL-8の低値群が高値群より予後が良好($p<0.05$)。PMX前後の血清IL-8値の変化は, 30日後に生存群では変化なかったが, 死亡群で上昇例あり。

D. 考察と結論

- (1) 線維化性特発性間質性肺炎では, いつ, どのように治療を開始するか明確にする必要がある。副作用が少なく有効な治療法の開発が望まれる。
- (2) PMX療法はステロイドパルス24時間以内

に施行すべきである。治療前の血清IL-8低値群の予後は良好であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando S, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M, Sakatani M. NSIP in a curry sauce factory worker. *Thorax*. 61: 1012-1013, 2006
- 2) Arai T, Inoue Y, et al. Intractable desquamative interstitial pneumonia in a tattooed man. *Intern Med*, 45: 1055-8, 2006
- 3) Wasfi Y, Inoue Y et al. A New Tool to Assess Sarcoidosis Disease Severity. *Chest*, 129: 1234-45, 2006
- 4) Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. Fujimoto 1K, Kubo K. Respiratory failure research group of the Japanese ministry of health, labour, and welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and Prognostic factors. *Respirology*, 12: 523-530, 2007.
- 5) Hirata K, Sugame Y, Inoue Y, et al. Enhanced mast cell chymase expression in human Idiopathic interstitial pneumonia. *Int J Mol Med*. 19: 565-570, 2007.
- 6) Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, et al. Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. *Int J Tuberc Lung Dis*. 11: 808-813, 2007
- 7) Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Inoue Y et al. Mutations in type IIb sodium phosphate co-transporter (SLC34A2) cause pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 175: 263-268. 2007.
- 8) Arai T, Inoue Y, Eishi Y, Yamamoto S, et al. Propionibacterium acnes in granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax*. 63: 90-91, 2008
- 9) Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358

(2) :199-200, 2008

- 10) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. .
Characteristics of a large cohort of patients with
autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in
Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 177 (7) :
752-62, 2008
- 11) Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, et al.
Quatitative CT in chronic obstructive pulmonary
disease: inspiratory and expiratory assessment.
AJR, 192: 1-6, 2009
- 12) Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual
Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial
Pneumonia with and without Concurrent
Emphysema: Thin-Section CT Findings.
Radiology, Epub, 2009.

2. 学会発表

- 1) Inoue Y et al. Therapeutic effect on the clinical
course of fibrosing idiopathic interstitial
pneumonias. *ATS 2006 San Diego*

- 2) Y. Inoue, M. Kitaichi, A. Hebisawa, I.
et al. Agreement and Disagreement of Histologic
Patterns in Recognition of Case with Idiopathic
Interstitial Pneumonias. *ATS 2007 International
Conference* May, 2007, San Francisco, California.
- 3) Kitaichi M, Tamaya M, Inoue Y, et al.
Histopathology of fibrotic interstitial lung
diseases with introduction of quantitative
diagnostic method. *5th Asia Pacific IAP Congress.*
May 2007, Singapor.
- 4) Tachibana K, Inoue Y, Inoue Y, et al.
Polymyxin B-Immobilized Fibre Column (PMX)
Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation
of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *13th
Congress of the Asian Pacific Society of
Respirology.* Bangkok, Thailand. November 2008

G. 知的財産権の出願登録状況

該当無し

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

研究分担者 河野 修興 広島大学大学院・分子内科学 教授

研究要旨

【目的】 現在、肺線維症に対して確実に有効である治療法は存在していない。線維化部位を完全に治癒させることは困難であっても、線維化過程を遅延しうる治療法が見出せれば、臨床上有用である可能性は高いと想像され、本研究はその治療法の探索を行うことを目的として実施したものである。そのコンセプトとして、1) 既に市場で使用されている薬剤の中から抗線維化作用があるものを見出すこと、2) 気道への直接的なアプローチが可能である肺という臓器の特性を利用して、薬剤の経気道投与による核酸・蛋白の発現調節を行うことを挙げた。1) として抗アレルギー薬であるトシル酸スプラタスト (IPD[®])、抗アレルギー薬、抗ケロイド薬として使用されているトラニラスト (リザベン[®]) と、去痰薬として使用されるアンブロキシソール (ムコソルバン[®]) を選び、2) として Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) に対する siRNA を使用することとした。

【方法】 ブレオマイシンの経気管内投与を行ったマウスへ、1) トシル酸スプラタスト、トラニラスト、アンブロキシソールを連日投与、2) マウス PAI-1 に対する siRNA (PAI-1-siRNA) の経鼻投与し、肺線維症の程度を肺内コラーゲン量によって評価した。

【結果】 トシル酸スプラタストの連日投与及び PAI-1-siRNA の複数回経鼻投与は、ブレオマイシン投与後 14 日目の肺内コラーゲン量を有意に低下させることが明らかとなったが、トラニラスト、アンブロキシソール共に、その効果を示さなかった。

【結論】 トシル酸スプラタスト、PAI-1-siRNA が肺線維症の治療手段となりうることが証明されたが、トラニラスト及びアンブロキシソールには抗線維化作用が確認されなかった。

A. 研究目的

既に市販されていて、安全性が担保されている薬剤の中から、抗線維化作用を有する可能性のある3つの薬剤、トシル酸スプラタスト (IPD[®])、トラニラスト (リザベン[®]) 及びアンブロキシソール (ムコソルバン[®]) に着目し、その抗線維化作用がブレオマイシン肺線維症モデルにおいて認められるのか、さらに PAI-1 を標的分子として、RNA 干渉をきたす small interfering RNA (siRNA) を直接経気道的に肺内へ注入することが、ブレオマイシンにより惹起された肺線維症の程度にどのような影響を与えるのかを検討する。

B. 研究方法

1) ブレオマイシンの投与

C57BL/6 マウスに対して、ブレオマイシンを 1.5mg/kg の投与量として、経気管投与を行った。

2) トシル酸スプラタスト投与実験

ブレオマイシン投与後よりトシル酸スプラタスト 100mg/kg の 1 日 1 回胃内への連日投与を開始した。7, 14 日目には一部のマウスに対して気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、さらに 21 日目には BAL を行うとともに両肺を切除し、ハイドロキシプロリンアッセイにより、肺内コラーゲン量を測定した。また、BAL 中の細胞数、細胞分画、及びサイトカイン量についても検討を加えた。

3) トラニラスト投与実験

トラニラストは難水溶性のため、カルボキシメチルセルロース Na;CMC に懸濁して使用した。トラニラストは 100mg/kg の 1 日 1 回胃内への投与とし、プレオマイシン投与の翌日から 20 日まで投与する群、プレオマイシン投与後 7 日目から 20 日まで投与する群を作った。対照群は、CMC のみを投与する群とした。プレオマイシン投与後 21 日目には BAL を行うとともに両肺を切除し、hydroxyproline assay により、肺内コラーゲン量を測定した。また、BAL 中の細胞数、細胞分画についても検討を加えた。

4) アンブロキシソール投与実験

アンブロキシソールは、1 日 2 回の腹腔内投与とし、1 日量が 10mg/kg と 30mg/kg となる 2 群を作った。対照群は、生理食塩水のみ腹腔内投与する群とした。プレオマイシン投与後 14 日目に屠殺し、肺コラーゲン量を Sircol collagen assay kit (Biocolor, Newtownabbey, UK) 用いて評価し、BAL 液中の炎症細胞数・分画の測定を行った。

5) PAI-1-siRNA 投与実験

マウスへのプレオマイシン経気管投与 1, 4, 8, 11 日後に PAI-1-siRNA 及びコントロール siRNA (2nM) 50 μ l の経鼻投与を実施した。プレオマイシン投与後 14 日目に屠殺し、肺コラーゲン量を Sircol collagen assay kit 用いて評価した。

C. 研究結果

1) トシル酸スプラタスト投与実験

マウスのプレオマイシン肺線維症モデルに対する IPD 投与は、肺内ヒドロキシプロリン含有量を非投与群に比して有意に低下させた。また、BAL の検討では、総細胞数、リンパ球数ともに IPD 投与群で低値を示した。また、BAL 液中のサイトカイン濃度の検討では、プレオマイシン投与後 1 週間目の IL-6 が、プレオマイシン投与 1 週間後、2 週間後に MCP-1 が、それぞれに、IPD 投与群において有意に低値であることがわかった。INF- γ 、IL-4 については測定感度以下であったが、IL-5、IL-13 については、IPD 投与・非投与群間に有意差を認めなかった。

2) トラニラスト投与実験

肺内コラーゲン量は、プレオマイシン投与後翌日及び 7 日後よりトラニラストを投与した両群とも、CMC のみを投与した群に比して低い傾向にはあったが、統計学的な有意差を認めなかった。また、BAL 液中の総細胞数もトラニラスト投与群で低い傾向にあり、その細胞分画ではリンパ球比率が低い傾向にあったが、いずれも統計学的な有意差を認めなかった。

3) アンブロキシソール投与実験

アンブロキシソールの腹腔内投与により、プレオマイシン肺線維症モデルにおける肺内コラーゲン量の増加を抑制する効果は認められなかった。また、BAL 液中の細胞数、細胞分画にも影響を与えることはないことがわかった。

4) PAI-1-siRNA 投与実験

プレオマイシン投与 1, 4, 8, 11 日後に、PAI-1-siRNA を複数回の経鼻投与を行うことにより、コントロール siRNA 投与群に比して、有意な肺内コラーゲン量の低下を認めることがわかった。

D. 考察

本研究において、今回使用した既存市販薬の中で、トシル酸スプラタスト (IPD[®]) に抗線維化作用があること、そして PAI-1 に対する siRNA を複数回投与することにより、肺線維症の程度が軽減されることが明らかとなった。

当初、トシル酸スプラタストには Th2 抑制作用があることから、プレオマイシン肺線維症モデルにおいてもその効果が確認できると考えていたが、BAL 液中の Th1、Th2 サイトカイン濃度の検討では、IL-4、IL-13 にはトシル酸スプラタスト投与群とコントロール群間に有意差を認めなかった。当初予想していたような BAL 液中の Th2 サイトカイン量の低下を伴っておらず、このモデルにおけるトシル酸スプラタストの作用は単純な Th2 サイトカイン産生抑制ではないことが判明した。興味深いことに、BAL 液中の MCP-1 は、トシル酸スプラタスト投与群において著明な低下を示しており、トシル酸スプラタストに MCP-1 の産生抑制作用のあることが示唆された。

MCP-1は肺の繊維化に強く関わるケモカインであり、トシル酸スプラタストの抗線維化作用はMCP-1への働きかけが関与している可能性が示された。

遺伝子改変マウスを用いた研究から、いろいろな分子の肺線維症の病態進展への関与が明らかとなってきている。PAI-1ノックアウトマウスにおいて、プレオマイシンによる肺線維症誘発の程度が明らかに抑制されていること、さらに、PAI-1トランスジェニックマウスにおいてプレオマイシン肺線維症が増悪することから、PAI-1は肺線維症の病態に関わる鍵となる分子であることが証明された。その遺伝子発現を抑制する手段として、今回はRNA干渉という最近明らかとなった元来生体に備わっている遺伝子の発現抑制機構を応用した。siRNA自体を経気道投与することで、肺内の遺伝子の発現を制限できたことは、今後、肺・気道における遺伝子の発現抑制を試みる方法として重要な手段となりうる可能性を示唆する。また、PAI-1に対するsiRNAの複数回投与にて、プレオマイシン肺線維症モデルにおける線維化を抑制できたことは、siRNAの経気道投与という方法が肺線維症治療の手段になりうることを示唆する重要な知見が得られたと考える。

E. 結論

既存市販薬であるトシル酸スプラタストに抗線維化作用があることが判明した。また、PAI-1が肺線維症の進展を制限する治療手段の標的分子となりうることが証明され、その手段としてsiRNAの経気道投与が候補となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

- 1) Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Nakajima M, Kohno N. Effect of CPAP on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with OSAHS: An open-labelled study. *Respir Med* 2006; 100: 2160-2169.
- 2) Taniwaki M, Daigo Y, Ishikawa N, Takano A, Tsunoda T, Yasui W, Inai K, Kohno N,

Nakamura Y. Gene Expression Profiles of Small-Cell Lung Cancers: Molecular Signatures of Lung Cancer. *Intl J Oncol* 2006; 29: 576-76

- 3) Ishikawa N, Daigo Y, Takano A, Kato T, Tanaka S, Yasui W, Takeshima Y, Inai K, Nishimura H, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y. Characterization of SEZ6L2 cell-surface protein as a novel histochemical and prognostic marker for lung cancer. *Cancer Sci* 2006; 97: 737-745
- 4) Doi M, Yokoyama A, Kondo K, Onishi H, Ishikawa N, Hattori N, Kohno N. Anti-tumor Effect of the Anti-KL-6/MUC1 Monoclonal antibody: Exposure of the Surface Molecules by Capping of MUC1. *Cancer Sci* 2006; 97: 420-429
- 5) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164-168
- 6) Ito R, Yokoyama A, Hamada H, Yasuhara Y, Kohno N, Higaki J. Effect of inhaled bronchodilators on air trapping in patients with stable asthma. *J Asthma* 2006; 43: 125-129.
- 7) Shoda H, Yokoyama A, Nishino R, Nakashima T, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. A causal relationship between overproduction of collagen and diminished SOCS1 expression are causally linked in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353: 1004-10.
- 8) Inata J, Hattori N, Yokoyama A, Ohshimo S, Doi M, Ishikawa N, Hamada H, Kohno N. Circulating KL-6/MUC1 mucin carrying sialyl Lewis x oligosaccharide is an independent prognostic factor in patients with lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120: 2643-49
- 9) Ishikawa N, Takano A, Yasui W, Inai K, Nishimura H, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H,

- Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Cancer-testis antigen lymphocyte antigen 6 complex locus K is a serologic biomarker and a therapeutic target for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67: 11601-11.
- 10) Sakurai J, Hattori N, Nakajima M, Morita T, Suzuki T, Yokoyama A, Kohno N. Differential expression of the glycosylated forms of MUC1 during lung development. *Eur J Histochem* 2007; 51: 95-102
- 11) Taniwaki M, Takano A, Ishikawa N, Yasui W, Inai K, Nishimura H, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Activation of KIF4A as a prognostic biomarker and therapeutic target for lung cancer. *Clinical Cancer Res* 2007; 15: 6624-31
- 12) Ohshima M, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Kohno N, Higaki J, Naka T. Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 735-42.
- 13) Yamabuki T, Takano A, Hayama S, Ishikawa N, Kato T, Miyamoto M, Ito T, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Dickkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67: 2517-25
- 14) Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, Abe M, Nishimura K, Kohno N, Inata J, Kuraoka T, Moritani C, Higaki J. Significance of serum uric acid in patients with chronic respiratory failure treated with non-invasive positive pressure ventilation. *Intern Med* 2007; 46: 691-698
- 15) Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Tanigawa K, Kohno N. Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome. *J Intern Med.* 2008; 263: 432-9.
- 16) Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Tanaka S, Nishino R, Yoshioka K, Ohshimo S, Fujitaka K, Ohnishi H, Hamada H, Arihiro K, Kohno N. Usefulness of monitoring the circulating Krebs von den Lungen-6 levels to predict the clinical outcome of patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer* 2008; 122: 2612-20
- 17) Nakashima T, Yokoyama A, Onari Y, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits pulmonary inflammation and fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:1269-76.
- 18) Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008; 31: 1379-80.
- 19) Furonaka M, Hattori N, Tanimoto T, Senoo T, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N. Suplatast tosilate prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 55-61.

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

研究分担者（平成 18, 19 年） 曾根三郎 徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科学分野 教授
（平成 20 年） 西岡安彦 徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科学分野 准教授

研究要旨 我々は分子標的治療薬イマチニブ（グリベック®）の肺線維化抑制効果についてプレオマイシンモデルを用いて検討してきた。イマチニブは、血小板由来増殖因子レセプター（PDGFR）のリン酸化抑制作用を有し、*in vitro*において肺線維芽細胞の増殖を抑制した。動物モデルにおいても肺線維芽細胞の増殖を抑制し、効果的に抗線維化効果を示した。また、新たな抗線維化メカニズムとしてイマチニブには線維芽細胞の起源として注目されている fibrocyte の遊走抑制作用も確認された。一方、肺線維症においては血清中にイマチニブの作用を阻害する α 1-acid glycoprotein（AGP）が増加していることから、イマチニブを投与する場合には AGP のモニタリングが重要である。さらにマクロライド系薬剤との併用は AGP のイマチニブに対する作用を阻害し、抗線維化効果増強に有用であることが明らかとなった。今後イマチニブの肺線維症治療薬としての応用が期待される。

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は、特定疾患に指定されている原因不明の慢性進行性肺線維化疾患であり、未だ生命予後を延長する治療法は確立されておらず、新規治療法の開発が急務となっている。我々は、イマチニブ（グリベック®）が肺線維症の病態において重要な役割を果たしている血小板由来増殖因子（PDGF）のレセプターを特異的に阻害する点に注目し、その肺線維症治療薬としての可能性と作用メカニズムについてプレオマイシン誘発肺線維症モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

肺線維症モデルは 8 週齢の C57BL/6 マウスにプレオマイシン（BLM）125mg/kg を mini-osmotic pump を用いて持続皮下投与することにより作成した。動物実験は学内動物実験施設において動物愛護に配慮し施行した。C57BL/6 マウス肺より樹立した線維芽細胞株を用いて、PDGF による増殖反応に対するイマチニブの効果を $^3\text{H-TdR}$

取り込み試験にて検討した。Western blotting により PDGFR のリン酸化を検討した。BLM 肺線維症モデルにおける肺線維化評価はヘマトキシリン・エオジン染色による Ashcroft 線維化スコアと肺コラーゲン含量の定量にて行った。AGP 濃度は免疫拡散法にて測定した。ヒト fibrocyte は末梢血単核球から fibronectin コートフラスコによる培養で誘導し、PDGF による遊走能はボイデンチャンパー法にて解析した。マウス肺組織中の fibrocyte 数は、抗 CD45 抗体、抗 CXCR4 抗体、抗 Collagen I 抗体により 3 重染色を行い FACS にて検討した。

C. 研究結果

3 年間の研究成果は以下に要約される。

- ①イマチニブ（1 ~ 3 μM ）は PDGFR のリン酸化阻害作用により、PDGF-BB（10 ng/ml）で刺激した線維芽細胞株の増殖反応を抑制した。
- ②イマチニブは BLM 肺線維症モデルにおいて抗線維化効果を示し、*in vivo*においても肺線維芽細胞の増殖抑制作用を示した。

- ③イマチニブの抗線維化効果は肺線維症モデル後期には減弱し、そのメカニズムは血清中に増加する α 1-acid glycoprotein (AGP)がイマチニブと結合するためであることが明らかとなった。一方、マクロライド系薬であるエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンの併用はAGPの効果を阻害し、イマチニブの抗線維化効果を増強した。
- ④骨髄由来fibrocyteにもPDGFRが発現しており、PDGFに反応して遊走した。
- ⑤イマチニブはfibrocyteのPDGFによる遊走作用を阻害した。
- ⑥BLM肺線維症モデルにおける線維化早期にイマチニブはfibrocyteの遊走を阻害した。

D. 考 察

以上から、イマチニブにはPDGFR阻害作用を介した2つの抗線維化メカニズムが考えられる。一つは線維化早期におけるfibrocyteに対する遊走阻害作用であり、もう一つは線維化後期における肺線維芽細胞の増殖抑制作用である。現在肺線維芽細胞の起源として、肺に常在する線維芽細胞、fibrocyte由来線維芽細胞、上皮間葉転換(EMT)による線維芽細胞の3つが考えられている。イマチニブには、これらのうち2つのメカニズムを抑制することが確認され、抗線維化薬として効果的に作用することが予想される。

一方、イマチニブの作用には、血清AGP濃度が重要であり、イマチニブ投与の際にはAGP濃度に注意が必要と思われる。

E. 結 論

イマチニブはPDGFR阻害作用を介して、強力かつ効果的な抗線維化メカニズムを有しており、今後マクロライド薬との併用も含め、抗線維化薬としての臨床応用が期待される。

F. 研究発表

- 1) Inayama M, Nishioka Y, Azuma M, Muto S, Aono Y, Makino H, Tani K, Uehara H, Izumi K, Itai A, Sone S. A Novel I{ κ }B kinase- β Inhibitor Ameliorates Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 173: 1016-1022, 2006.
- 2) Azuma M, Nishioka Y, Aono Y et.al. Role of α 1-acid glycoprotein in therapeutic antifibrotic effects of imatinib with macrolides in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 176: 1243-1250, 2007.
- 3) Nishioka Y, Manabe K, Kishi J, et al. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 149: 317-326, 2007.

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

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 (1)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の検討 (2)肺線維化における成長因子および MMP 産生に対する doxycycline の効果の検討

(1) 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の検討

A. 研究目的

非感染性の病態に対しても有効性が示されている PMX 療法が間質性肺炎の急性増悪及び急性間質性肺炎に対しても有効かを検討する。

B. 研究方法

ステロイドパルス療法無効と判断された間質性肺炎の急性増悪および急性間質性肺炎に対して PMX 療法を実施した。実施前後の単核球でのシグナル伝達に関わる蛋白質の発現を検討した。

C. 研究結果

PMX 療法によって酸素化の有意な改善が認められた。単核球において ERK1/2 のリン酸化が PMX 療法によって減弱する傾向が認められた。

D. 考察

作用のメカニズムの解明および大規模な臨床試験の実施が必要であると考えた。

E. 結論

PMX 療法によって、酸素化の改善が認められ、有効であると考えられた。

F. 健康危険情報 特記事項なし

(2) 肺線維化における成長因子および MMP 産生に対する doxycycline の効果の検討

A. 研究目的

抗菌薬および MMP 阻害剤として知られている doxycycline (DOXY) が肺線維化の抑制に関与するかを検討する。

B. 研究方法

肺胞上皮細胞 A549 を TGF- β 1 で刺激後に産生される PDGF-A, -B, CTGF, HGF, collagen-1, MMP-2, -9 および細胞内シグナル p-Smad2/3 に対する DOXY の影響について検討した。

C. 研究結果

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

D. 考察

DOXY には抗菌作用、MMP 阻害作用以外の作用を持つことが示された。

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。

F. 健康危険情報 特記事項なし

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

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、ARDS 診断時の病理学的進展度を高分解能 CT (HRCT) 所見を用いて、線維増殖性変化の程度を評価 (HRCT スコア) することで、肺保護的人工呼吸管理下における人工呼吸器関連肺傷害と予後との関連について、prospective に 85 症例について検討した。HRCT スコア低値群は高値群に比較して、人工呼吸器離脱日数は有意に多く、圧外傷の発生率、多臓器不全の出現日数も低かった。ARDS 診断時における HRCT による線維増殖性変化の程度の評価は、肺保護的人工呼吸管理下においても、人工呼吸器関連肺傷害の感受性と予後を示す。

A. 研究目的

我々は、高分解能 CT (HRCT) が ARDS の病理組織像であるびまん性肺胞傷害の病理学的病期をよく反映し (Am J Roentgenol 1997, Radiology 2000), ARDS の予後因子であることを報告した (AJRCCM2002, Radiology 2006)。今回、ARDS 診断時における線維増殖性病変の広がり と人工呼吸器関連肺傷害、予後との関連について検討した。

B. 研究方法

先の報告 (AJRCCM2002, Radiology 2006) と同様に、HRCT 所見を元に ARDS 診断時における HRCT スコアを半定量的に算出し、肺保護的人工呼吸管理を含む集学的治療下での前向き検討を行った。発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数、圧外傷発生率および多臓器不全の日数と予後を指標として、85 症例について統計学的に検討した。

C. 研究結果

1. 予後と HRCT スコアとの関連：

多変量解析にて、発症 60 日目予後の独立した因子として、線維増殖性病変の程度を示す HRCT スコアが有意な p 値 ($p < 0.0002$) を示した。ROC 解析で設定したカットオフ値 210 を境に、感度

74%、特異度 74%の予後予測が可能であった。多臓器不全の日数は、線維増殖性病変の広範なスコア高値群で有意に多く、線維増殖性病変の広がりが、多臓器不全への進展の危険因子となることが示唆された。

2. 人工呼吸器離脱と HRCT スコアとの関係：人工呼吸器離脱に関与する因子の多変量解析にて、HRCT スコアは、独立した予測因子であることが明らかとなった。ROC 解析からのカットオフ値 HRCT スコア 210 にて、人工呼吸器離脱に対する感度 70%、特異度 69%の予測が可能であった。

3. 圧外傷と HRCT スコアとの関係：発症 28 日以内の圧外傷発生の予測について、ROC 解析によるカットオフ値を求めると、スコア 235 にて感度 67%、特異度 76%で、予測が可能であった。

4. 慢性呼吸不全への進展と HRCT スコアとの関係：予後および人工呼吸器離脱の HRCT スコアのカットオフ値 210 を境に、発症 60 日目の慢性呼吸不全進展例は、有意にスコア高値例に多かった。

D. 考察と結語

診断時に、HRCT 上線維増殖性変化が高度と考えられる症例は、人工呼吸管理を遷延化させ、これによる多臓器不全への進展、人工呼吸器関

連肺傷害を引き起こす点が明らかとなった。さらに、慢性呼吸不全への進展のリスク因子となりうる。

E. 研究発表

論文発表

Manuscript in preparation

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

研究協力者 高橋弘毅 札幌医科大学医学部内科学第三講座

研究要旨 札幌医科大学附属病院において Cyclosporin A (CyA) を用いて治療を行った間質性肺炎症例における、CyA 治療前と1年後の胸部 HRCT 所見と血清マーカーである SP-A, SP-D, KL-6 の変化を検討した。CyA による治療を行った間質性肺炎症例 19 症例の内訳は IIPs 12 例 (IPF 7 例, fNSIP 5 例), 膠原病肺 7 例 (全身性硬化症 3 例, 多発性筋炎・皮膚筋炎 4 例) であった。そのうち、CyA の副作用により 3 症例が投与中止となり、悪化により 4 例が治療方法の変更を余儀なくされたため、CyA により1年以上治療を行うことができた症例は 12 例 (IPF 3 例, NSIP 4 例, 膠原病肺 5 例) であり、HRCT 所見の改善例が 4 例、不変例が 3 例、悪化例が 3 例であった。1 年間の経過で HRCT 所見が改善した症例では、SP-A, SP-D は治療開始 3 ヶ月後には有意に低下したのに対して、KL-6 は 3 ヶ月後には有意な変化を示さなかったが、1 年後には有意に低下した。SP-A, SP-D は HRCT 所見の改善を早期に反映することが示唆された。

A. 研究目的

間質性肺炎に対する CyA 使用例の HRCT ならびに血清マーカーの変化を検討する。

B. 研究方法

2003 年 4 月以降、本学附属病院で CyA を使用した間質性肺炎症例 19 例 (特発性肺線維症 (IPF) 7 例, 非特異型間質性肺炎 (NSIP) 5 例, 膠原病肺 (CVD-IP) 7 例)。1 年間 CyA を投与した症例 12 例の HRCT 所見と間質性肺炎のマーカーである SP-A, SP-D, KL-6 の変化を比較検討した。

C. 研究成果

IIPs と比較して CVD-IP 群では年齢が有意に若かった。IPF 症例は全例男性で既喫煙者であった。IIPs の 25% が酸素治療を行われていたが、CVD-IP では 57% と多かった。CyA の副作用を 3 例 (15.8%) に認めた。治療前の SP-A, KL-6 は疾患群間で差がなかったが、SP-D は IPF, NSIP, CVD-IP の順に高く群間で有意差を認めた。

CyA 治療開始後、CT で改善した症例の SP-A, SP-D は治療前と比較して治療 3 ヶ月後に有意に

低下した。一方、KL-6 は治療 3 ヶ月後には変化を認めなかったが 1 年後には有意に低下し、SP-A や SP-D よりも遅れて推移することが明らかになった。

CT 所見悪化の有無に対するマーカーの有用性は、3 ヶ月後の感度 (HRCT 悪化例中のマーカー増加症例) は KL-6 が優れていた一方、特異度 (HRCT 非悪化例中のマーカー減少症例) は SP-D が優れていた。治療 1 年後の感度は全て 0.67 と等しかったが、特異度は各々、0.78, 0.78, 0.89 と何れも高い値であった。

D. 考察

CyA の副作用 3 例を除いた 16 例のうち、12 例で 1 年以上、治療を継続できた。

CT が改善した症例の治療 3 ヶ月後のマーカーは昨年同様の傾向であった。KL-6 は 3 ヶ月後に変化がなかったが 1 年後に有意に低下した。SP-A, SP-D は早期に低下し、疾患活動性や治療効果の指標になり得ること、KL-6 は有効例でも遅れて低下することが示唆された。治療 3 ヶ月後の CT 悪化の検出には KL-6 が、非悪化の検出に

は SP-D が優れていた。治療 1 年後では、非悪化の検出には KL-6 が優れており、CT の変化を遅れて反映するためと思われた。

E. 結 論

今回の検討で CT 所見を血清マーカーが反映する可能性が示唆され、血清マーカーが非侵襲的な治療効果判定の指標になることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, et al.
Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology* 2006, 11:S51-54.

2. 学会発表

高橋弘毅. 日本における特発性肺線維症臨床試験「特発性肺線維症」治療における血清マーカーの意義. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2007.

G. 知的財産権の出願

特になし

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

研究協力者 石井 芳樹 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 教授

研究要旨

【目的】 抗癌剤による薬剤性肺障害の発症頻度は限られており、臨床的背景因子に関しても充分には解明されていない。また、特発性肺線維症（IPF）の急性増悪治療において、血清マーカーである KL-6、SP-D、SP-A の治療効果判定や予後における意義についても結論が出ていない。過去3年間の研究において、はじめにプレオマイシンを、次に gefitinib を除く抗癌剤による薬剤性肺障害について臨床的検討を行った。そのあと特発性肺線維症（IPF）の急性増悪治療において、血清マーカーである KL-6、SP-D、SP-A が治療効果判定や予後の指標となるかを検討した。

【方法】 ① はじめにプレオマイシンによる間質性肺炎3症例を、② 次に gefitinib を除く抗癌剤で薬剤性肺障害を発症した症例を対象に臨床的検討を行った。③ 血清マーカーである KL-6、SP-D、SP-A を比較した対象は、IPF と診断され急性増悪をきたしステロイド治療が行われた症例で、血清 KL-6、SP-D および SP-A が経時的に測定されている症例とした。

【結果】 ① 当院で2006年にプレオマイシンを投与され間質性肺炎を合併した3症例の原発はホジキン病、セミノーマ、yolk sac tumor で、発症前プレオマイシンの総投与量は 82mg/body、160mg/body、および 400 mg/body であった。3症例とも咳嗽等の症状は乏しく、酸素化も良好であった。呼吸機能検査で拡散能低下し、胸部 CT 上間質性陰影の出現で発見された。画像所見は3症例とも NSIP パターンで、KL-6 はいずれも正常範囲内であった。病理診断はそれぞれ fibrosis、OP、organizing DAD の所見だった。2症例は薬剤中止のみで、1症例はステロイド投与で改善した。② 次に、gefitinib を除く抗癌剤による薬剤性肺障害について検討した。1例（6.3%）が治療に反応せずに呼吸不全で死亡しジェムシタピン（GEM）を使用していた。残り15例は推定原因薬剤の中止と必要によりステロイド治療などを加え改善した。胸部 CT 画像パターン、病変の範囲、および血清 KL-6 値は、予後との間に直接的な関係を認めなかった。③ IPF で急性増悪をきたしステロイド治療を行った症例で KL-6、SP-D、SP-A を比較した検討では、KL-6 の上昇は、急性増悪治療開始後8週間において生存群と死亡群の両群間に有意差を認めなかった。一方、SP-D と SP-A は、生存群では治療開始後2-4週間で低下を認めたが、死亡群では改善を認めなかった。

【結論】 ① 従来の報告より少量でもプレオマイシン間質性肺炎が発症し、症状が生じにくく定期的な CT 検査による早期発見が重要と考えられた。② また、抗癌剤による薬剤性肺傷害は治療に反応するものが多いが、時に治療抵抗性で予後が悪い症例が認められた。③ IPF に急性増悪をきたした症例では、血清 SP-D 値や SP-A 値はステロイド治療による予後を反映し、治療により2週間程度で速やかに低下する症例では急性増悪治療の予後がよい可能性が示唆された。

A. 研究目的

抗癌剤による肺障害発症要因には、(1)薬剤作用機序(細胞障害性機序, 免疫系細胞賦活化機序), (2)癌治療に伴う薬剤の併用や放射線療法の併用, (3)患者側の因子(年齢, 喫煙, 既存肺疾患の有無など)などが挙げられている。しかし, 実際の肺障害発症頻度は限られており, 臨床的背景因子に関しても充分には解明されていない。また, 特発性肺線維症(IPF)の検出や診断の血清マーカーには Klebs von den Lungen (KL-6) やサーファクタント蛋白 surfactant protein (SP) である SP-D, SP-A が知られており, これらは生命予後の指標となると報告されてきた。これら血清マーカーを治療効果の指標とした場合, 治療経過中に KL-6, SP-D, SP-A 値の推移に乖離がみられることが経験される。その治療効果および予後に対する意義については結論が得られていない。①ブレオマイシンは薬剤性肺障害を生じる代表的抗癌剤で, 一般には他領域での癌に対し投与されることが多い。はじめにブレオマイシンが原因と思われる間質性肺炎3症例に関して, 総投与量, KL-6 の推移, 画像及び病理学的所見について検討した。②次に, 我々の経験した抗癌剤による薬剤性肺障害 16 例について臨床的背景因子を検討した。③最後に, IPF の急性増悪(AEx)例で副腎皮質ステロイド薬などにより加療された症例を対象に, 血清マーカーの推移を解析し予後との関連を検討した。

B. 研究方法

①ブレオマイシンを投与され間質性肺炎を合併した3症例は, 当院で2006年に発症した症例を対象とした。それぞれの症例に対し画像, 血清学的評価, 気管支鏡下肺生検の病理, 治療について評価した。

②Gefitinib を除く抗癌剤による薬剤性肺障害症例は, 2002年から2007年にかけて gefitinib を除く抗癌剤で薬剤性肺障害を発症した16症例を対象とした。

③IPF と診断され2001年から2008年にかけて急性増悪(AEx)を呈し副腎皮質ステロイド治療を施行した症例で, 血清マーカーである KL-6, SP-

D, SP-A, を経時的に測定している患者を対象とした。IPF の診断は, 呼吸器学会による IIPs 診断と治療の手引き 2004 に基づいた。また, 急性増悪の診断は, 厚生省特定疾患調査研究班によって作成された基準を参照した。急性増悪時の治療方法は, 呼吸器学会による IIPs 診断と治療の手引き 2004 を参照した。

各統計数値の有意差の検定には 1) Fisher's exact probability test, 2) Paired t-test, 3) F-test, 4) Unpaired t-test を適宜使用した。

C. 研究結果

①ブレオマイシンを投与され間質性肺炎を合併した3症例の検討

症例 1: 58 歳 男性

原疾患: 後腹膜腫瘍 (yolk sac tumor)

主 訴: 労作時呼吸困難

現病歴: 平成 18 年 4 月下肢の痺れあり, 近医受診。腹部 CT 上後腹膜腫瘍指摘された。開腹生検施行され yolk sac tumor と診断された。そのため手術及び化学療法目的に当院泌尿器科紹介となった。同年 5 月から BEP 療法として BLM 30mg/body (day2, 9, 16) /VP-16 100mg/m² (day1-5) /CDDP 20mg/m² (day1-5) を 3 コース施行された。治療効果は SD であり, 同年 9 月に 4 コース目化学療法目的に泌尿器科入院となった。その際, 軽度労作時呼吸困難があり, 胸部 CT 上網状陰影を認めたため当科へ紹介された。BLM の総投与量は 270mg であった。

身体所見: BP 120/60mmHg, HR 70bpm, BT 36.6 °C, SpO₂ 97%, lung wheeze (-)/crackle (-), heart murmur (-) regular, ext.: edema (-)

検査所見: WBC 6300/μl (Neu 69.9%, Eo 4.6%, Mo 6.7%, Ly 18.6%), RBC 347 万 /μl, Hb 11.1g/dl, Ht 34.5 %, Plt 12.7 万 /μl, AST 20IU/l, ALT 15IU/l, LDH 196IU/l, ALP 202 IU/l, BUN 16mg/dl, Cre 0.92mg/dl, Na 143mEq/l, K 4mEq/l, Cl 103mEq/l, Glu 90mg/dl, CRP 0.25mg/dl, KL-6 228U/ml, ABG (room air) pH 7.40, PCO₂ 45.0Torr, PO₂ 104Torr, HCO₃ 27.7nmol/l, SaO₂ 97.9%

呼吸機能検査: VC 3.27L, %VC 93.9%, FEV_{1.0} 2.66L, FEV_{1.0}% 83.45%, %DLC₀/VA 80.5%

画像所見 (Figure 1) : 胸部 Xp では, 右下肺野優位の網状影を認めた。胸部 CT では, 右下葉を中心に airspace consolidation を認め organized pneumonia の所見と考えられた。

気管支鏡検査 : BALF M ϕ 30.9%, Neu 0.7%, Ly 54.0%, Eo 13.2%, CD4/8 0.56, プレオマイシンを用いた DLST は陰性であった。

病理組織所見 (Figure 2) : TBLB で得られた組織所見では, 胞隔炎と腔内器質化を認め organizing pneumonia の所見であった。

以上の結果よりプレオマイシンによる肺障害を疑ってプレオマイシン投与中止及びプレドニン 40mg/日投与開始した。臨床症状, 画像共に改善を認め経過良好である。

症例 2 : 76 歳 女性

現疾患 : malignant lymphoma (ホジキン病) stage III

主 訴 : 胸部異常陰影

現病歴 ; 平成 18 年 1 月左頸部リンパ節腫脹, 発

熱を主訴に当院血液内科紹介された。腋窩リンパ節生検よりホジキンリンパ腫と診断。ABUD療法としてアドリアシン 17mg/body, プレオマイシン 7mg/body, 硫酸ビンプラスチン 4mg/body, ダガルバシン 260mg/body にて化学療法を計 4 コース施行した。同年 9 月化学療法目的に血液内科入院した。特に自覚症状はなかったが経過観察目的に施行した胸部 CT にて両側の肺底部に網状影を指摘され当科へ紹介された。BLM の総投与量は 56mg であった。

身体所見 : BP 140/60mmHg, HR 86bpm, BT 37.6 °C, SpO₂ 97%, lung wheeze (-)/crackle (-), heart murmur (-), ext. edema (-)

検査所見 : WBC 4800 μ l (Neu 62.1%, Eo 15.9%, Mo 10.9%, Ly 10.5%), RBC 323 万 / μ l, Hb 9.9g/dl, Ht 31.2%, Plt 17.9 万 / μ l, AST 19 IU/l, ALT 14IU/l, LDH 148 IU/l, ALP 117IU/l, BUN 16mg/dl, Cre 0.92mg/dl, Na 143mEq/l, K 4mEq/l, Cl 103mEq/l, Glu 90mg/dl, CRP 0.25mg/dl, KL-6 381U/ml

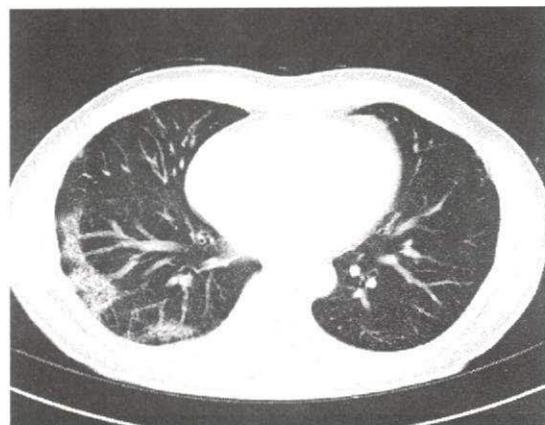
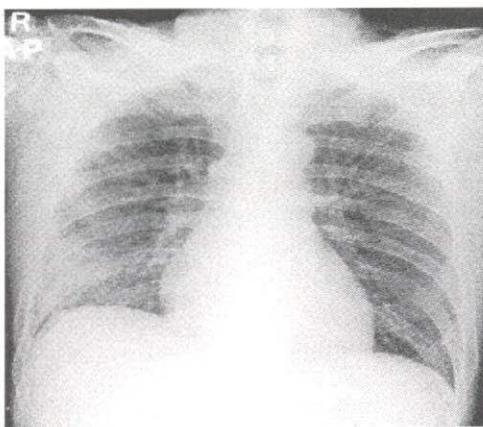


Figure1 症例 1 レントゲン画像

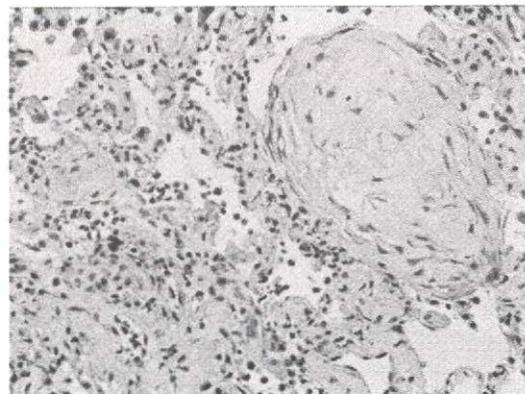
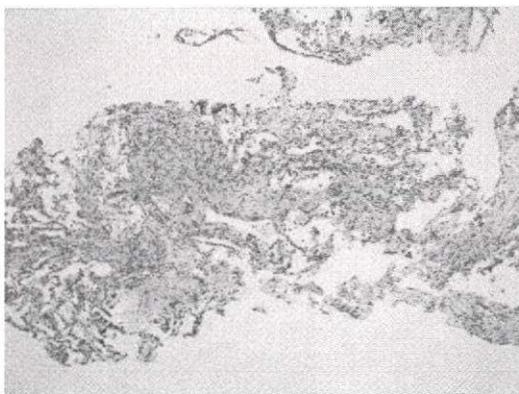


Figure2 症例 1 病理像

呼吸機能検査：VC 2.39L，%VC 113.4%，FEV_{1.0} 1.78L，FEV_{1.0}% 74.8%，%DLC₀/VA 100.3%，画像所見 (Figure 3)：胸部 Xp では両側下肺野優位の網状陰影を認め，胸部 CT では両側下葉の胸膜下に traction bronchiectasis を伴う網状陰影を認め NSIP を疑う所見であった。

気管支鏡検査：BALF では M φ 76%，Neu 11%，Ly 12%，Eo 1% であった。BALF 中リンパ球を用いてプレオマイシンに対する DLST を行ったが測定不能であった。

病理組織所見 (Figure 4)：TBLB による肺組織病理所見では肺線維化を認めた。

臨床経過および気管支鏡検査所見よりプレオマイシンによる肺障害を疑い薬剤中止のうえ経過観察中であるが経過は良好である。

症例 3：49 歳 男性

現疾患：精巣腫瘍

主 訴：胸部異常陰影

現病歴；平成 17 年 5 月頃より右精巣腫大を自覚していた。平成 18 年 1 月当院泌尿器科紹介受診。右精巣腫瘍の診断にて右高位精巣摘除術施行。4 月腹部 CT 上大動脈周囲リンパ節転移指摘され，5 月に BEP 療法として BLM 30mg/body (day 2, 9, 16) /VP-16 180mg/m² (day1-5)，CDDP 36mg/m² (day1-5) 施行。その後 6 月に BEP 療法 2 コース目を BLM 30mg/body (day2) /VP-16 100mg/m² (day1-5) / CDDP 20mg/m² (day1-5) で，7 月に BEP 療法 3 コース目を BLM 30mg/body (day2, 9, 16) /VP-16 130mg/body (day1-5) /CDDP 26mg/body (day1-5) で施行された。8 月に 4 コース目目的で入院時軽度労作時呼吸困難を訴え，胸部 CT 上網状陰影を指摘され，当科転科となった。BLM の総投与量は 120mg であった。

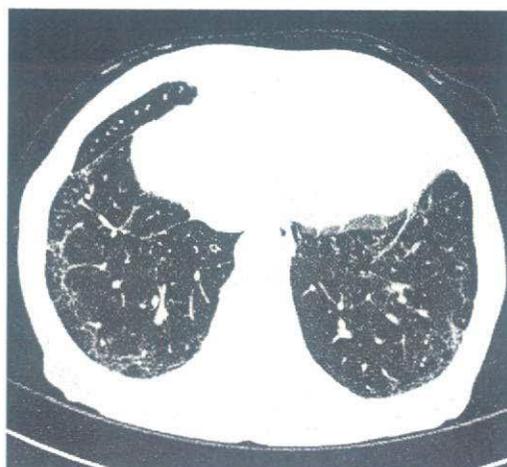
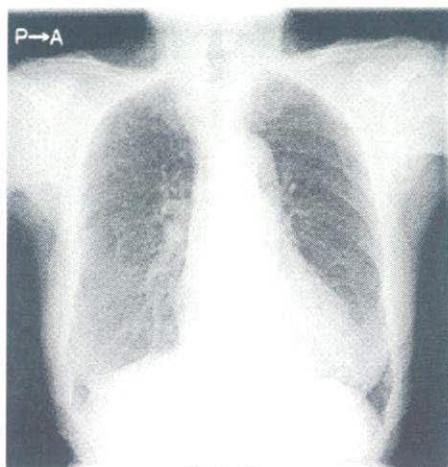


Figure3 症例 2 レントゲン画像

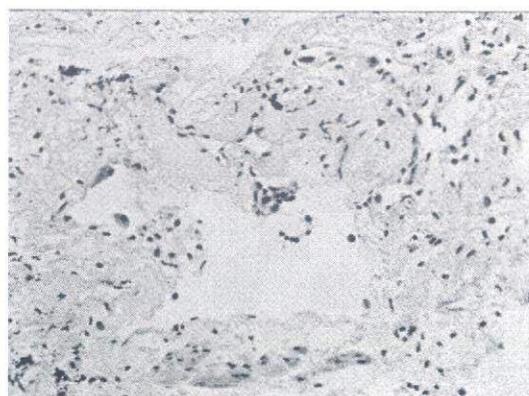
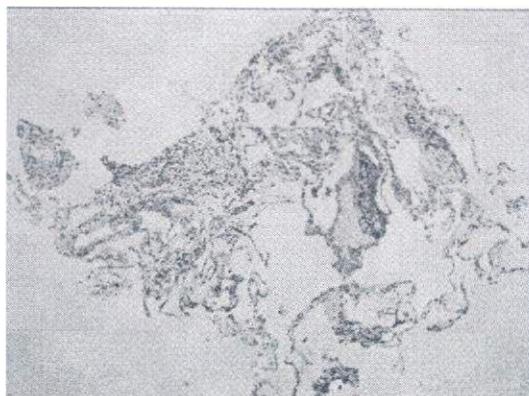


Figure4 症例 2 病理像

身体所見：BP 130/68mmHg, HR 90bpm, BT 36.5℃, SpO₂ 98%, lung wheeze (-)/crackle (-), heart murmur (-), ext. edema (-)

検査所見：WBC 4800/ μ l (Neu 62.1%, Eo 15.9%, Mo 10.9%, Ly 10.5%), RBC 323 万/ μ l, Hb 9.9g/dl, Ht 31.2%, Plt 17.9 万/ μ l, AST 19 IU/l, ALT 14IU/l, LDH 117IU/l, ALP 148IU/l, BUN 20mg/dl, Cre 1.05mg/dl, Na 141mEq/l, K 4.6mEq/l, Cl 104mEq/l, Glu 89mg/dl, CRP 0.1mg/dl, KL-6 296U/ml, ABG (room air) pH 7.440, PCO₂ 40.7Torr, PO₂ 117.0 Torr, HCO₃ 27.2nmol/l, SaO₂ 99.3%

呼吸機能検査：VC 3.47L, %VC 90.6%, FEV_{1.0} 3.20L, FEV_{1.0}% 95.55%, %DlCO/VA 69.1%

画像所見 (Figure 5)：胸部 Xp では、両側下肺野に網状陰影を認め、胸部 CT では、両側肺下肺野肺側胸膜下に reticular shadow を認め、NSIP を示唆する所見と考えられた。

気管支鏡検査：BAIF では、M ϕ 28.5%, Neu 0.7%,

Ly 65.0% Eo 5.0%, CD4/8 0.34, BALF 中リンパ球と BLM を用いた DLST は陰性であった。

病理組織所見 (Figure 6)：TBLB による肺組織病理所見では一部に硝子膜形成を認め、organizing diffuse alveolar damage の像を呈した。

以上の検査結果よりプレオマイシンによる肺障害と診断し薬剤中止のうえ経過観察したところ臨床経過、画像ともに改善傾向である。

② Gefitinib を除く抗癌剤による薬剤性肺障害について検討

対象の年齢は 65.6 \pm 11.9 歳 (31 ~ 80 歳, 中央値 68 歳), 男性 13 例, 女性 3 例であった。抗癌剤の対象疾患は、原発性肺癌 9 例 (56.2%), 泌尿器系腫瘍 5 例 (31.2%), 皮膚癌 1 例 (6.3%), 膵癌 1 例 (6.3%) であった。

推定原因薬剤は、paclitaxel (PTX) 5 例 (31.2%), gemcitabine (GEM) 4 例 (25.0%), docetaxel (DOC)

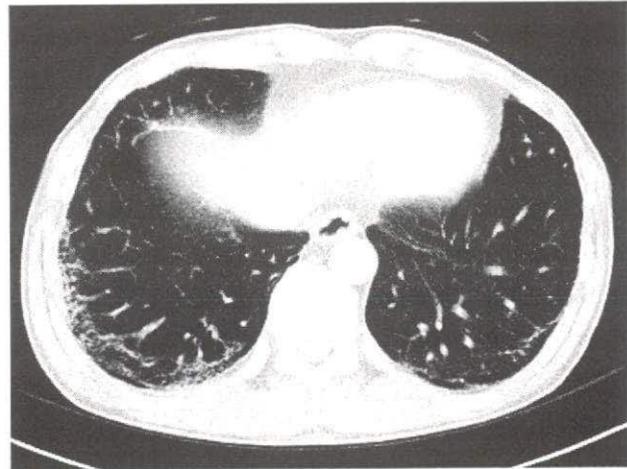
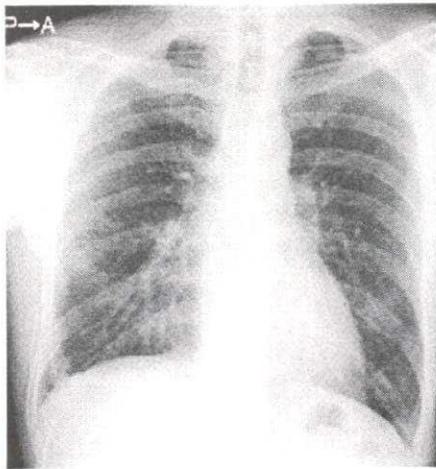


Figure5 症例 3 レントゲン画像

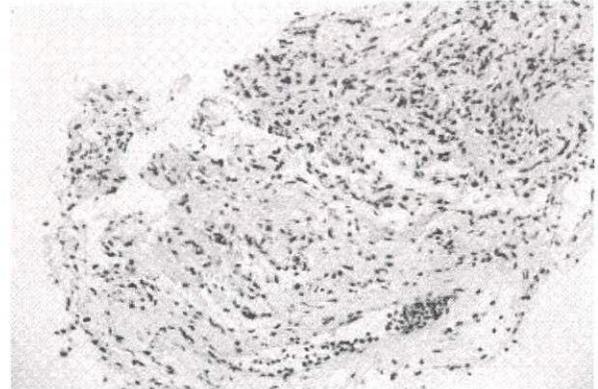
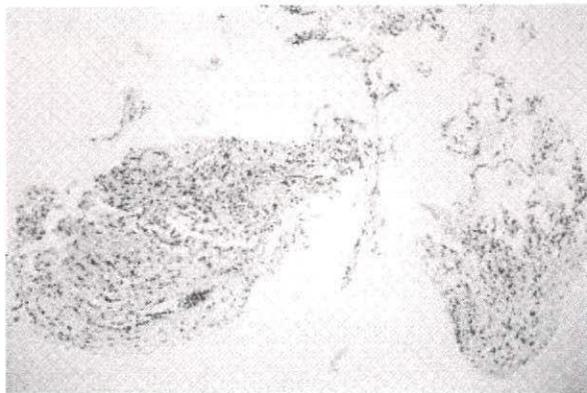


Figure6 症例 3 病理像

Table1 推定原因薬剤

薬剤	症例数	コース (総投与量)	ライン
PTX	5例 (31.2%)	2-5	1-3
GEM	4例 (25.0%)	2-4	1
DOC	2例 (12.5%)	1	1
BLM	2例 (12.5%)	3 (270mg)	1
PEP	2例 (12.5%)	1 (40mg), 4 (120mg)	1-2
AMR	1例 (6.3%)	7	3

Table2 薬剤性肺炎の危険因子と予後

① 年齢	60歳以上	11/16 (68.8%)	
② 喫煙	喫煙歴あり	12/16 (75%)	死亡 1 例
	喫煙歴なし	4/16 (25%)	
③ 間質性肺病変合併		5/16 (31.3%)	死亡 1 例
④ 胸部への放射線照射	4, 8, 9ヶ月前施行 (3例とも PTX 使用例)	3/16 (18.8%)	死亡例なし
⑤ G-CSFの使用		4/16 (25.0%)	死亡 1 例
⑥ 予後			
	改善例	15/16 (93.3%)	
	死亡例	1/16 (6.3%)	GEM使用例、65歳、喫煙歴あり、間質性肺炎合併あり、胸部放射線照射歴なし、G-CSF使用あり

Table3 薬剤性肺炎の胸部 CT 画像パターン

型 (パターン)	片側 5 (31.3%)	両側 11 (68.7%)		
		上葉優位 1 (6.3%)	下葉優位 5 (31.2%)	びまん性 5 (31.2%)
DAD 8例 (50.0%)	PTX 3		AMR 1	PTX 1
			GEM 2	GEM 1 (死亡)
COP/EP 6例 (37.4%)	BLM 1	GEM 1	PEP 1	PTX 1
	DOC 1		BLM 1	
HP 1例 (6.3%)				PEP 1
CIP/NSIP 1例 (6.3%)				DOC 1