

- intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011; 127:315-323; quiz 324-315
- 12) Kessel A, Ammuri H, Peri R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *Journal of immunology* 2007; 179:5571-5575
- 13) De Groot AS, Moise L, McMurry JA, et al. Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide “Tregitopes” . *Blood* 2008; 112:3303-3311
- 14) Kajii M, Suzuki C, Kashihara J, et al. Prevention of excessive collagen accumulation by human intravenous immunoglobulin treatment in a murine model of bleomycin-induced scleroderma. *Clinical and experimental immunology* 2011; 163:235-241
- 15) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004; 92:80-87
- 16) Gilani SR, Vuga LJ, Lindell KO, et al. CD28 down-regulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS one* 2010; 5:e8959
- 17) Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, et al. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 179:1121-1130
- 18) Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. The antiinflammatory IgG. *The New England journal of medicine* 2008; 359:307-309
- 19) Chang J, Shi PA, Chiang EY, et al. Intravenous immunoglobulins reverse acute vaso-occlusive crises in sickle cell mice through rapid inhibition of neutrophil adhesion. *Blood* 2008; 111:915-923
- 20) Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity reviews* 2007; 6:257-259
- 21) Tufan F, Kamali S, Erer B, et al. Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. *Clinical rheumatology* 2007; 26:1913-1915

間質性肺炎増悪に対する シクロスポリン1日1回食前投与に関する検討

橋本 成修¹ 森本 千絵¹ 安田 一行¹ 辻 貴宏¹ 中塚 賀也¹
加持 雄介¹ 安田 武洋¹ 黄 文禧¹ 羽白 高¹ 田中 栄作¹
樽野 麻依² 野間 恵之³ 本庄 原⁴ 小橋陽一郎⁴ 田口 善夫^{1*}

【背景】 膠原病肺や間質性肺炎急性増悪に対してシクロスポリンA(CsA)併用療法の有効性が報告されている。通常1日2回投与であるが、近年、皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎を対象に1日1回投与を行い、同等の血中濃度や血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を得、またトラフ値(C₀)を減少させることが報告されている。しかし、現在のところ特発性間質性肺炎をはじめ様々な間質性肺炎を対象としたCsA1日1回食前投与に関する体内動態についての報告はない。

【目的】 間質性肺炎増悪例に対し、CsA1日1回食前投与を行い、血中濃度やAUCから体内動態を把握し、その至適モニタリング法および安全性について検討する。

【方法】 対象は、2012年8月～12月当科入院中の腎機能障害のない間質性肺炎増悪例で本検討に同意が得られた6例とした。CsA投与禁忌例や、CsAの血中濃度に影響する薬剤使用例は除外した。ネオオーラル4mg/kg/日を朝食前に経口投与し、投与2時間値(C₂)1600～2000ng/ml、C₀<200ng/mlを目標に投与量を調整した。投与開始1週間後および2週間後に、内服直前、内服0.5、1、2、3、4、8、12、24時間後の各9ポイントで血中濃度を測定した。それらより、AUC₀₋₄およびAUC₀₋₂₄を台形法にて算出した。各血中濃度、AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄の相関性、AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性、有害事象について検討した。

【結果】 最高血中濃度に達する時間は平均1.5時間後であった。各血中濃度の平均は、C₀ 107.6 ng/ml, C_{0.5} 544.3 ng/ml, C₁ 1687.1 ng/ml, C₂ 1572.7 ng/ml, C₃ 955.0 ng/ml, C₄ 693.5 ng/ml, C₈ 311.3 ng/ml, C₁₂ 193.5 ng/ml, C₂₄ 124.1 ng/mlで、AUC₀₋₄は4439 ng・hr/mlとなった。AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄は有意に高い相関性を認め(r = 0.721 (p = 0.019)), AUC₀₋₄はC₂との間に最も高い相関性を認めた(r = 0.877 (p = 0.001))。副作用について、ALT有意な肝障害を6例中2例に認めた。

【考案】 本検討より、間質性肺炎に対するCsA1日1回食前投与において、1日2回投与と同様に、AUC₀₋₄はAUC₀₋₂₄と有意に高い相関を示し、またC₂がAUC₀₋₄と最も高い相関を示すことから、TDMの観点から有用な指標と考えられる。その一方で、副作用について、ALT優位な肝障害が6例中2例に出現し頻度が高い傾向にあったが、少数例かつ短期間での評価のため、今後の更なる検討が必要である。

【結論】 間質性肺炎増悪例に対するCsA1日1回食前投与において、C₂およびAUC₀₋₄はTDMにおいて有用な指標である。

¹ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

² 薬剤部

³ 放射線部

⁴ 医学研究所

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

【緒 言】

多発性筋炎／皮膚筋炎を中心にステロイド抵抗性の膠原病肺や間質性肺炎急性増悪に対する免疫抑制療法として、シクロスポリンA(CsA)併用療法の有効性が報告され^{1),2)}、我が国では頻用されてきている。CsAは免疫抑制効果を期待できる有効血中濃度と中毒域の差が小さく、治療薬物濃度モニタリング(TDM)を行いながら治療を進める必要がある。

これまで間質性肺炎に対するCsA投与方法について、1日2回投与が一般的であったが、近年、皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎に対し、CsA1日1回食前投与を行い、同等の血中濃度と血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を得、またトラフ値(C_0)を減少させることが報告され、1日1回食前投与により同等の効果と副作用軽減の可能性が示唆されている³⁾。しかし、現在のところ特発性間質性肺炎をはじめ様々な間質性肺炎を対象としたCsA1日1回食前投与に関する体内動態についての報告はない。

今回、間質性肺炎増悪例に対し、CsA1日1回食前投与を行い、血中濃度やAUCから体内動態を把握し、その至適モニタリング法および安全性について検討する。

【対象と方法】

対象

2012年8月～12月当科入院中の腎機能障害のない間質性肺炎増悪例で本検討に同意が得られた6例とした。間質性肺炎に関する併用薬についての制限はしないが、CsA投与禁忌例や、CsAの血中濃度に影響する薬剤(マクロライドやアゾール系抗真菌薬など)使用例は除外した。

CsA投与方法

ネオーラル4mg/kg/日を朝食前に経口投与した。投与2時間値(C_2)1600～2000ng/ml、 $C_0 < 200$ ng/mlを目標に投与量を調整した。

血中濃度測定

投与開始1週間後および2週間後に、内服直前、内服0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24時間後の各9ポイントで、全血各2mlをEDTA加採血管で採血し血中

表1. 患者背景

	年齢	性別	種類	喫煙歴	併存症	KL-6	SP-D	Cr
1	65	M	IIPs	never	DM	1613	515	0.9
2	61	F	CVD-IP	never	なし	1978	267.5	0.8
3	37	M	CHP	20本x8年	なし	1415	627	0.7
4	74	F	CVD-IP	never	DM	1015	413.8	0.4
5	57	F	CVD-IP	never	なし	947	175.6	0.5
6	69	F	CVD-IP	never	HTN, HL	959	349.1	0.5

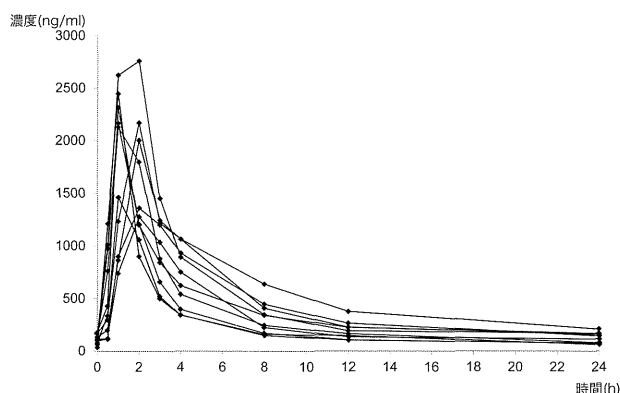


図1. 血中濃度

濃度を測定した。血中濃度の測定には化学発光免疫法によるARCHITECT(ABBOT JAPAN)を使用した。CsA投与直前から投与24時間後の各血中濃度よりAUC₀₋₄およびAUC₀₋₂₄を台形法にて算出した。

検討項目

①各血中濃度、②AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄の相関性、③AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性、④有害事象について検討した。また、相関性については、Pearsonの相関係数を使用した。

【結 果】

患者背景については、表1の通りであり、全例プレドニゾン内服にCsAを併用していた。

各症例のCsA血中濃度は、図1のようにCmax(最高血中濃度)に達する時間(Tmax=最高血中濃度到達時間)は投与1時間もしくは2時間後であった(平均1.5±0.5時間後)。

CsA血中濃度の平均と標準偏差は、 C_0 107.6 ± 43.9 ng/ml、 $C_{0.5}$ 544.3 ± 408.2 ng/ml、 C_1 1687.1 ± 724.5 ng/ml、 C_2 1572.7 ± 589.5 ng/ml、 C_3 955.0 ±

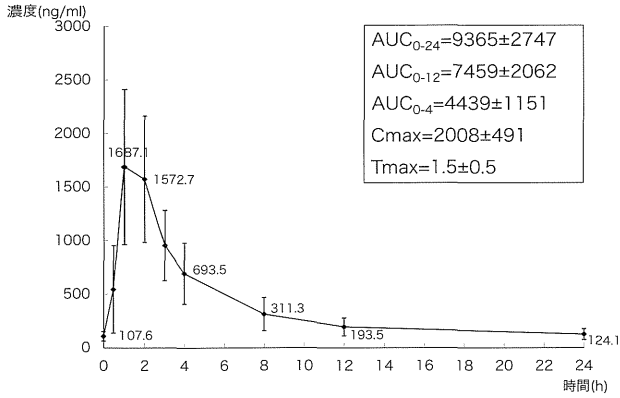


図2. 平均血中濃度

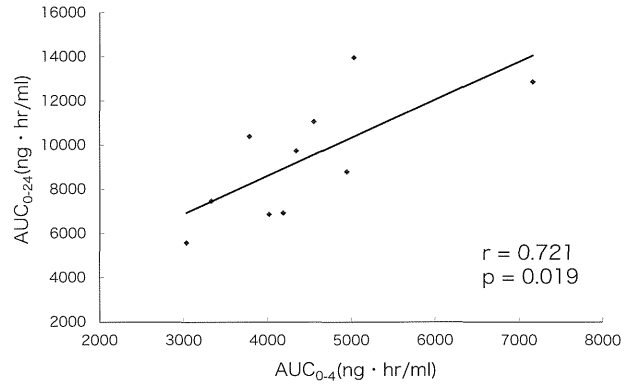


図3. AUC間における相関性

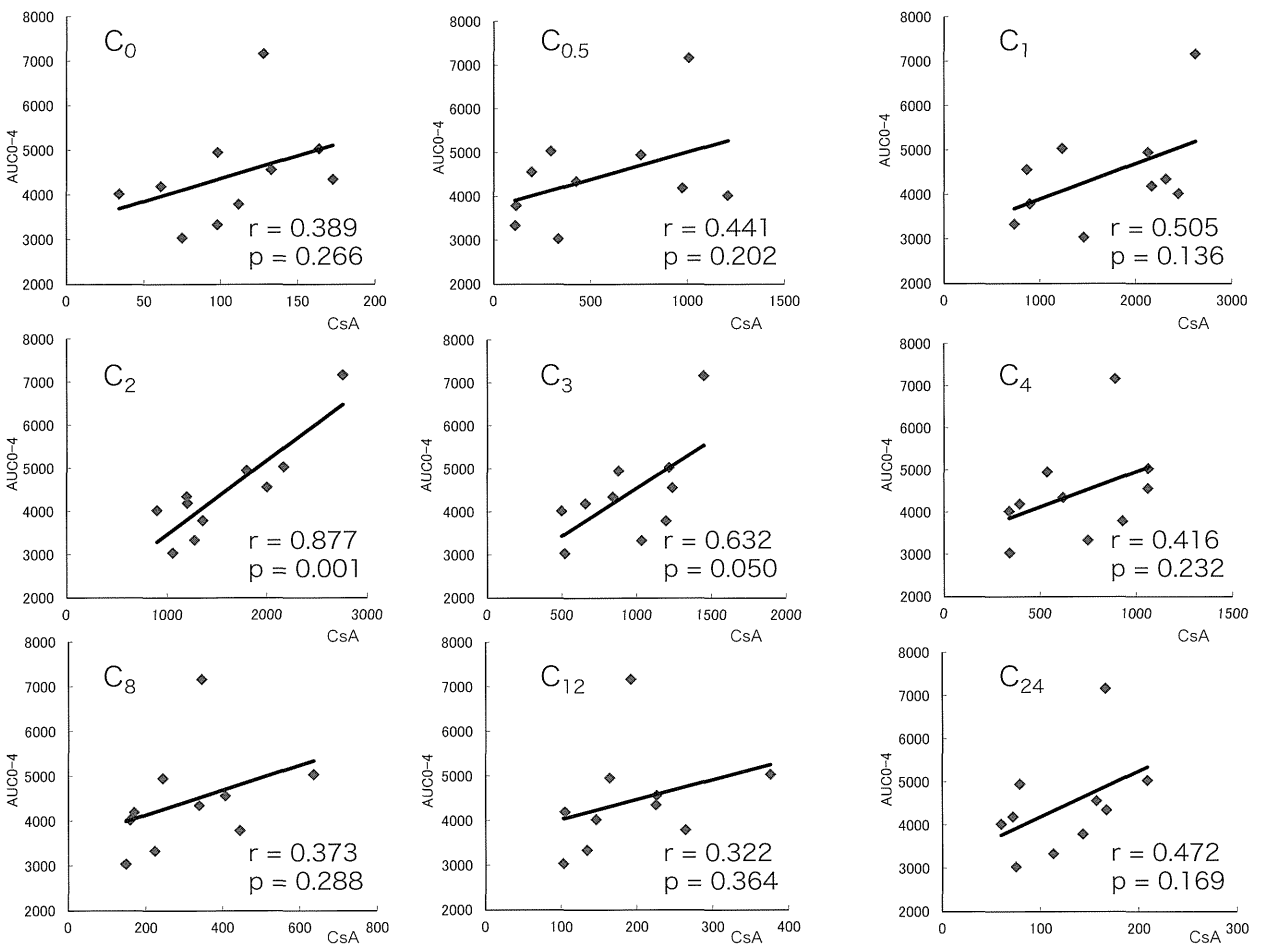


図4. AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性

327.8 ng/ml, C₄ 693.5 ± 285.9 ng/ml, C₈ 311.3 ± 155.4 ng/ml, C₁₂ 193.5 ± 83.7 ng/ml, C₂₄ 124.1 ± 51.2 ng/ml, AUC₀₋₄は4439 ± 1151 ng·hr/mlとなった(図2).

AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄の相関性は、 $r = 0.721$ ($p = 0.019$)と有意に高い相関性を認めた(図3).

AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性について、C₀: $r =$

0.389 ($p = 0.266$), C_{0.5}: $r = 0.441$ ($p = 0.202$), C₁: $r = 0.505$ ($p = 0.136$), C₂: $r = 0.877$ ($p = 0.001$), C₃: $r = 0.632$ ($p = 0.050$), C₄: $r = 0.416$ ($p = 0.232$), C₈: $r = 0.373$ ($p = 0.288$), C₁₂: $r = 0.322$ ($p = 0.364$), C₂₄: $r = 0.472$ ($p = 0.169$)となり、AUC₀₋₄はC₂との間に最も高い相関性を認めた(図4).

副作用について、肝障害について、6例中2例でALT上昇(Grade 2(CACAE v4.0))を認め、CsAを中止することとなった。クレアチニンおよび血圧については2週間の経過では全症例とも有害事象は認めなかった。その他、嘔気2例、ほてり3例、下肢脱力1例認めたが、いずれも軽度で自然軽快した。

【考 案】

従来のサンディミュンに比べ、マイクロエマルジョン製剤となったネオーラルは服用早期に安定した吸収が可能となり、内服4時間以内にC_{max}が発現するため、臨床効果と副作用の観点から、AUC₀₋₄がAUC₀₋₁₂とほぼ同等の信頼性が得られるとされている。しかしながら、採血回数が多く、より簡便かつ低コストでモニタリングを行う上で、C₂がAUC₀₋₄と最も相関性が高く臨床的に有用とされている^{4),5)}。

近年、移植、ネフローゼや乾癬に対するCsA1日1回投与に関する報告が増えてきている。1日1回投与により、C_{max}をより上昇させることにより、より免疫抑制効果が得られ、また投与量を減らすことも可能となり医療経済性によいという報告や、C₀を低下させることから腎障害を軽減できるという報告がある。

本検討において、間質性肺炎に対するCsA1日1回食前投与において、AUC₀₋₄はAUC₀₋₁₂と有意に高い相関を示しており、またC₂がAUC₀₋₄と最も高い相関を示すことから、TDMの観点からも臨床効果や安全性の指標として、それらが有用と考えられる。

その一方で、副作用について、ALT優位な肝障害が6例中2例に出現し頻度が高い傾向にあった。肝障害について、C₀が関与するという報告もあるが⁶⁾、いずれの症例もC₀、C₂、AUC₀₋₄といったパラメータ

が異常高値を呈した訳ではなかった。ただ、副作用について、少数例での検討であり、また短期間での評価であるため、今後の更なる検討が必要と考えている。

【文 献】

- 1) Maeda K, Kimura R, Komuta K, et al: Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? Scand J Rheumatol 1997;26:24-29.
- 2) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野剛, 他: 特発性間質性肺炎急性増悪に対するCyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成11年度研究報告書2001;104-107.
- 3) Nagai K, Takeuchi T, Kotani T, et al: Therapeutic drug monitoring of cyclosporine microemulsion in interstitial pneumonia with dermatomyositis. Mod Rheumatol 2011;21:32-36.
- 4) Levy G, Thervet E, Lake J, et al: Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. Transplantation 2002;73:S12-18.
- 5) 井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 他: 間質性肺炎におけるシクロスポリン(ネオーラル)の血中濃度モニタリングに関する検討. 日呼吸会誌 2004;42:153-157.
- 6) 小角幸人, 近藤宣幸, 伊藤喜一郎, 他: Cyclosporinを使用した腎移植症例における肝障害について. 移植 1986;21:181-189.

特発性肺線維症の急性増悪に対する リコンビナントトロンボモジュリンの有効性の検討

谷口 博之* 近藤 康博 木村 智樹 片岡 健介

特発性肺線維症の急性増悪(AE-IPF)は急性の呼吸不全を呈し、予後不良の病態であることが知られている。AE-IPFに対しては高用量ステロイドや免疫抑制剤を用いる治療法が行われるが、その治療効果は満足できるものとはいえない。今回、本邦にてDICに対して使用可能となったリコンビナントトロンボモジュリン(rhTM)のAE-IPFに対する有効性を評価するために後ろ向き研究を行った。

2007年から2011年に、当院で治療された初回のAE-IPFを対象とした。AE-IPF診断時の各臨床パラメータとrhTMを含めた種々の治療介入がAE-IPF診断時からの3ヵ月生存率にどの程度関与するかについて、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。

対象となるAE-IPFは40例あり、平均値は年齢(72.2±9.8歳)、 P_aO_2/F_iO_2 (220±61)、APACHE II score(9.9±3.9)、CRP(7.1±5.4mg/dl)、KL-6(1485±920U/ml)であった。AE-IPFの治療としては、全例に対してステロイドパルス療法とシクロスポリンが投与されていた。抗凝固療法としては、前半20例に対しては「rhTM併用なし」、後半20例に対しては「rhTM併用あり」であった。3ヵ月死亡率に關与する多変量解析では、頻呼吸とCRP高値が独立した予後不良因子であり、加えて「rhTM併用あり」は独立して、3ヵ月死亡率を低下させるという結果が得られた。

今回の検討からrhTMの併用はAE-IPFの生命予後を改善する可能性が示唆された。今後、無作為化比較試験にて検証されることを期待する。

緒 言

特発性肺線維症の急性増悪(AE-IPF)は急性の呼吸不全を呈し、予後不良の病態であることが知られている^{1,2)}。AE-IPFに対しては高用量ステロイドや免疫抑制剤を用いる治療法が行われるが、その治療効果は満足できるものとはいえない³⁾。AE-IPFの発症機序としては、凝固線溶系異常や血管内皮傷害との関与が報告されている。

近年、本邦にて市販されるようになったリコンビナントトロンボモジュリン(rhTM)はトロンビンによるプロテインCの活性化を促進し、トロンビン生成を抑制することにより凝固反応を阻害するという新しい作用機序の播種性血管内凝固(DIC)治療薬である⁴⁾。また、rhTMは、種々のサイトカイン阻害を介して、抗炎症効果を有することも報告されている^{5,7)}。今回、我々はAE-IPFの病態に対する治療戦略として、rhTM併用の可能性について着眼し、研究を行った。

目 的

AE-IPFに対するrhTMの有効性を評価すること。

方 法

2007年5月から2011年12月の調査期間に、当院で治療された初回のAE-IPFを対象とした。AE-IPFの診断は本邦の診断基準を採用した⁸⁾。除外基準としては、播種性血管内凝固(DIC)を併発しているもの、(例えば頭蓋内出血や消化管出血や肺胞出血などの)重篤な出血病変を有するもの、治療が必要な深部静脈血栓症を合併しているもの、何らかの理由によりAE-IPF診断前から抗凝固治療を受けているもの、1年以内に脳血管障害の既往を有するもの、15歳以下のもの、rhTMや低分子ヘパリンに対して過敏症の既往を有するもの、妊娠や授乳中、肝硬変その他の重篤な肝障害のものとした。AE-IPF診断時の各臨床パラメータとrhTMを含めた種々の治療介入がAE-IPF診断時からの3ヵ月生存率にどの程度関与するかについて、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。単変量解析にて有意であった項目について多変量解析にて評価した。有意水準は p

表1 対象患者背景

	All cases (n=40)
Age, year	72.2±9.8
Male sex, %	36 (90.0%)
P _a O ₂ /F _i O ₂	220±61
Temperature, C	37.0±0.8
mean BP, mmHg	90.0±17.0
Respiratory rate, /min	27.1±6.4
APACHE II score	9.9±3.9
BAL* available, %	37 (92.5%)
WBC, /mm ³	10604±4558
CRP, mg/dl	7.1±5.4
LDH, IU/l	333 ±85
KL-6, U/ml	1485±920
SP-D, pg/ml	321±299
D-dimer, mg/ml	6.7±14.6
BNP, pg/ml (n=38)	153±33
BAL, 気管支肺胞洗浄	

valueが0.05未満である場合とした。

・当院におけるAE-IPFに対するrhTMの投与方法

AE-IPF診断後、直ちにrhTM0.06mg/kg/dayの経静脈的投与を1回/日開始し、連続6日間投与する。翌日から低分子ヘパリン75.000IU/kg/dayの持続血管内投与にて抗凝固療法を継続する。

結 果

対象となるAE-IPFは40例あり、平均値は年齢(72.2±9.8歳)、P_aO₂/F_iO₂(220±61)、呼吸数(27.1±6.4回/分)、APACHE II score(9.9±3.9)、CRP(7.1±5.4mg/dl)、KL-6(1485±920U/ml)、Dダイマー(6.7±14.6mg/ml)であった(表1)。初期の呼吸管理としては全例に対してNPPVが用いられていた。AE-IPFの治療としては、全例に対してステロイドパルス療法とシクロスポリンが投与されていた。抗凝固療法としては、前半20例に対しては「rhTM併用なし」、後半20例に対しては「rhTM併用あり」であった。「rhTM併用なし」の20例に対しては診断時より低分子ヘパリン持続投与が用いられていた。3ヵ月死亡率に関与する単変量解析では、診断時のパラメータとして、頻呼吸、CRP高値、Dダイマー高値の3項目が有意な予後不良因子であり、治療介入として

表2 3ヵ月死亡率に関する単変量解析

Variables	Hazard ratio	95% CI*	p value
Age, year	0.981	0.937-1.027	0.4135
Male sex	2.096	0.279-15.762	0.4721
PaO ₂ /F _I O ₂	0.995	0.987-1.003	0.2293
Respiratory rate, /min	1.089	1.015-1.169	0.0178
APACHE II score	1.102	0.986-1.233	0.0881
WBC, /mm ³	1.000	1.000-1.000	0.9618
CRP, mg/dl	1.110	1.021-1.207	0.0143
LDH, IU/l	1.002	0.996-1.008	0.4857
KL-6, U/ml	1.000	1.000-1.001	0.2567
SP-D, pg/ml	0.999	0.997-1.001	0.4807
D-dimer, mg/ml	1.025	1.002-1.049	0.0325
BNP, pg/ml (n=38)	1.001	1.000-1.002	0.0873
rhTM* administration	0.264	0.093-0.747	0.0121

*CI, confidence interval; rhTM, リコンビナントトロンボモジュリン

表3 3ヵ月死亡率に関する多変量解析

Variables	Hazard ratio	95% CI*	p value
Respiratory rate, /min	1.080	1.000-1.166	0.0499
CRP, mg/dl	1.111	1.018-1.213	0.0185
D-dimer, mg/ml	1.019	0.993-1.045	0.1465
rhTM* administration	0.286	0.097-0.846	0.0237

*CI, confidence interval; rhTM, リコンビナントトロンボモジュリン

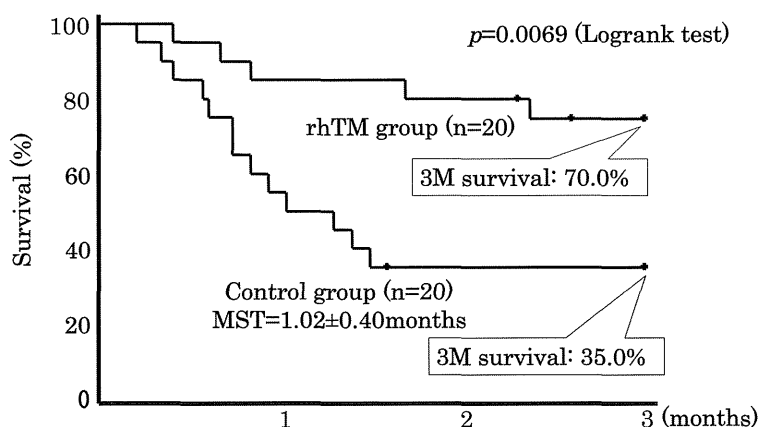


図1 IPF急性増悪の診断後からの生存曲線

は「rhTM併用あり」が有意に死亡率の低下に寄与していた(表2). さらに, 有意であったこれらの4項目について, 多変量解析を行ったところ, 頻呼吸とCRP高値が独立した予後不良因子であり, 加え

て「rhTM併用あり」は独立して, 3ヵ月死亡率を低下させるという結果が得られた(表3). rhTM併用の有無にて2群に分けてそれぞれの3ヵ月生存曲線を図1に示す.

考 察

今回の検討から rhTM の併用は AE-IPF の生命予後を改善する可能性が示唆された。研究デザインは単一施設の少数例の後ろ向き検討であるが、その他の背景をそろえた多変量解析にて独立して3ヵ月死亡率を低下させていたことが示されており、今後、無作為化比較試験にて検証されることを期待する。

参考文献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010;27:103-110.
- 3) 谷口博之, 海老名雅仁, 田口善夫, 他 特発性肺線維症の急性増悪に関する2次アンケート調査の解析結果報告. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業びまん性肺疾患調査研究班. 平成19年度研究報告書. 2008:67-72.
- 4) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:31-41.
- 5) Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:168-173.
- 6) Li YH, Kuo CH, Shi GY, et al. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. *J Biomed Sci.* 2012;19:34.
- 7) Iba T, Aihara K, Watanabe S, et al. Recombinant thrombomodulin improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat LPS model. *Thromb Res.* 2012 Dec 26. [Epub ahead of print]
- 8) 谷口博之, 近藤康博. 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 平成15年度研究報告書. 2004:114-119.

二次性上葉肺線維症

渡辺憲太朗^{1*} 廣田 貴子¹ 原田 泰志¹ 永田 忍彦² 鍋島 一樹³

- 当科で経験した4例の二次性の上葉肺線維症(pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE)を報告する。
- ①肺移植後の慢性拒絶の1表現型として発症したPPFE。30歳で生体肺移植を受け、4年4ヵ月で死亡した。剖検にてPPFEと閉塞性細気管支炎(BO)の両者が証明され、BOの周囲に膠原線維で満たされた肺胞が取り囲む像もみられた。末梢気道病変と肺胞内病変のいずれが優勢かにより、肺線維症もしくはBOSという臨床的な表現型が決定することが推察された。
 - ②潰瘍性大腸炎(UC)で治療中にPPFEを発症した44歳、男性。UCなどの炎症性腸疾患は間質性肺炎などの肺病変を合併することが知られている。UCに上葉肺線維症が合併したとする報告が過去に1例あるが、病理学的な検索がなされていない。
 - ③MACを併発したPPFE。48歳時、気胸を発症し、生検でPPFEが証明された。気胸後1年以上経過して喀痰からM.aviumを排菌するようになった。生検組織の1箇所肉芽腫の集簇がみられ、PPFE発症時よりMAC感染があった。MAC感染がPPFEの発症・進展に直接関連があったかどうかは不明である。
 - ④食道癌に対する放射線照射後に呼吸不全が進行し、照射後4年で死亡した70歳、男性。剖検によりPPFEと判明した。放射線照射による肺の線維性瘢痕は通常照射部位に一致しており、線維化がびまん性に進展することはないが、本例では照射終了から4年の経過で線維症(PPFE)が徐々に進行した。放射線肺障害の1つの表現型としてPPFEという組織学的パターンがどのような臨床的背景で出現するのか今後の研究課題である。

PPFEと上葉限局型肺線維症の概念を巡ってはまだ流動的な部分を残しているが、病理組織学的な共通項としてのintraalveolar fibrosisとsubpleural elastosisを誘発する基礎病態・疾患がかなりあることだけは確かなようである。

¹ 福岡大学医学部呼吸器内科学講座

² 福岡大学筑紫病院呼吸器内科

³ 福岡大学医学部病理学講座

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

A. 研究目的

特発性上葉肺線維症 (idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis, IPUF)(上葉限局型肺線維症もしくは上葉優位型肺線維症)は網谷ら(1)が1992年に提唱して以来, 明らかな原因疾患の確認できない肺線維症と認識されてきた. 2004年にFrankelら(2)が特発性上葉肺線維症と同様の疾患概念をidiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPF)と命名して発表した. 本稿ではPUFとPPFEを同一概念の疾患(群)であると捉えて稿をすすめることにする.

2012年Reddyら(3)は12例のPPFEを報告したが, それらの中には, 経過中に感染症を繰り返す症例が7例, 何らかの自己抗体の陽性例が5例, 間質性肺炎の家族歴を有する症例が2例含まれており, PPFEの発症進展に何らかの関与が疑われるいくつかの基礎病態の存在が明らかになった. 石綿肺, サルコイドーシス, 膠原病関連漿膜炎/間質性肺炎, 放射線照射後などは二次的PPFEもしくはPPFEと類似の組織像を呈する疾患・病態として文献上記載されている. 一方, 骨髄移植後のGVHDとしての肺病変や移植肺の晩期合併症(慢性拒絶)としての肺病変としてのIPPFも報告されている. わが国における移植の増加に伴い, 移植関連のPPFEは増加することが予想される.

本稿では, 肺移植, 潰瘍性大腸炎, MAC, 放射線照射などの病態を有する症例に発症した二次性PPFEについて報告する.

B. 研究方法

福岡大学病院呼吸器内科に入院した症例で外科的肺生検もしくは剖検が施行され, 組織学的にPPFEと診断された症例のうちから, PPFEの発症・進展に何らかの関連が疑われた基礎疾患を有する症例を呈示する.

C. 研究結果

1) 症例1 35歳, 女性 肺移植後に発症したPPFE

原発性肺動脈性肺高血圧症を有する30歳の女性が両肺生体肺移植(右に妹の右下葉を, 左に母親の左下葉を移植)を受けた. 移植1年8ヵ月後呼吸困

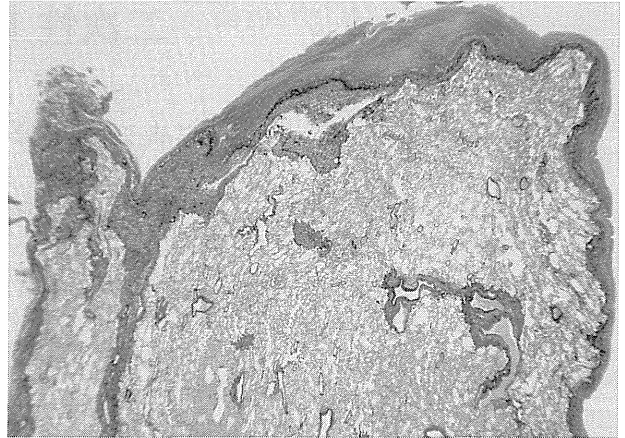


図1

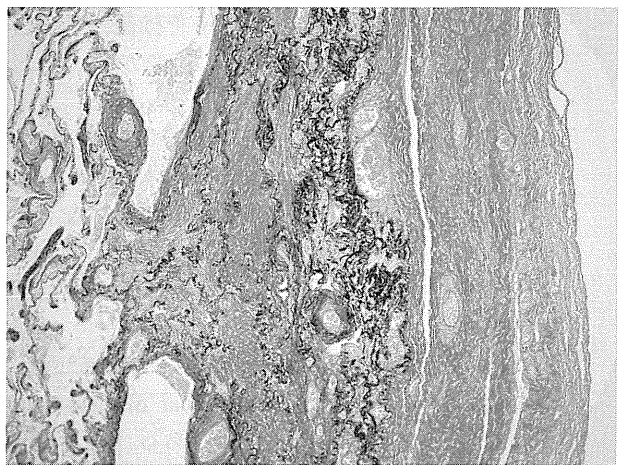


図2

難を自覚し, 胸部X線写真で両肺にスリガラス陰影が出現した. 右肺生検で間質性肺炎と診断され, 副腎皮質ステロイドのパルス療法とプレドニゾン治療を行ったが, 効果に乏しく陰影は悪化し, 移植4年4ヵ月後死亡した.

剖検では, 肉眼的に胸膜は肥厚していた. 組織学的には胸膜が膠原線維で肥厚し(pleural fibrosis), その直下に弾性線維が胸膜に沿って帯状に集簇し(subpleural elastosis, 図1), さらにその内側の肺胞は膠原線維で充満していた(intraalveolar fibrosis, 図2). これらの所見はPPFEもしくはPUFに一致する. また上述の胸膜~胸膜下の病変と離れた肺実質に細気管支内腔が膠原線維でほぼ完全に閉塞, あるいは狭窄し(constrictive bronchiolitis), 周囲の肺胞も膠原線維(intraalveolar fibrosis)で充満する像も観察された(図3).

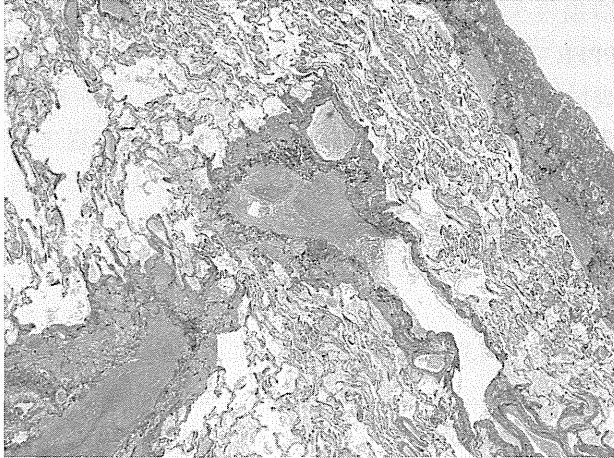


図3

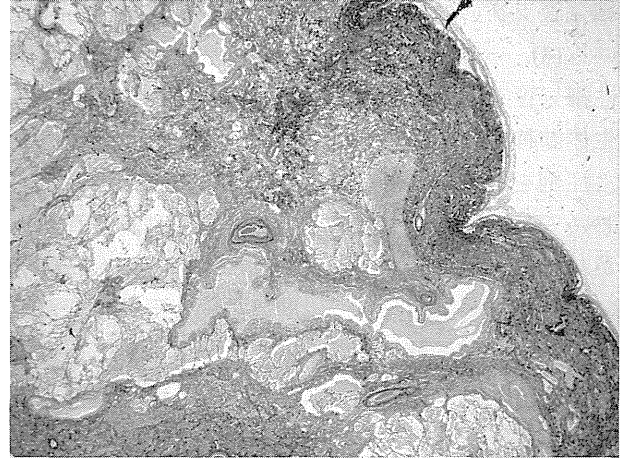


図4

2) 症例 2 44歳, 男性 潰瘍性大腸炎を有する症例に発症したPPFE

数年前から咳や痰があったという。3年前より息切れが出現した。PPFEを疑われ当科紹介受診となった。20歳時、3回気胸を起こし、胸腔ドレナージを受けた。32歳時潰瘍性大腸炎に罹患し、以来ペンタサなどで現在も加療をしている。喫煙・飲酒なし。現在無職であるが、以前建築現場で働いたことがある。

身長177cm, 体重48.2kgの細長型。胸部聴診は正常肺呼吸音。

FVC 2050mL(44.7%), FEV₁ 2030mL, FEV₁/FVC 99%, TLC 4720mL (78.4%), DLco 15.01mL/min/mmHg (70.3%), KL-6 550 U/mL. アスペルギルス抗原 陰性, アスペルギルス抗体 陽性。胸部X線では、両側上肺野に嚢胞が多発し、両側肺門が挙上し気管が蛇行している。胸部CTでは両側上肺野に接する胸膜が肥厚し、嚢胞が多発している。VATS下生検を行い、PPFEに一致する組織像を得た。

3) 症例 3 48歳, 女性 *Mycobacterium avium*感染を併発したPPFE

1年半くらい前からときどき乾性咳、胸痛、呼吸困難を感じていた。右気胸を発症し胸腔鏡下ブラ切除を行う際に右肺を生検した。喫煙、飲酒なし。

身長158.5cm, 体重41.5kg。FVC 2030mL(67%), FEV₁ 1710mL, FEV₁/FVC 84%, TLC 3750mL (94%), DLco 18.4mL/min/mmHg (115%)。VATS下生検でPPFEに矛盾しない所見がえられた。その時点でIPPFEと診断しフォローアップが開始された。診断

2年後より喀痰からはじめて *M. avium* が証明され、以後常時排菌されるようになった。CAM, RFP, EB療法は無効であり、線維化も進行した。VATS下生検をレビューすると、生検標本の1箇所のみではあるが、ラングハンス巨細胞からなる肉芽腫が線維化集中に見られた。

4) 症例 4 70歳, 男性 食道癌に対する放射線照射後のPPFE

食道癌(切歯より28~33cm)に対して20XX年(65歳時)に内視鏡的粘膜切除術を2回行った。2回目の粘膜切除術から4ヵ月後に放射線照射を行った(計60Gy)。照射約1ヵ月後に咳嗽、喀痰が出現した。胸部X線で縦隔右側の肺野に異常陰影が出現した。以後呼吸困難も加わり、線維化が進行し、放射線治療終了後約4年で死亡した。喫煙なし。剖検上、右肺の各葉に多数の嚢胞が形成され、嚢胞以外にも白色調の充実性病変がびまん性に存在していた。左肺は概して右肺に比べ病変の程度は軽く嚢胞は観察されなかったが、白色調の充実性病変が上・下葉にみられた。右上葉を組織学的に観察すると、胸膜の膠原線維による肥厚はなかったが、胸膜下に弾性線維が密に集簇し、その内側にある肺泡は膠原線維で満たされていた。これらの所見はPPFEに合致する所見であった(図4)。

D. 考察

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(graft versus host disease, GVHD)の関与する肺病変として閉塞性

細気管支炎の他にPPFEが合併することが知られている(4)。一方肺移植後の晩期拒絶反応としての閉塞性細気管支炎もよく知られている。今回われわれは生体肺移植後の晩期拒絶反応としてPPFEを発症した症例を経験した(5)。造血幹細胞移植と肺移植において移植後の晩期合併症として閉塞性細気管支炎があることはよく知られているが、興味深いことに、いずれの病態においても、肺線維症、その中でも組織学的に非常に特異な組織像を呈するPPFEを合併することが明らかとなった。移植後、閉塞性換気障害が進行すれば閉塞性細気管支炎の合併を疑わなければならないが、拘束性障害だけが進行することもしばしば経験し、単に閉塞性細気管支炎の合併だけでは病態を説明できないことがある。

Satoらは肺移植後の移植肺晩期合併症(chronic lung allograft dysfunction, CLAD)として従来の bronchiolitis obliterans syndrome (BOS)の他に、TLCが低下する例をBOSから切り離し、restrictive allograft syndrome (RAS)という概念を提唱した(6)。%1秒量でBOSを定義すれば拘束性障害だけの症例もBOSに入るという不都合がこれで解消された。Ofekらは47例のRAS症例の中から16例の肺病変を組織学的に検討している(7)。その結果、16例中15例にPPFE、14例に閉塞性細気管支炎(BO)、13例にdiffuse alveolar damage(DAD)の所見が得られたという。われわれの症例においてもPPFEとBOが併存していた。解剖学的に肺病変と末梢気道のいずれが優勢な病変であるかによって臨床的な表現型であるBOSあるいはRASが決定するのではないかと推察される。

GVHDのPPFEの成立にはドナー免疫担当細胞がレシピエント肺を攻撃し、また拒絶反応としてのPPFEではレシピエント免疫担当細胞がドナー肺を攻撃するという、いわば攻守交代しても同じ病理学的所見となる。移植関連のPPFEは、わが国において今後肺移植の増加に伴い報告が増加するであろう。

Reddyらの12例のPPFEに関する報告(3)によれば、PPFEはさまざまな遺伝的背景や自己免疫的な背景をもって発症する。潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患はCOP、UIP、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、好酸球性肺炎など、さまざまな肺病変を合併することが報告されている。症例2は10年間の

潰瘍性大腸炎の治療歴を有する症例に発症したPPFEである。MEDLINEで検索すると、病理学的な裏付けはないが、潰瘍性大腸炎に肺尖部の胸膜肥厚、嚢胞と肺線維症が合併した症例報告(8)が過去にあった。本例におけるPPFEが潰瘍性大腸炎と何らかの関連をもって発症したか否か不明であるが、PPFEの発症は潰瘍性大腸炎の予後を左右する重大な合併症であり、今後の症例の集積がまつれる。

Reddyら(3)の報告にもあるように、呼吸器感染症はPPFEにしばしば合併する。症例3は外科生検でPPFEと診断した時点ですでに生検標本の1箇所にもみではあるが、肉芽腫が証明された。PPFEは進行し、生検2年後より喀痰から常時*M. avium*が検出されるようになった。網谷ら(1)は肺*Mycobacterium avium complex* (MAC)感染症があれば特発性上葉肺線維症ではないという立場をとっているが、症例3ではMAC感染症とPPFEに一致する肺病変が併存し、同時に進行している。今後は肺MAC症における肺の病理組織学的変化を肉芽腫のみならず、線維化という切り口からレビューする必要があるかもしれない。

症例2や3の潰瘍性大腸炎や肺MAC症はPPFEの経過中にたまたま合併した可能性も否定できないが、症例4の照射はPPFEの直接的原因となっている。放射線肺臓炎における二次的な線維性癒痕は通常これ以上線維化が進展することはないはずであるが、本例では照射終了から4年の経過で線維症が徐々に進行し、死の転帰をとった。放射線照射後の肺障害が生検されることは稀であり、照射後のPPFEはこれまでごくわずかの症例が報告されているに過ぎない。放射線肺障害の1つの表現型としてPPFEという組織学的パターンがどのような臨床的背景で出現するのか今後の研究課題である。

E. 結 論

本稿において4例の二次性のPPFEを報告した。PPFEに対する関心が最近徐々に高まり、特発性間質性肺炎の新しい改訂国際分類の中でも、PPFEが稀な間質性肺炎の1つとして登場することになっている。PPFEと上葉限局型肺線維症の概念を巡っていまだ流動的な部分を残しているが、病理組織学的な共通項としてのintraalveolar fibrosisとsubpleural

elastosisを誘発する基礎病態・疾患がかなりあることだけは確かなようである。

PPFEは解剖学的病変占拠部位と病理組織学的パターンに他の間質性肺炎にはない特徴がある。しかし、病変の出発点は肺胞内の線維化であり、UIPにおける線維化の起点である末梢気腔のfibroblastic focusと同様である。弾性線維の集簇が上肺野の胸膜下にあることがPPFEの特異像ともいえるが、UIPにも蜂巢肺の壁に弾性線維が集簇(たたみ込み)している。急性肺障害とそれに引き続く二次的な慢性の線維化という一連の過程は、それらが存在する解剖学的部位こそ異なれ、慢性線維化型間質性肺炎としての共通の側面が両者にあることに注目したい。

参考文献

- 1) 網谷良一, 新実彰男, 久世文幸. 特発性上葉限局型肺線維症. 呼吸1992; 11: 693-699.
- 2) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: Description of a novel clinicopathologic entity. Chest 2004; 126: 2007-2013.
- 3) Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al., Pleuroparenchymal fibroepastosis: a spectrum of histopathologic and imaging phenotypes. Eur Respir J 2012; 40: 377-385.
- 4) Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, et al., Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. Modern Pathol 2011; 24: 1633-1639.
- 5) Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, et al., Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? Eur Respir J 2013; 41: 243-245.
- 6) Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al., Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 735-742.
- 7) Ofek E, Sato M, Wagnetz, et al., Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. Modern Pathol 2012, on line publication
- 8) Meadway J. Ulcerative colitis, colitic spondylitis and associated apical pulmonary fibrosis. Proc Roy Soc Med 1974; 67: 324-325.

IV. 基礎研究

肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル

小林 健^{1,2} 粕谷 善俊² 天野 寛之^{1,2}
田中 健介^{1,2} 木村 定雄² 巽 浩一郎^{1*}

【目的】肺線維症は、有効な治療法が確立されていない予後不良な疾患である。今回、我々は、ブレオマイシン(BLM)誘導性肺線維症マウスモデルを用いて、病態進展の初期における肺胞II型上皮細胞(AEC II)の細胞内リン酸化シグナルの関与様式を解析した。

【方法】10週令マウスに、経気管的にBLMを投与し、3日後、肺洗浄液をサイトカインアレイに、肺ホモジネートをリン酸化蛋白アレイに、肺切片をリン酸化抗体による蛍光免疫染色に供した。さらに、初代培養AEC IIをBLMで刺激し、細胞内シグナルのクロストークとその意義について検討した。

【結果】アレイ解析により、BLM負荷によって、肺洗浄液内でIL-6の産生亢進が認められ、IL-6の下流で活性化されると考えられているSTAT3, Akt, S6 ribosomal proteinのリン酸化が選択的に肺組織内で亢進していた。また、興味深いことに、IL-6, P-STAT3, P-Akt, P-p70 RSKの局在がAEC IIに集約していた。さらに、BLM刺激により誘導されるAEC II内のAktのリン酸化は抗IL-6中和抗体により有意に抑制され、BLMにより誘導されるcaspase3の活性化は、抗IL-6中和抗体およびAkt阻害剤でより顕著となった。一方、AEC IIへのIL-6の添加は、caspase3の活性化と初期アポトーシスマーカー色素の取り込みを、むしろ亢進した。

【結論】AEC IIにおけるIL-6の産生は肺線維症の病態進展において重要な機能を果たすことが示唆された。

¹ 千葉大学医学部呼吸器内科

² 千葉大学医学部分子生体制御学

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

はじめに

特発性肺線維症は進行性で予後不良の疾患である。肺胞上皮細胞障害の修復過程の異常において、線維芽細胞の過剰な活性化、増殖が引き起こされ、肺の線維化が引き起こされると考えられている。肺胞壁の主な構成細胞は、肺胞I型上皮細胞(AEC I)と肺胞II型上皮細胞(AEC II)である。肺胞上皮細胞が傷害されると、肺胞上皮細胞のprogenitorであるAEC IIが増殖し、AEC Iに分化することにより肺胞上皮の修復が行われる¹⁾。一方で、AEC IIは上皮-間葉転換(EMT)により、線維化を促進し、炎症性サイトカインを産生するなど、病態形成において重要な役割を担っている細胞であると考えられている。

ブレオマイシンは、グリコペプチド系抗生剤の一つであり、抗腫瘍効果を有しており、頭頸部癌や胚細胞腫瘍の治療に利用されている。しかしながら、重大な副作用として肺線維症があり、肺線維症の動物実験モデルの作成に最も繁用されている。ブレオマイシンの経気管投与後には、初期には、白血球の浸潤、肺炎、間質の炎症が生じる。初期の肺炎に続いて線維芽細胞の増殖、細胞外マトリックスの増生、いわゆる肺の線維化が生じる。

炎症性肺疾患においてAEC IIが病態進展にどのように関わるかについては不明な点が多い。今回、我々は、ブレオマイシン誘導性肺線維症マウスモデルを用いて、病態進展の初期におけるAEC II内リン酸化シグナルの関与について解析を行った。

対象と方法

動物

3および10週齢のC57BL/6雄マウスを使用した。

ブレオマイシン投与

ブレオマイシン(BLM)3mg/kgをphosphate buffered saline(PBS)で溶解し、Microsprayer(Penn-Centur社)を使用して単回気管内投与した。対照実験として、BLM液と同量のPBSを単回気管内投与した。

サイトカインアレイおよびリン酸化蛋白アレイ解析

BLMもしくはPBS処置した10週齢のマウスより、処置後3日目に、プロテアーゼ阻害剤を含む氷冷

PBSを用いて気管支肺胞洗浄液(BALF)を回収した。また、同様のタイミングで、マウスを脱血後、肺を摘出・ホモジネートし蛋白サンプルを調製した。この際、一部は組織解析用に4%PFAで固定した。BALFはRayBiotech社のマウスサイトカインアレイIIに供した。また、蛋白サンプルはセルシグナリング社のPathscan RTK signaling antibody array kitに供した。それぞれの方法は、添付のプロトコールに従った。

蛍光免疫染色

PFA固定後の肺組織を30%スクロース液で脱水し、OCTで包埋したのち、6 μmの切片を作成し、抗IL-6抗体、抗phospho-STAT3、抗phospho-Akt、抗phospho-p70 RSKのそれぞれの抗体と反応後、各抗体種IgG特異的なAlexaFlour488-conjugated 2次抗体にて蛍光染色した。また、AEC IIおよびAEC Iの蛍光染色は、抗SPC抗体/AlexaFlour350-conjugated 2次抗体および抗gp36抗体/AlexaFlour594-conjugated 2次抗体を、それぞれ用いて行い、蛍光顕微鏡にて観察した。

Western blot解析

24-well plateに播種した初代培養AEC II(3週齢の雄マウス)を、抗IL-6中和抗体、PI3K inhibitor、SODの存在下もしくは非存在下の条件で、BLM(3 μg/ml)で24時間刺激後、細胞溶解サンプルを調製し、SDS-PAGE/転写後、Chemiluminescenceを用い、抗phospho-Akt、抗phospho-p70 RSK、抗phospho-S6 ribosomal proteinでの検出に供した。また、別の実験では、上記条件に準じ、AEC IIをBLM(3,10,30,100 μg/ml)で24および48時間刺激し、細胞溶解サンプルを抗cleaved caspase3抗体で解析した。IL-6の効果を検討する実験においては、AEC IIをIL-6(1,3,10 ng/ml)で24時間刺激した。抗cleaved caspase3抗体で解析のpositive controlとして、H₂O₂(200 μM)刺激を行った。

アポトーシスの検出

Lab-Tek Chamber slide(8-well)に播種した初代培養AEC IIを、IL-6(1,3,10 ng/ml)及びBLM(10 μg/ml)で24時間刺激した。細胞を、PBSで洗浄後、初期アポトーシス陽性細胞および生細胞を、それぞれ、

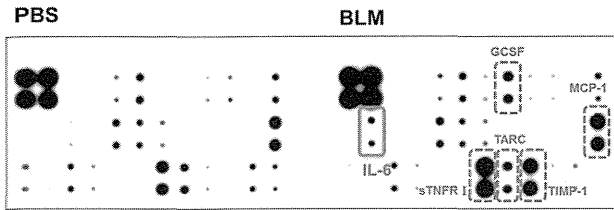


図1A. BAL液中のサイトカインの発現

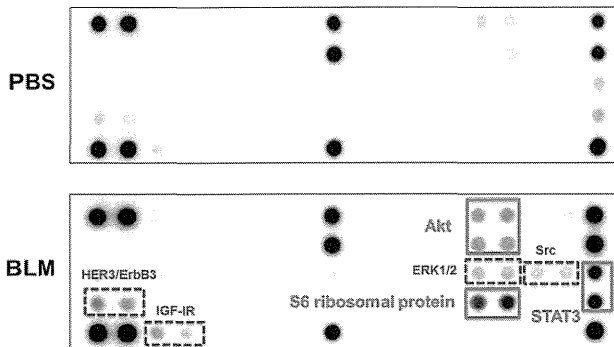


図1B. 肺内のリン酸化蛋白質

Yopro-1(FITC様蛍光)およびcell tracker(Rhodamine様蛍光)の30分間での取り込みでマーキング, 固定後, DAPIで核染し, 蛍光顕微鏡にて観察した.

結 果

BLMによるIL-6シグナル関連分子の活性動員

サイトカインアレイ解析により, BLM投与後3日目のBAL液中では, PBS投与群と比べて, IL-6, G-CSF, MCP-1, sTNFR I, TARC, TIMP-1の発現が亢進していた(図1A). 一方, リン酸化蛋白アレイ解析の結果は, PBS投与群と比べて, BLM投与群では, 肺内でSTAT3, Akt, S6 ribosomal protein, HER3/ErbB3, IGF-IR, ERK1/2, Srcのリン酸化が亢進しており, これらのタンパク質がBLM刺激の結果, 活性化されることが考えられた(図1B). IL-6はPI3K-Aktシグナルを活性化することは良く知られており⁹⁾, STAT3およびS6 ribosomal proteinのリン酸化を担うp70 RSKは, IL-6/PI3K-Aktシグナルグループのそれぞれmediatorおよびeffectorとして機能すると考えられている. したがって, BLM傷害初期の肺において, 少なくともIL-6シグナル関連分子(図1A&Bの実線枠/その他の誘導シグナルは点線枠で示した)が有意に動員されることが示され

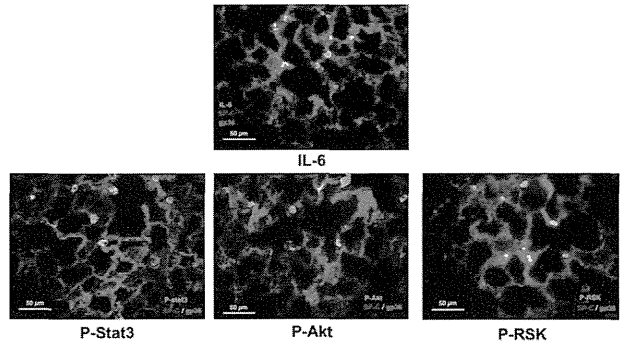


図2. 蛍光免疫染色

た. そこで, IL-6シグナル関連分子に着目し, 肺内での発現/活性化局在を検討した.

BLMにより動員されるIL-6シグナル関連分子の局在

BLM投与後3日目の肺切片において, SP-C陽性なAEC IIにおいて, IL-6様, phospho-STAT3様, phospho-Akt様, phospho-p70 RSK様免疫活性を顕著に認めた(図2). また, この時点では, 好中球はもとよりCD3陽性リンパ球の浸潤は認められず, 肺胞内マクロファージにおいてIL-6様免疫活性を一部認めたものの, AEC IIにおけるそれに比べ, ごく微弱であった(未発表データ). これらのことから, BLM傷害初期の肺においてIL-6が産生されるが, その主たる産生細胞はAEC IIであるとともに, 産生されたIL-6がオートクライン/パラクラインの挙動に準じて影響を及ぼしている可能性が考えられた. そこで, この可能性を確かめるとともに, その病態生理的意義を, 初代培養AEC IIを用いて検討した.

AEC IIにおけるBLM誘導性IL-6シグナル

AEC IIをBLM(3 µg/ml)で24時間刺激したところ, in vivoの結果に相関して, Akt, p70 RSK, S6 ribosomal proteinのリン酸化の亢進を認めた(図3A). またBLMで24時間刺激下の培養上清中に, IL-6の産生を認めた(未発表データ). そこで, コアシグナルであるAktのリン酸化を指標として, 抗IL-6中和抗体及びPI3K inhibitorの効果を検討したところ, BLMによるAktのリン酸化亢進は, 抗IL-6中和抗体及びPI3K inhibitorによって顕著に抑制された(図3B). この事実は, BLM刺激で内因性に産生されたIL-6が, オートクライン/パラクラインの挙動に準

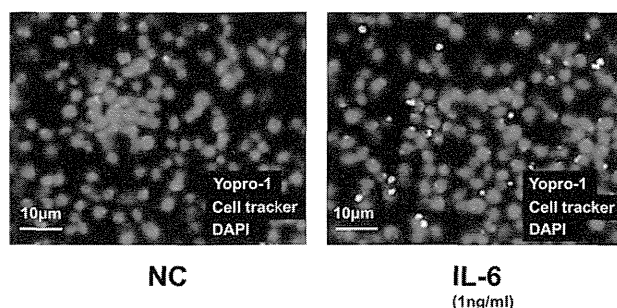


図5B. 蛍光ラベルによるアポトーシスの検出

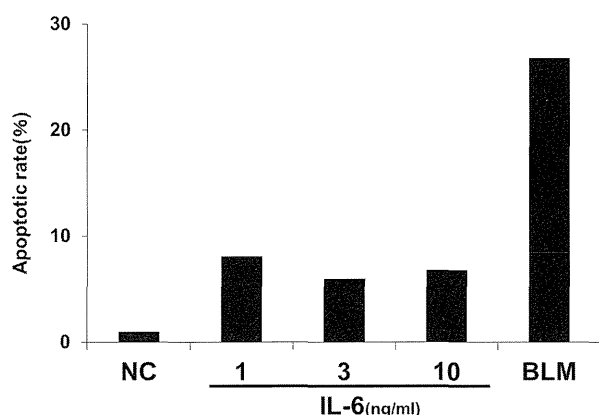


図5C. アポトーシスの割合

症の発症機序として、これまでは、マクロファージや好中球などの炎症性細胞の浸潤が、線維化発症の主たる要因として想定されてきた²⁾。しかしながら、近年になって、肺胞上皮細胞の傷害(アポトーシス)と活性化(Hyperactivation)が筋線維芽細胞刺激を促すことが、より直接的な病態の本質であるという仮説が提唱されている³⁾。また、癌化のメカニズムとして重要視される上皮-間葉転換(EMT)が、線維化の病態に関与することも報告されている⁴⁾。このような背景から、肺胞上皮細胞のアポトーシスと線維化の密接な関連性について、いくつかの報告がある。

Sisson等は、AEC II特異的にジフテリアトキシン受容体を発現させたモデルマウスを用いて、ジフテリアトキシンの投与によりAEC IIを選択的に傷害すると、肺線維症を誘導できることを報告した⁵⁾。また、Hagimoto等は、アポトーシスを担うFasL/Fas systemを惹起すべく、FasLと同様に機能する抗Fas抗体を経気管支的に投与すると、気道上皮及び肺胞上皮細胞のアポトーシスが起り、肺の線維化が促進されることを示した⁶⁾。加えて、アポトーシスの実行を担うエフェクターカスパーゼの阻害剤がブレ

オマイシン誘導性肺線維症に奏効した事実は⁷⁾、肺胞上皮細胞、とりわけAEC IIのアポトーシスと肺線維症発症の関連性を支持するものと示唆される。ごく最近、肺線維症の発症に極めて重要な役割を演じているTGF- β シグナルに着目し、より詳細な解析がなされた⁸⁾。それによると、AEC II特異的にTGF- β レセプター2が欠損したノックアウト(KO)マウスでは、ブレオマイシン投与後のAEC IIのアポトーシスが抑制されるとともに、EMT効率も減少し、結果として肺の線維化が抑制された。以上の報告から、肺線維症のトリガーとして認知されたAEC IIのアポトーシスに着目し、その成立メカニズムと制御法を探ることは、肺線維症の新規治療ストラテジーを提唱する上で、重要な課題と位置づけられる。

IL-6は、肺胞上皮細胞、単球、マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞から炎症の刺激により産生される炎症性のサイトカインであり、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)など、さまざまな呼吸器疾患との関連性が報告されている。また、その細胞内情報伝達系に関しては、IL-6受容体と複合体を形成するgp130のリン酸化/活性化を介して、JAK/STAT、Ras/ERK、PI3K/Aktなどのシグナル経路を活性化し、様々な細胞機能を制御することが示されている⁹⁾。炎症性肺疾患やそれに関連した細胞のアポトーシス(傷害)におけるIL-6の機能としては、a)過酸化水素によるヒトAEC II株化細胞(A549)のアポトーシスをIL-6の添加が抑制する¹⁰⁾ b)IL-6-KOマウスでは、LPS誘導性急性肺障害が野生型マウスに比して悪化する¹¹⁾などの報告があり、これらは、IL-6が炎症性肺疾患の緩和因子として機能することを示唆している。一方で、ブレオマイシン投与後の肺の炎症細胞の浸潤と線維化は、野生型マウスに比してIL-6-KOマウスでは、抑制されるという報告もあり¹²⁾、肺線維症においては、IL-6が増悪因子として働く可能性も示されている。したがって、炎症性肺疾患の病態成立において、IL-6が正もしくは負、いずれの役割を演ずるかについては意見が分かれている。

今回、我々は、網羅的な肺胞内発現サイトカインおよび肺内リン酸化誘導蛋白の解析から、ブレオマイシン負荷の初期において、AEC IIから放出されたIL-6がオートクライン/パラクラインの挙動に準じて、AEC IIに働きかけることをin vivoで確認した(図