



Title	急性肺障害の病態における好中球エラストラーゼに関する研究
Author(s)	松岡, 昌三
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44720
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	まつ 松 岡 しょう 昌 三
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 8 8 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	急性肺障害の病態における好中球エラスターゼに関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真弓 忠範 (副査) 教 授 山元 弘 教 授 馬場 明道 教 授 東 純一

論 文 内 容 の 要 旨

急性呼吸促進症候群を代表とする急性肺障害は、手術侵襲、重症感染症、熱傷や外傷などの基礎疾患に続発して発症し、その進展により呼吸不全を示す死亡率 30~50%の重症疾患である。急性肺障害の病態は、好中球の肺への集積や肺血管透過性の亢進などの炎症反応が確認され、肺に集積した好中球から産生される活性酸素や好中球から遊離される好中球エラスターゼ、その他炎症性サイトカイン、ロイコトリエン、補体など様々な炎症性因子が関与し、低酸素血症の原因となる肺血管透過性の亢進を引き起こすことが報告されている。そこで、急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与を解明する目的で、好中球エラスターゼを選択的に阻害する薬剤 ONO-5046・Na を用いて基礎的および臨床的に研究した。

<研究方法>

①基礎的研究

臨床病態により近い病態モデルとして、ハムスターにエンドトキシンを吸収させ、急性肺障害モデルを作成した。エンドトキシン吸入終了2時間後から ONO-5046・Na (3用量)あるいは生理食塩水を治療的に22時間持続的に大腿静脈より投与した。投与終了後に気管を切開し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、急性肺障害の病態パラメータとして肺出血、白血球数、好中球エラスターゼ活性および蛋白量を評価した。また、ONO-5046・Na の好中球エラスターゼに対する阻害様式を質量分析装置 Electrospray Ionization Mass Spectrometry を用いて確認した。

②臨床的研究

急性肺障害患者を対象として、ONO-5046・Na 至適用量 (1時間当たり 0.2 mg/kg) あるいはプラセボ相当の低用量 (1時間当たり 0.004 mg/kg) を最大 14 日間静脈内持続投与して、有効性を評価した (第Ⅲ相二重盲検比較試験)。その際、倫理的な配慮から人工呼吸器による呼吸管理や各種の既存療法をすべて可能として実施した。さらに、被験者家族からの文書同意や実施施設毎の治験審査委員会での承認など、臨床試験に関わる基準である GCP を遵守して行った。

有効性の主評価項目は、肺障害スコアの前後差をもとにして評価した肺機能改善度とし、その他副次的評価項目として、肺機能検査、人工呼吸器の離脱率、集中治療室からの退出率および死亡率など臨床的有用性もあわせて評価した。

③医療経済的検討

臨床試験の成績から、急性肺障害患者において好中球エラスターゼを阻害することによる医療経済的な効果を分析した。

<研究結果>

①基礎的研究

ONO-5046・Na は、治療的投与下で好中球エラスターゼ活性および肺障害パラメータの上昇を抑制し、肺障害の進展を抑制したことから、急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与を明らかにした。また、好中球エラスターゼに対する ONO-5046・Na の阻害機序は、好中球エラスターゼの活性中心である S1 pocket 内の 195 番目のセリンと ONO-5046 のピパロイル基が結合して、アシル化好中球エラスターゼを形成することにより好中球エラスターゼの活性を阻害していると考えられた。

②臨床的研究

ONO-5046・Na は、臨床における急性肺障害患者の肺機能を改善し、人工呼吸器からの早期離脱や集中治療室からの早期退出を可能としたことから、臨床における急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与を明らかにした。しかし、死亡率は対照群で有意差は見られず、明確な有効性を認めなかった。死亡例のうち約 80% の症例は急性呼吸不全以外の多臓器障害などの原因で死亡しており、全体の生存率において群間差が得られなかった可能性が考えられる。

③医療経済的検討

臨床試験の結果をもとに急性肺障害患者における ONO-5046・Na の費用削減効果を推計した。ONO-5046・Na 群は対照群よりも集中治療室滞在期間が 1.8 日少なく、それに伴い医療費も 356,760 円少なくなる結果となった。臨床における急性肺障害患者の好中球エラスターゼを阻害することは、医療経済的な側面からも有用性を示した。

<結論>

急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与を示唆し、予後不良な本疾患の病態解明に重要な基礎的・臨床的情報を与えるものとする。

論文審査の結果の要旨

急性呼吸促迫症候群を代表とする急性肺障害は、手術侵襲、重症感染症、熱傷や外傷などの基礎疾患に続発して発症し、その進展により呼吸不全を示す死亡率 30~50% の重症疾患である。急性肺障害の病態は、初期ステージでは好中球の肺への集積や肺血管透過性の亢進などの炎症反応が確認され、後期ステージではリンパ球などによる肺組織の線維化が確認されている。これまでの急性肺障害に対する治療法としては、低酸素血症の改善や全身の酸素化が行われており、これが現状唯一の対処法である。しかし本法は、好中球の肺への集積や肺血管透過性の亢進などの炎症反応を抑制する治療法ではなく、新しい治療薬の開発が期待されている。一方、急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与に関しては、多くの知見が得られているが、好中球エラスターゼの選択的な阻害剤を用いた研究は少なく、急性肺障害の病態において好中球エラスターゼを選択的に阻害することが急性肺障害の病態を改善し、臨床的な治療法と成り得るか否かについては未だ確立された研究はなされていない。

そこで著者は、急性肺障害の病態解明を念頭に、好中球エラスターゼを選択的に阻害することが、急性肺障害における初の治療法になり得るか否か、その可能性を種々検討し、以下の結論が得られた。

1. 臨床病態により近い病態モデルを作成して、選択的好中球エラスターゼ阻害剤を用いて治療的投与での有効性を評価し、急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与を明らかにした。また、選択的好中球エラスターゼ阻害剤の好中球エラスターゼに対する阻害機序を解明した。
2. 臨床における急性肺障害患者を対象に選択的好中球エラスターゼ阻害剤の臨床の有効性を評価し、臨床における急性肺障害の病態において好中球エラスターゼの関与を明らかにした。

3. 急性肺障害患者を対象とした選択的好中球エラスターゼ阻害剤の臨床試験の成績から、好中球エラスターゼを阻害することによる医療経済的な効果を分析し、その有用性を示した。

以上の研究成果は、急性肺障害の病態における好中球エラスターゼの関与を示唆し、予後不良な本疾患の病態解明に重要な基礎的・臨床的情報を与えるものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいと考える。