

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 13 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791185

研究課題名（和文） 薬剤性肺障害ウサギモデルを用いた各種薬剤の治療効果；病理組織と CT 画像の対比

研究課題名（英文） Inhibition of Fibrosis and Inflammation by Triple Therapy with Pirfenidone, Edaravone, and Erythropoietin in Rabbits with Drug-Induced Lung Injury: Computed Tomography-Pathological Correlation

研究代表者

渡邊 尚武 (WATANABE SHOBU)

滋賀医科大学・医学部・医員

研究者番号：60570364

研究成果の概要（和文）：

薬剤性肺障害ウサギにピレスパ、エダラボン、エリスロポエチンをコントロール群 (G1)、ピレスパ単独投与群 (G2)、ピレスパ、エダラボン、エリスロポエチンの 3 剤投与群 (G3) にわけて投与。CT では 14 日後は各群間に有意差はなかったが 28 日目では G1 と G3 の間に有意傾向を認めた ( $p=0.071$ )。病理学的な炎症所見は G2、G1、G3 の順に強く、繊維化は G1、G2、G3 の順に強く、G3 と G1 の間では有意差 ( $p<0.05$ ) が、G2 と G3 の間では有意傾向が認められた ( $p<0.1$ )。以上から単剤より 3 剤投与の方が薬剤性肺障害を抑えると示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We divided drug-induced lung injury rabbits into 3 groups; the control group (G1), pirfenidone group (G2), and a three-drug combination group (G3) (pirfenidone, edaravone, and erythropoietin). CT on day 28, G3 tended to exhibit a smaller area with abnormal opacity compared with G1 ( $p = 0.071$ ). In microscopic specimens, the average fibrosis score showed a significant difference between G1 and G3 ( $p < 0.05$ ). Moreover, the average fibrosis score tended to be smaller in G3 than in G2 ( $p < 0.1$ ).

From the above, administration of pirfenidone alone suppressed the advancement of drug-induced lung injury, but the three-drug combination prevented further progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：薬剤性肺障害、ブレオマイシン、ピルフェニドロン、エダラボン、エリスロポエチン

## 1. 研究開始当初の背景

薬剤性肺障害はどのような薬剤であっても起こりうる可能性があるものであるが、近年、

ゲフィチニブなどの新しい抗癌剤では高率にまたは重篤な肺障害が報告されており、注目を集めている。これらの薬剤性肺障害は、

新規抗癌剤や生物学的製剤の出現で今後も頻度が増すと考えられる。

抗癌剤による肺障害の発症機序については他の薬剤同様にほとんど明らかにされていないが、抗癌剤あるいはその代謝産物による直接的な細胞障害や、免疫系細胞の賦活化による間接的な障害の2つの機序が想定され、時にこれら両機序を介して発症するとされている。これらの発症機序に加えて薬剤代謝系遺伝子や免疫関連遺伝子などの遺伝的要因、個体の年齢、総投与量、併用薬との相乗的作用、同時あるいは過去の放射線療法、呼吸器基礎疾患の存在、喫煙、酸素吸入/人工呼吸管理、骨髄移植/幹細胞移植、腎不全などの多彩な背景因子により修飾を受けるものと考えられる。薬剤性肺障害の発症時期は各々の抗癌剤、あるいは発症機序により異なる。また薬剤性肺障害には非侵襲的で確かな臨床検査法がなく、病理像や画像所見も非特異的であり病理や画像所見のみでは特定の薬剤を原因薬剤と診断することはできず、さらに単一の薬剤であっても容量や個体の反応性により異なるパターンを示すことがある。治療法は抗炎症作用を期待したステロイドや免疫抑制剤が現行の主体をなしているが生命予後の改善には至っていない。

## 2. 研究の目的

近年、薬剤肺障害の治療法として、抗線維化薬であるピルフェニドンや抗酸化薬であるエダラボン、細胞保護作用薬であるエリスロポイエチンが報告されている。

これら作用機序の異なる3薬剤(ピルフェニドン、エダラボン、エリスロポイエチン)をブレオマイシン肺障害モデルウサギに対して投与したのち、CT画像の経時的変化を評価、

また同時期の病理組織と対応させることにより、どの程度まで、組織障害抑制が可能かどうかを検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 日本白色ウサギ(体重 3kg)に塩酸ブレオマイシン 30mg を気管内投与した薬剤性肺障害ウサギモデルを9羽作成。コントロール群3羽、ピルフェニドン単独投与群(90mg/dayを28日間経口投与)3羽、ピルフェニドン(90mg/dayを28日間経口投与)、エダラボン(3.6mg/dayを7日間静注投与)、エリスロポイエチン(30000IUを3日間静注)の3剤投与群3羽の3群にランダムに分類した。

(2) ブレオマイシン注入前、直後、14日目、28日目に4列MDCTにて1mm厚で撮像。28日目撮像後、犠牲死させ肺を摘出、伸展固定肺を作成した。

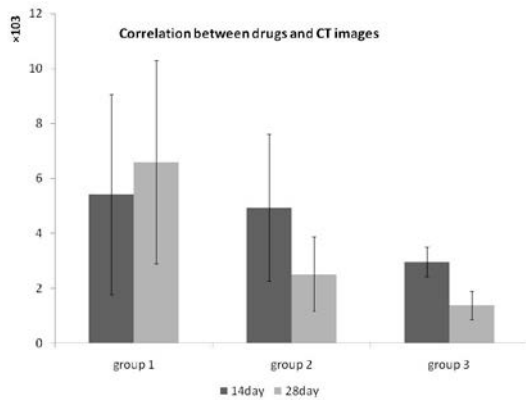
(3) 撮影したCTの肺野画像データを再構成し、肺尖部から3mm間隔で1mm厚の水平断像を抽出。各断面像の正常とスリガラス影(浸潤影、スリガラス影)の面積を計測。肺野の異常陰影の経時的変化の評価を行った。

(4) 摘出した肺は固定後、4 $\mu$ m厚の連続切片を作成しヘマトキシリン・エオジンとエラスティカ・ファンギーソンで染色。左右の前、後葉から1断面ずつスライドを選択して200倍拡大の視野で異常陰影の有無を測定、また炎症性変化、繊維性変化のスコア化を行い検定した。

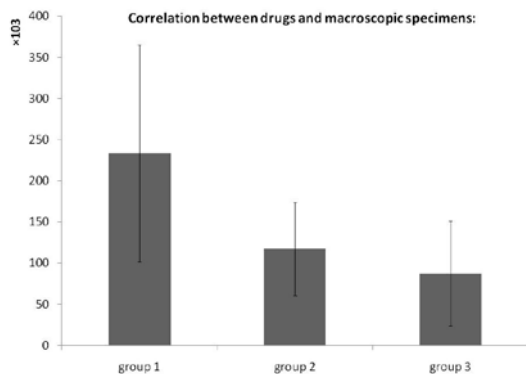
## 4. 研究成果

(1) 同個体間のCT上での経時的変化では、いずれの群でも14日後の異常陰影が最も広く、28日後は14日後と比較して縮小傾向が認められた。各群の14日後のCTでの異常陰影の平均値は3剤投与、単剤、コントロール群の順に小さくなっていったが、各群の間では有

意差は認められなかった(3 剤  $2.96 \times 10^3 \text{ mm}^2$ 、単剤:  $4.95 \times 10^3 \text{ mm}^2$ 、コントロール:  $5.42 \times 10^3 \text{ mm}^2$ )。28 日目の CT ではコントロール群と比較して 3 剤投与群の方が異常陰影の面積が少ないという有意傾向が認められた(3 剤  $1.38 \times 10^3 \text{ mm}^2$ 、単剤:  $2.51 \times 10^3 \text{ mm}^2$ 、コントロール:  $6.59 \times 10^3 \text{ mm}^2$ ) ( $p=0.071$ )。単剤投与群と 3 剤投与群の間には明らかな有意差は認められなかった。(コントロール; group1、単剤投与; group2、3 剤投与; group3)

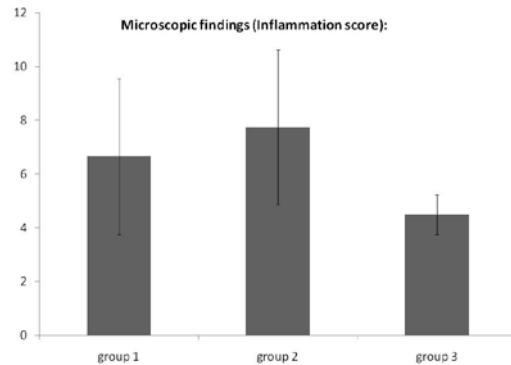


(2) 病理学的な異常陰影の平均値はコントロール、単剤投与群、3 剤投与群の順に大きく(コントロール:  $265.11 \times 10^3$ 、単剤:  $117.25 \times 10^3$ 、3 剤:  $87.1 \times 10^3$ )、コントロールと単剤投与群、三剤投与群との間には有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。また単剤投与群と 3 剤投与群との間には有意差は認められなかった。

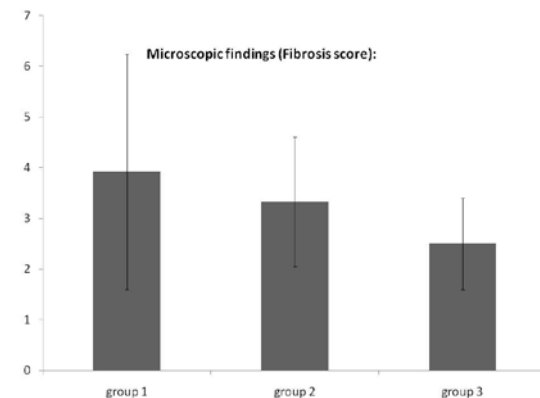


(3) 炎症スコアは単剤投与群でもっとも平均

が高く、続いてコントロール群、3 剤投与群が高いという結果がでた。



また繊維化スコアはコントロール群、単剤投与群、3 剤投与群の順に平均値が高く、3 剤投与群とコントロールとの間では有意差が、単剤投与群と 3 剤投与群の間では有意傾向が認められた。



(4) 今回の実験結果から、プレオマイシン投与モデルのウサギの薬剤性肺障害の治療として単剤投与よりも 3 剤投与のほうが、より効果的であるという結果が認められたがこれはピルフェニドンおよびエダラボン、エリスロポイエチンといった作用機序のそれぞれ異なる治療薬を同時に投与することによって、肺繊維化の過程を様々な機序から抑制できたため、その結果、単剤投与による治療よりも効果的な繊維化の抑制が認められたと考えられる。

(5) 本研究の limitation としては、個体によ

りブレオマイシンの投与範囲に偏りが生じ、肺野内の薬剤性肺炎の分布範囲に差が生じたことにより、各個体間の肺の異常面積の程度や肺内分布にばらつきが発生した可能性が挙げられる。これに関しては異常陰影の面積の合計の変化ではなく、異常陰影の面積の変化率を用いて測定することで、より正確な肺線維化の抑制効果が推測されるものと考ええる。

(6) 抗癌剤による薬剤性肺炎のうち、アレルギーによる肺障害は進行が早く発症後数日で呼吸不全に陥るため早期の適切な対応が必要となる。そのため、今回のように複数の薬剤を投与して治療を行うことは薬剤性肺障害の治療として有効な方法であると推測される

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

渡邊 尚武 (WATANABE SHOBU)  
滋賀医科大学・医学部・医員  
研究者番号：60570364

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

