

間質性肺炎とサーファクタント蛋白質

高橋弘毅

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

Interstitial pneumonia and surfactant proteins

Hiroki TAKAHASHI

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University, School of Medicine

ABSTRACT

Interstitial pneumonia (IP) is a general category that includes many different pulmonary conditions based on inflammation and fibrosis in the lung. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a subtype of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), is defined as a specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause. IIPs including IPF became specified as an incurable disease by Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. To clarify the actual situation in their epidemiology, we carried out a large-scale cohort study in Hokkaido. The current status of IPF in Japan was characterized for the first time through our study. Surfactant protein (SP)-A and SP-D which are serologic markers developed by our university-industry research collaboration are adopted in diagnostic criteria for IIPs which the ministry established. In new treatment, Pirfenidone having anti-fibrotic effect was developed and authorized as an orphan drug of IPF by multicentral-clinical trial in which our department took an important role. The use of the new drug will improve prognosis of IPF in the near future.

(Accepted November 27, 2015)

Key words: interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, surfactant protein-A, surfactant protein-D, anti-fibrotic drug

1. 緒言

CT検査の技術革新によって学問的理解が深まった呼吸器疾患は数多いが、中でも間質性肺炎への貢献度は極めて大であった。従来から汎用されてきた胸部レントゲンは、肺癌等の結節性病変や細菌性肺炎等の浸潤性病変を来す疾患を解析する際には一定の有用性があるが、間質性肺炎の病態解析においては、解像度が低過ぎるモダリティである。そのため、CT検査の技術革新がもたらした間質性肺炎の詳細な形態的情報は、本疾患の新たな診断法と治療法の開発促進へと繋がった。さらに病態を把握する上で画像を超えた詳細な情報を求めようとする研究も発展した。その1つが分子レベルで病態を解析し、その結果を画像に還元する手法である。主に肺内で産生される生体分子、サーファクタント蛋白質(SP)には、SP-A、SP-B、SP-C、SP-Dの4つが同定されており、様々な生理活性作用を有することが知られている。とくにSP-AとSP-Dが間質性肺炎において重要な意義をもつことが当教室を中心とした研究

によって明らかにされた。本稿では間質性肺炎の全体像について概説し、本疾患におけるSP-A、SP-Dの臨床的意義について述べる。

2. 間質性肺炎の臨床研究

2・1. 疾患概念

間質性肺炎は肺胞隔壁を主体に炎症が広がる疾患の総称であり、病変部に過度のコラーゲン沈着を来す病理学的変化、すなわち線維化を生じ易いため、肺線維症という疾患と表裏一体の関係にある。間質性肺炎は様々な原因や基礎疾患によって発症する。そのため、その臨床像は多彩で予後も多様であり、治療上の薬剤反応性にも大きな差異がある。そのような背景から、間質性肺炎の診療においては高い診断精度が求められる。しかし、CT画像等の臨床検査から得られた情報と病理所見が一致しないことも、現実には少なくない。その原因は、本疾患の病態が炎症性変化と線維化を種々の程度で併存するという特徴をもつことにある。

間質性肺炎には主なものとして、膠原病や過敏性肺

炎などの免疫・アレルギー性機序を背景とするもの、石綿肺に代表される粉塵の肺内沈着によるもの、薬剤・サプリメントや放射線治療の合併症等の医原性疾患が分類されている。しかし、臨床上、原因が同定できない症例も多く存在し、それらは特発性間質性肺炎（IIPs: idiopathic interstitial pneumonias）と総称される。したがって、IIPs は異なる（未知の）背景因子とヘテロな病態をもつ疾患群を指す。さらにIIPsは、断片的に得られる臨床所見と病理所見上の特徴に基づき、9つの亜型に分類される（Table 1）。このなかで、特発性肺線維症（IPF: idiopathic pulmonary fibrosis）は特に予後不良で根治的治療のない難治性疾患であり、そのためIPFを含むIIPsは国の「特定疾患対策研究事業」の対象疾患（指定難病）に登録されている¹⁾。当教室では約30年来、厚生労働省難病対策事業に参画しながら本疾患の臨床と基礎研究に取り組んできた。その内容を疫学、診断、治療に分けて紹介する。

2・2. IPFの疫学

IPFの疫学的側面はグローバルにみても最近まで不明な点が多かった。当教室では、IPFの大規模コホート研究を人口557万の北海道において実施している。そのなかで、553例を対象に最短5年間（2003～2012）の予後調査を行った。その規模は海外の既報告と比べ最大であった。そこから得られた主な知見は、IPFの発生率2.23/10万対、有病率10.0/10万対、男性72.7%、平均年齢70歳と高齢者発症の傾向、生存中央値35ヶ月、最も多い死亡原因が急性増悪（40%）、有意な予後規定因子が年齢、肺活量、肺拡散能であった（Figure 1）²⁾。急性増悪とは、慢性の経過を辿るIPF患者において、前触れも無く1ヶ月以内の急速な病状悪化を生じることであり、その病理所見はびまん性肺胞障害（DAD: diffuse alveolar damage）である。これは、IPF本来の病理所見である通常型間質性肺炎（UIP: usual interstitial pneumonia）にスーパーインポーズした様相で発症する。

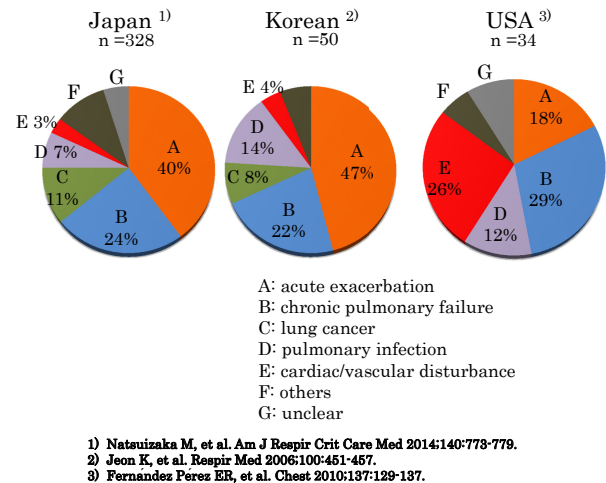


Figure 1. International comparison of the cause of IPF

急性増悪を起こすと極めて致死率が高く、また、日本人では欧米人と比べその発生頻度が高く、人種差があることが本研究によって明らかにされた。また、収集されたデータベースを活用し、我が国で現在使用されているIPF重症度分類と最近欧米から提唱された重症度分類の夫々の妥当性について検討を加えた。その結果、両分類は日本人患者にとって、一長一短であることが判明した（論文作成中）。現在、両分類を複合した重症度分類を作成中であり、予後予測と疾患活動性の両面において精度の高い新基準を当教室から提唱できうと考えている。

2・3. IPF診断における血清マーカーの有用性

指定難病IPFの診断基準の必須検査項目に4種類の血清マーカーが採用されており、SP-A, SP-D, KL-6, LDHのいずれか1つが高値であることがIPFと診断する必要条件となる。とくにSP-A, SP-D, KL-6は肺の線維化を反映し、1999年から健康保険適用診断薬として測定可能となった。いずれも、II型肺胞上皮

Table 1. International classification of IIPs

主なIIPs
特発性肺線維症（IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis）
特発性非特異性間質性肺炎（iNSIP: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia）
呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（RB-ILD: Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease）
剥離性間質性肺炎（DIP: Desquamative interstitial pneumonia）
特発性器質化肺炎（COP: Cryptogenic organizing pneumonia）
急性間質性肺炎（AIP: Acute interstitial pneumonia）
稀なIIPs
リンパ球性間質性肺炎（LIP: lymphoid interstitial pneumonia）
特発性pleuroparenchymal fibroelastosis（IPPF）
分類不能型IIPs

Table 2. Serum biomarkers for IIPs

Biomarker	Patients (n)	HR (95% CI)	P Value	Reference (published year)
SP-A	IPF (52) :survivors vs. nonsurvivors		0.0125	Takahashi et al. (2000)
SP-D			0.0032	
SP-A	IPF (142)	1.73	0.031	Greene et al. (2002)
SP-D		2.04	0.003	
KL-6	IPF (27)	12.56 (1.195–131.90)	0.035	Yokoyama et al. (2006)
KL-6	IIPs (152) and CVD (67)	2.95 (1.71–5.08)	0.0001	Satoh et al. (2006)
SP-D (>253)	IPF (82)		0.0013	Takahashi et al. (2006)
SP-A			NS	
KL-6 (>1.014)			0.0087	
MMP-7	IPF (74)	Higher decline of DLCO (r = -0.53) and FVC (r = -0.51)	0.002	Rosas et al. (2008)
MMP-1			0.002	
SP-A	IPF (82)	3.27 (1.49–7.17)	0.003	Kinder et al. (2009)
SP-D (>460)	IPF (72)	3.22 (1.33–7.81)	0.01	Barlo et al. (2009)

Referred and altered from “Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733-48”

細胞が主な産生細胞であり、臓器特異性、疾患特異性、鋭敏度の全てにおいてLDHを凌駕する。このなかで、SP-AとSP-Dは札幌医科大学（医化学講座、呼吸器・アレルギー内科学講座）と企業研究室（ヤマサ醤油K.K.、帝人ファーマK.K.）との産学連携によって開発された日本発信のバイオマーカーであり、現在、国際的に使用されている^{3,4)}。2013年に国際4学会共同により提唱されたIIPsの分類に関するガイドラインのなかでも、SP-AとSP-Dの有用性を示す論文が多数紹介されている（Table 2）。2000年、IPFの呼吸機能低下や生命予後を予測する血清マーカーであることを著者らが初めて報告⁵⁾して以来、膠原病肺、放射線肺炎、移植肺に生じるGVHD等、様々な呼吸器系疾患とその病態の診断に有用であることが国内外共同研究によって示されてきた⁶⁻⁹⁾。また、SP-AとSP-Dの血中濃度上昇の程度に明らかな乖離のみられるIPF患者を対象に病態解析を行った結果、これまで不明とされてきた両蛋白質の血中への移行機序が一部解明された¹⁰⁾。

昨今、悪性腫瘍、自己免疫疾患等を対象とする分子標的治療薬が次々と開発され医学の進歩に大きく貢献している。その一方で、これら新薬の多くが間質性肺炎等の薬剤性肺障害を様々な頻度で引き起こすことが知られている。特に日本人での発症率が高いことはわが国の研究者が注目するところであり、臨床重要な視点である。薬剤性肺障害の研究にはラットやマウスが汎用されるが、最近までげっ歯類の血清で測定可能なマーカーとして有用なものは殆ど無かった。札幌医大の研究グループはげっ歯類において正確な定量が可能なSP-Dを産学共同で開発した¹¹⁾。薬剤開発におけるツールとして期待されている。

2・4. IPFの新規治療薬：

種々の間質性肺炎のなかで、IPFは炎症性変化に乏しく線維化が主体の特徴をもつ（Figure 2）。正常肺胞を被覆するI型肺胞上皮細胞が傷害を受けると、II型肺胞上皮細胞が再生上皮として病変を修復（repair）へと導く。しかし、IPFにおいては、II型肺胞上皮細胞のアポトーシス、間葉系細胞への形質転換（Epithelial-Mesenchymal Transition）、筋線維芽細胞の増殖が生じ、肺胞虚脱と線維化亢進をもたらし、最終的に蜂巣肺と呼ばれる構造改変（remodeling）に至る。従来からの治療は専らステロイド薬に頼るものであった。しかし、炎症性変化の乏しいIPFに対しては、

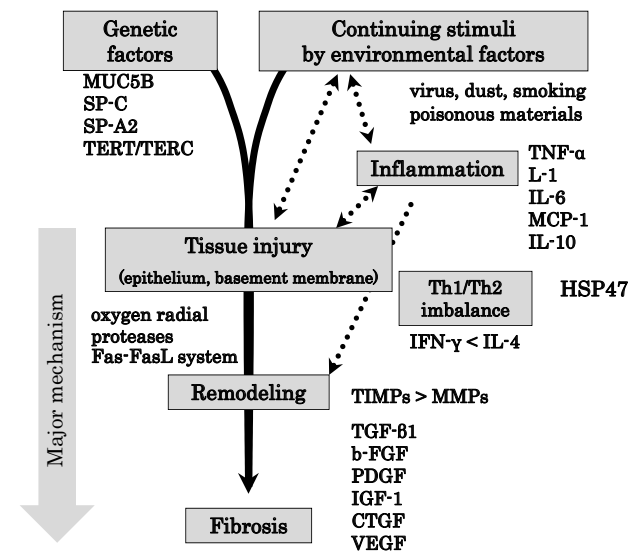


Figure 2. Molecules relating to the mechanism of progression in IPF

抗炎症を主要薬理効果とするステロイド薬は殆ど効果がない。最近、IPFに特化した稀少疾患薬2剤が上市され、この疾患にもようやく光明が差ししてきた。いずれも抗線維化作用を薬理効果とするものである。当教室ではその1つ、ピルフェドンの臨床試験を多施設共同で行ってきた¹²⁻¹⁶。追隨して実施された海外での大規模臨床試験の結果を合わせると、同薬の有用性は以下のように要約される。予後不良マーカーのひとつとされる肺活量の経年的低下を有意に改善させ、無増悪生存期間を有意に延長させる。また、進行例よりも軽症例において進行の制御効果が明確であり、線維化が進行する前に同薬の投与を開始することが推奨される。しかし、IPFの死因最多とされる「急性増悪」に対しては発症の抑制効果はみられず、薬効には限界がある。

IPFに生じる重大な合併症の1つに肺癌が挙げられる。これはIPFの死因第3位でもある²。肺癌の進展・転移のメカニズムは線維化のメカニズムと共通する点が多く、種々の増殖因子がそれに共通するキー分子として関わっている。したがって、線維化と癌化を同時に抑制する治療法の開発が期待されている。Hasegawaら¹⁷は、肺癌細胞株を使ったin vitro実験において、SP-Dが上皮増殖因子(EGF)の糖鎖と結合することによって自己リン酸化を抑制し、抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。この基礎的知見に基づき、非小細胞肺癌患者を対象に血清SP-D濃度と予後(遠隔転移)との関係を分析したところ、SP-Dが中央値より低い患者は高い患者に比し有意に予後が不良であった(Umeda Y, et al. 投稿準備中)。この研究の延長線上には、肺内に存在する分子構造をモチーフとした薬剤開発があり、薬剤耐性を招かない優れた特性をもつ新薬への期待がもてる。

3. サーフアクトン研究の多領域への展開

SP-AとSP-Dが間質性肺炎を中心に臨床応用が展開されていく一方で、これらの蛋白質がもつ生理活性作用について、最近十年余の比較的短期間に基礎研究が大きく前進した。なかでも、医化学講座を中心とする札幌医大の研究グループによって手がけられた研究が多数報告されている。なかでも、SP-AとSP-Dが肺局所における自然免疫系調節に欠かせない重要な蛋白質であることを肺炎球菌、抗酸菌、レジオネラ菌、マイコプラズマ、真菌を用いた研究を通して明らかにされた。その中から、当教室が共同研究下にて得た成果の一部を紹介したい。

細菌由来エンドトキシンであるリポポリサッカライド(LPS)によって惹起される炎症反応は肺胞マクロファージ上のToll様受容体を介したシグナル伝達によることが知られている。Yamazoeらは、in vitro下でSP-DがLPSの作用を抑制するメカニズムを分子

レベルで解明した¹⁸。この知見は、細菌感染後に生じる過剰な炎症反応によって発症する急性呼吸窮迫症候群の治療戦略に応用できる可能性がある。Sawadaらは、重症肺炎の主要起因菌であるレジオネラ菌が肺マクロファージ内に寄生し繁殖する過程をSP-AとSP-Dが様々な機序で抑制することを示した¹⁹。レジオネラ肺炎の発症と急激な進行を抑制する治療法開発のヒントになる知見である。Saitoらは、SP-Aが肺内抗菌ペプチドのひとつである β -defensin 3の細胞傷害活性を抑制することを明らかにした²⁰。また、 β -defensin 3が惹起する過剰なアレルギー反応をSP-Aが抑制することも明らかにした(Uehara Y, et al. 論文投稿中)。すなわち、これらの研究はSP-AやSP-Dが肺内に豊富に存在することが、臓器保護の上で非常に重要であることを示唆している。

4. 結語

間質性肺炎とサーファクタント蛋白質との関係を中心に当教室の研究の一端を紹介した。難治性疾患の一つ、IPFに対する取り組みを継続し推進することが当教室に課せられた使命であり、その遂行には基礎・臨床連携および産学連携が今後増々重要になっていくと考えている。

5. 引用文献

1. 特発性間質性肺炎: 難病情報センター ホームページ[Internet]. Tokyo: 難病医学研究財団[cited 2015 December 1]. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/156>
2. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:773-9.
3. Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, Honda Y, Abe S, Akino T. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:723-729.
4. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1860-1866.
5. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1109-1114.
6. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, Abe S. Serum Levels of Surfactant Proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic

- sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:258-263.
7. Takahashi H, Imai Y, Fujishima T, Shiratori M, Murakami S, Chiba H, Kon H, Kuroki Y, Abe S. Diagnostic significance of surfactant proteins A and D in sera from patients with radiation pneumonitis. *Eur Respir J* 2001;17:481-487.
 8. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre A, Chaparro C, Gutierrez C, Miller L, Darling G, Liu M, Post M, Keshavjee S. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant*. 2006;6:1930-1938.
 9. D'Ovidio F, Kaneda H, Chaparro C, Mura M, Lederer D, Di Angelo S, Takahashi H, Gutierrez C, Hutcheon M, Singer LG, Waddell TK, Floros J, Liu M, Keshavjee S. Pilot study exploring lung allograft surfactant protein A (SP-A) expression in association with lung transplant outcome. *Am J Transplant*. 2013;13:2722-2729.
 10. Nishikiori H, Chiba H, Ariki S, Kuronuma K, Otsuka M, Shiratori M, Ikeda K, Watanabe A, Kuroki Y, Takahashi H. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:196.
 11. Murata M, Otsuka M, Mizuno H, Shiratori M, Miyazaki S, Nagae H, Kanazawa S, Hamaoki M, Kuroki Y, Takahashi H. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of rat pulmonary surfactant protein D using monoclonal antibodies. *Exp Lung Res*. 2010;36:463-468.
 12. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821-829.
 13. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res*. 2011; 12:93.
 14. Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res*. 2011;12:143.
 15. Kondoh Y, Taniguchi H, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis - Extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir Investig*. 2015;53:271-278.
 16. Taguchi Y, Ebina M, Hashimoto S, Ogura T, Azuma A, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respir Investig*. 2015;53:279-287.
 17. Hasegawa Y, Takahashi M, Ariki S, Asakawa D, Tajiri M, Wada Y, Yamaguchi Y, Nishitani C, Takamiya R, Saito A, Uehara Y, Hashimoto J, Kurimura Y, Takahashi H, Kuroki Y. Surfactant protein D suppresses lung cancer progression by downregulation of epidermal growth factor signaling. *Oncogene*. 2015;34:838-845.
 18. Yamazoe M, Nishitani C, Takahashi M, Katoh T, Ariki S, Shimizu T, Mitsuzawa H, Sawada K, Voelker DR, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein D inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory cell responses by altering LPS binding to its receptors. *J Biol Chem*. 2008;283:35878-35888.
 19. Sawada K, Ariki S, Kojima T, Saito A, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Mitsuzawa H, Yokota S, Sawada N, Fujii N, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary collectins protect macrophages against pore-forming activity of *Legionella pneumophila* and suppress its intracellular growth. *J Biol Chem*. 2010;285:8434-8443.
 20. Saito A, Ariki S, Sohma H, Nishitani C, Inoue K, Ebata N, Takahashi M, Hasegawa Y, Kuronuma K, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein A protects lung epithelium from cytotoxicity of human β -defensin 3. *J Biol Chem*. 2012;287:15034-15043.
-
- 別刷請求先：高橋弘毅
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座
TEL: 011-611-2111 (内線 3240)
FAX: 011-613-1543
E-mail: htaka@sapmed.ac.jp