

慈大

2014  
mar. 26-1

## 呼吸器疾患研究会誌

Jikei Journal of Chest Diseases

肺門進展が示唆された肺癌切除例	神谷紀輝ほか	1
徐々に増大する結節を呈し診断および治療に難渋した1例	井手華子ほか	5
細胞老化による発がん制御	原 英二	6
第84回研究会記録		9
-----		
間質性肺炎の加療中に発症した接合菌症の1剖検例	小田島丘人ほか	10
難治性気胸を繰り返した若年男性の一例	神長桃子ほか	17
新しい結核ワクチンの開発研究	岡田全司ほか	18
第85回研究会記録		25
研究会ホームページ案内		26

共催：慈大呼吸器疾患研究会  
エーザイ株式会社

*Jikei University Chest Diseases' Research Association*

慈大呼吸器疾患研究会ホームページ <http://www.jcdra.org/>

## 肺門進展が示唆された肺癌切除例

神谷紀輝, 宮澤知行, 森 彰平, 浅野久敏,  
丸島秀樹, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭  
(東京慈恵会医科大学 呼吸器外科)

### 症例報告

症例：66 歳男性

臨床経過：2012 年 6 月, 喉の違和感にて近医受診, 胸部レントゲンで左肺に異常影されるも経過観察になった. 同年 10 月再診時のレントゲンで同様であるために胸部 CT 実施され, 左肺腫瘍疑いで 2012 年 12 月当科に初診になった.

身体所見では異常は確認されず, 検査所見は Table 1 の如くであった. 喫煙歴 50 本×40 年間. 画像所見はレントゲンでは左肺門部に腫瘍様陰影を認め (Fig. 1), 胸部 CT では左 S<sup>1+2a, b</sup> を主座に肺門から肺野に連続する 5.1cm 大の腫瘍を形成していた. 周囲に二時性変化は目立たず腫瘍自体を呈した陰影と考えられた. 腫瘍は造影効果を認め内部に低濃度領域もまだらに存在していた (Fig. 2, 3). PET-CT でも同部に集積を有し SUVmax 13 と高い集積性を示してい

Table 1

【入院時検査所見】

生化学

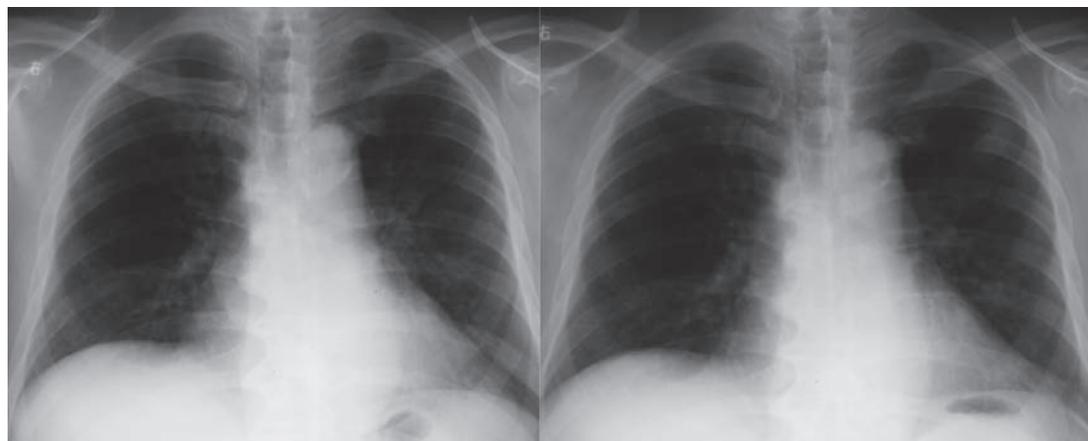
AST	26 IU/L	UN	13 mg/dL
ALT	24 IU/L	Cr	0.87 mg/dL
LDH	185 IU/L	Na	140 mmol/L
ChE	352 U/L	K	4.4 mmol/L
T-bil	1.5 mg/dl	Cl	103 mmol/L
γ-GT	85 IU/L	Ca	9.1 mmol/L
TP	6.8 g/dL	CRP	0.83mg/dL
Alb	3.7 g/dL	TG	139 mg/dL
A/G	1.2	TC	211 mg/dL
Amy	55 IU/L	FBG	150 mg/dL
CK	398 IU/L		

CEA	4.8 ng/mL
SCC	1.6 ng/mL
CYFRA	1.9 ng/mL
SLX	29 U/mL
Pro GRP	32.8 pg/mL

血液

WBC	69,00 /μl
RBC	461 ×10 <sup>6</sup> /μl
Hb	14.7 g/dL
Ht	43.4 %
PLT	26.2×10 <sup>4</sup> /μl
PT	97 sec
PT-INR	1.0
APTT	25.9 sec
Fbg	307 mg/dL
VC	2.99 L
%VC	88.5%
IRV	1.61 L
TV	0.69 L
ERV	0.69 L
FVC	2.94 L
FEV1.0	2.26L
FEV1.0%	76.9%

た. 縦隔リンパ節や他臓器に集積は確認されず (Fig. 4, 5), 頭部 MRI でも転移巣を認められ



2012.6.26

2012.11.27

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

なかった。腫瘍マーカー SCC が 1.6 と若干高値を示す以外は正常であった。

**臨床診断：**左肺癌 cT2bN0M0 stage IIB と判断された。肺動脈 A<sup>3</sup> および A<sup>1+2a+b</sup> と腫瘍が接しているため肺全摘あるいは肺動脈形成も必要と考えられた。

**予定術式：**肺動脈形成を伴う左肺上葉切除

**手術所見：**2013 年 1 月左肺上葉切除術，縦隔

リンパ節郭清 ND2a-1 を実施した。肺動脈は腫瘍と剥離可能であった (Fig. 6, 7)。

**術後経過：**胸腔ドレーンの排液量が多かったために術後 9 日目にドレーン抜去となった。ほかにトラブルなく退院になった。

**病理組織学的所見：**肺門部から肺野末梢まで連続していた腫瘍は、二つの別の組織像を呈していた。肺門部は 2.4cm 大の中分化扁平上皮癌で

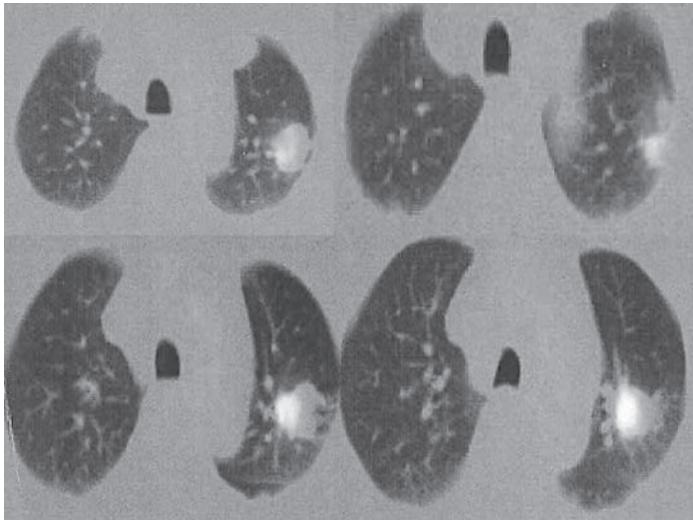


Fig. 4

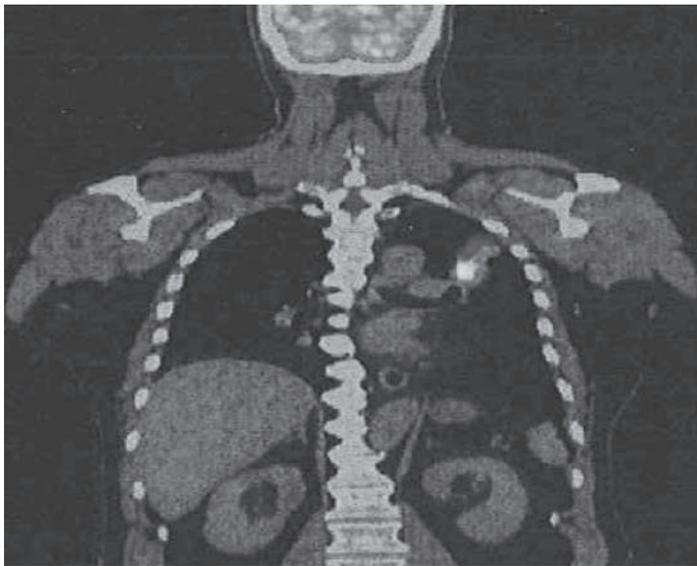
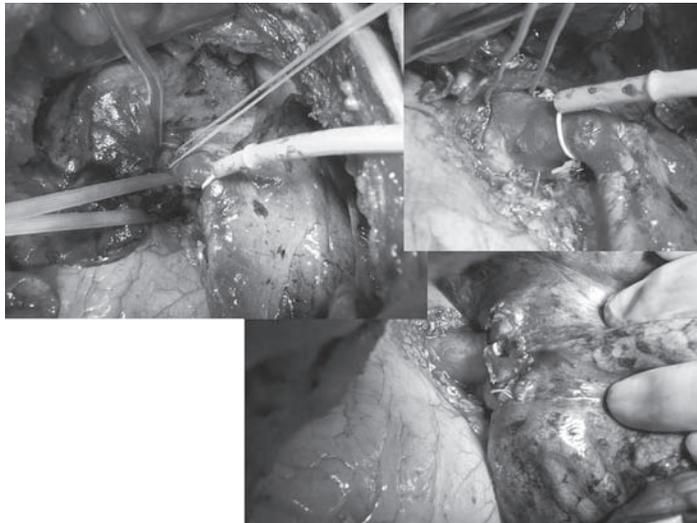


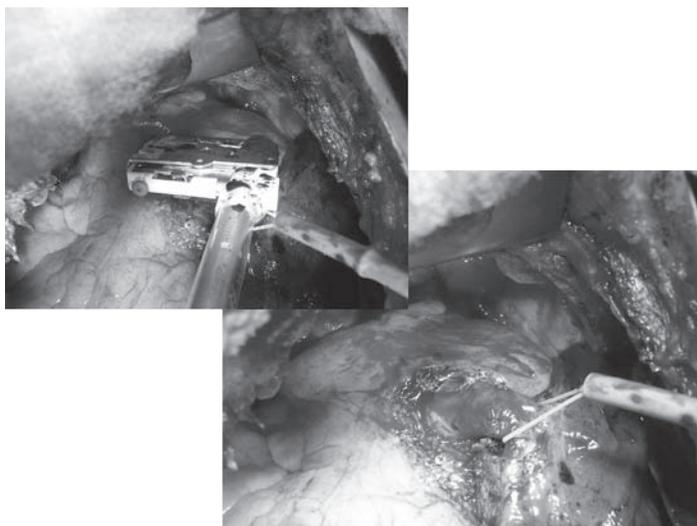
Fig. 5

脈管浸潤なし, 胸膜浸潤なし, リンパ節なし (#5 (0/4), #6 (0/2), #7 (0/7), #10 (0/1), #11 (0/2), #12u (0/0), #13 (0/4))であった。これに接するように末梢に伸びる腫瘤は凝固壊死を伴った3cm大の肉芽腫で, 抗酸菌染色で肉芽腫内に明らかな菌体の確認は証明されなかった。また真菌の存在も確認されず感染源の同定はできなかった。感染症を想定していなかったために検体の培養検査は提出していなかった。

**考察:** 2012年6月時点で末梢肺野の陰影は目立たず, その後の11月のレントゲンで明瞭化していた。左肺門部付近の肺野に扁平上皮癌が発生し, その後その末梢域に偶然感染巣が形成されたものと考えられた。抗酸菌の証明はできなかったが形態からは抗酸菌感染症が最も疑われた。術後1年経過した現在無担癌生存中である。



**Fig. 6**



**Fig. 7**

## 徐々に増大する結節を呈し診断および治療に難渋した 1 例

井手華子, 吉井 悠, 斉藤那由多, 荒井直樹,  
和久井 大, 小島 淳, 清水健一郎, 石川威夫,  
沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 斉藤桂介,  
荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善  
(東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)

### 【要旨】

症例は 77 歳女性。血痰を認め当科受診。初診半年前の CT で左肺 S<sup>6</sup> に異常陰影を認めたが未精査だった。当科初診時、同部位の陰影は半年間で 3cm 大の結節へ緩徐増大し、肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。気管支鏡検査を施行し *Peptococcus* 属、嫌気性 GNR を検出し肺

化膿症が疑われた。種々の抗菌薬を投与したが、病変は残存し血痰も持続した。PETCT では SUV 6.3 と集積を認め、肺癌合併も否定できず、診断、治療に難渋した。そのため胸腔鏡下左下葉切除術を施行し、悪性所見なく肺化膿症の確定診断に至った。肺化膿症が抗菌薬で改善せず手術を要することは稀であり報告する。

## 細胞老化による発がん制御 Regulation of tumorigenesis by cellular senescence

原 英二

(公益財団法人 がん研究会 がん研究所 がん生物部)

近年、がんは日本人の死因のトップになってきている。がんの発症率は年齢とともに高くなる傾向にあるため、平均寿命の延長とともに、がんの発症率が高くなったことがこの理由の一つと考えられる。では、なぜ加齢とともに発がんのリスクが高くなるのであろうか？ 老化とがん化はどのような関係にあるのだろうか？ 我々はこの謎を解く鍵の一つが「細胞老化」にあると考えて研究を行っている。

### 1. 細胞老化

ヒトの体細胞の多くは染色体末端のテロメアを修復する酵素（テロメラーゼ）を殆ど発現していないため、細胞分裂を繰り返すとテロメアが短小化し、テロメアの末端構造が変化する。この構造変化が DNA 傷害として認識され、細胞周期チェックポイント機構が活性化され、p53-p21<sup>WAF1/CIP1</sup> 経路および p16<sup>INK4a</sup>-RB 経路といった細胞周期停止機構の恒常的な活性化を引き起こし、細胞周期の進行が不可逆的に停止することが細胞老化誘導の基本原則であると考えられてきた<sup>1)</sup>。

しかし、近年、テロメアの短小化以外にも、細胞老化を誘導する原因が存在することが明らかになってきた。例えば、増殖能を有する正常なヒト線維芽細胞にがん遺伝子である活性化型 Ras 遺伝子を発現させると、分裂寿命を待たずに急速に細胞老化様の増殖停止を起こすことが知られている<sup>2)</sup>。同様の現象が活性化型 Ras の発現に限らず、Raf, MEK, AKT, Ets などの様々ながん遺伝子の過剰発現によっても起こる

ため<sup>1)</sup>、これらの現象は **Oncogene-induced senescence (OIS)** と呼ばれている<sup>2)</sup>。OIS の場合はがん遺伝子の働きで過度な細胞分裂が起こり、結果的に DNA 傷害が蓄積することが細胞周期チェックポイント機構を活性化し、細胞老化様の増殖停止を起こすと考えられる。また、がん遺伝子の発現以外にも過度な酸化的ストレスや放射線、発がん物質などのような DNA 傷害性ストレスを与えることによっても細胞老化様の増殖停止が引き起こされることから、これら分裂寿命によらない細胞老化は近年、ストレス誘導性細胞老化 (**Stress-induced senescence, SIS**) と総称され、正常細胞が発がんの危険性のあるストレス（発がんストレス）を受けた場合に速やかに作動する重要な生体防御機構（がん抑制機構）の一つであると考えられている<sup>1,2)</sup>。

### 2. 細胞老化によるがん抑制

これまで細胞老化の研究は主に、培養細胞を用いて行われてきたため、本当に細胞老化が生体内でも起こる現象なのかどうかについて懐疑的な意見が多かった。我々は、多くの正常細胞において p16<sup>INK4a</sup> 遺伝子の発現が極めて低く、細胞老化とともに顕著な発現上昇を示すことから<sup>3)</sup>、p16<sup>INK4a</sup> 遺伝子の発現上昇が細胞老化の良いマーカーになると判断し、p16<sup>INK4a</sup> 遺伝子の発現をマウスの生体内でリアルタイムにイメージングすることで細胞老化反応の体内動態を解明することを試みた。ホタルの発光酵素であるルシフェラーゼと p16<sup>INK4a</sup> との融合蛋白質を発現する遺伝子改変マウスを作製することで、

p16<sup>INK4a</sup> 遺伝子の発現を発光シグナルとしてマウスの生体内でリアルタイムに測定することに成功した<sup>4)</sup>。この p16<sup>INK4a</sup> 発現イメージングマウスの皮膚に *ras* 遺伝子にがん変異を導入することが知られている発がん物質 (DMBA) と TPA を塗布したところ、良性腫瘍であるパピローマが形成され、その後しばらくしてから p16<sup>INK4a</sup> の発現が上昇してくることが確認できた。この時期はちょうどパピローマの成長が止まる時期と一致しており、DNA 損傷応答や RB 蛋白質の脱リン酸化など複数の細胞老化マーカーの出現も確認されたことから、p16<sup>INK4a</sup> の発現で細胞老化が誘導され良性腫瘍細胞の増殖が阻害されたことを強く示唆している<sup>4)</sup>。p16<sup>INK4a</sup> 遺伝子をノックアウトすると、パピローマの悪性腫瘍化が顕著に促進されたことから p16<sup>INK4a</sup> は細胞老化を誘導することで良性腫瘍から悪性腫瘍への形質転換を阻止する役割を担っていることを示唆している<sup>4)</sup>。これらの実験結果は、細胞老化が確かに生体内でがん抑制機構として働いていることを示している。

### 3. 細胞老化による発がん促進

先述のように細胞老化はテロメアの短小化やがん遺伝子の活性化など発がんの危険が生じた細胞の増殖を安定的に停止させることで異常細胞の増殖 (がん化) を防ぐ重要な恒常性維持機構として働いていることには疑いの余地がない。しかし、アポトーシスとは異なり、細胞老化を起こしても細胞が直ぐに死滅するわけではないため、生体内に細胞老化を起こした細胞 (老化細胞) が長期間存在し続けることが予想される。事実、我々は p16<sup>INK4a</sup> の発現を可視化できるマウスを用いて解析することで、加齢とともに、体の様々な部位に p16<sup>INK4a</sup> を高発現した老化細胞が蓄積していくことを見出している<sup>4)</sup>。また、霊長類の組織を用いた解析によっても、加齢に伴い老化細胞が増加することが報告されている<sup>5)</sup>。

一方、加齢に伴い、がんの発症率が上昇することが知られている。単純に考えると、加齢とともに発がんストレスが上昇しても細胞老化が

起こればがん化は起きないのではないかと予想される。事実、細胞老化は基本的に不可逆であり、もはや老化細胞が増殖を再開することはそう簡単には起こらない<sup>1)</sup>。しかし、老化細胞には既にごん遺伝子の活性化のような異常が起きているため、もし更に老化細胞に増殖を再開させてしまうような遺伝子異常が起こった場合には、悪性腫瘍細胞へと形質転換することも十分考えることができる。このことは増殖を停止した良性腫瘍からも稀に悪性腫瘍へと形質転換することを考えると納得がいく。前述の通り老化細胞では ROS が亢進しているが、過度な ROS は DNA に変異を引き起こすことが知られており<sup>1)</sup>、老化細胞で発現レベルが低下する LATS1<sup>6)</sup> もがん抑制遺伝子としても機能していることが知られている<sup>7)</sup>。これらのことから老化細胞は実はがん化に必要な変異の誘発を促進する危険な状態にある細胞であると考えることができる。また、最近、細胞老化を起こすと炎症性サイトカイン、ケモカインや増殖因子、更には細胞外マトリックス分解酵素など炎症や発がんを促進する様々な因子を分泌する Senescence-associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれる現象 (副作用) を起こすようになることが明らかになってきている<sup>8)</sup>。このため、老化細胞から分泌されたこれらの SASP 因子が周囲の老化していない細胞に作用して、その細胞のがん化を促進する発がんのプロモーターとして働く可能性が考えられる<sup>8)</sup>。SASP 因子の中には状況によっては発がんに対して抑制的に働く場合があることも報告されているが<sup>9)</sup>、多くは発がんや炎症など恒常性の破綻を引き起こす能力を持っている因子である<sup>8)</sup>。我々は老齢マウスの様々な組織で SASP が起こっていることを見出しており<sup>10)</sup>、加齢とともに体内に蓄積した老化細胞が SASP を起こすことで発がんが促進される可能性が高い。老化細胞自身ががん化するにせよ SASP により周囲の細胞をがん化させるにせよ、細胞老化はアポトーシスとは異なり細胞が直ぐに死滅するわけではなく、長期間生体内に生き残ることに問題があるのではないかと考えられる。

## おわりに

これまで、細胞老化のがん抑制作用のみが注目されてきたが、本稿で述べたように細胞老化が持つ発がん促進作用（副作用）にも注目することが発がんメカニズムの解明とその制御に必要であると考えられる。SASPの生理的な役割はいったい何なのだろうか？単なる副作用なのか？それとも実は、生体の恒常性を維持するために何か重要な役割をになっているのであろうか？これらの研究は始まったばかりであり、今後の発展が期待される。

## 参考文献

1) Kuilman, T. *et al.*; *Genes Dev.*, **24**: 2463-2479. 2010.

- 2) Lloyd, A.C. Limits to lifespan. *Nat. Cell Biol.* **4**:E25-27. 2002.
- 3) Hara E, Smith R, Parry D, *et al.* : *Mol. Cell. Biol.* **16**: 859-867. 1996.
- 4) Yamakoshi, K. *et al.*, : *J. Cell Biol.*, **186**: 393-407. 2009.
- 5) Herbig, U. *et al.*, : *Science*, **311**: 1257. 2006.
- 6) Takahashi, A., Ohtani, N., Yamakoshi, K., *et al.*: *Nat. Cell Biol.* **8**: 1291-1297. 2006.
- 7) Visser, S. & Yang, X.: *Cell Cycle* **9**: 3892-3903. 2010.
- 8) Rodier, F. & Campisi, J.: *J. Cell Biol.*, **192**: 547-556. 2011.
- 9) Kuilman, T. & Peeper, D. S. : *Nat. Rev. Cancer* **9**: 81-94 .2009.
- 10) Takahashi, A. *et al.*, : *Mol. Cell*, **45**: 123-131. 2012.

**Key word** : 細胞老化, 発がん, SASP

## 第 84 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2013 年 3 月 11 日（月）18:30～20:40

会 場：東京慈恵会医科大学 南講堂

製品情報紹介（18:30～18:35）——————エーザイ株式会社

開会の辞（18:35～18:40）——————当番世話人 桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

症例検討会（18:40～19:40）——————座長 小島 淳（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

画像 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座）

病理 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部）

(1) 肺門進展が示唆された肺癌切除例

東京慈恵会医科大学 呼吸器外科

○神谷紀輝

森 彰平

浅野久敏

丸島秀樹

山下 誠

尾高 真

森川利昭

座長 尾高 真（東京慈恵会医科大学 呼吸器外科）

(2) 徐々に増大する結節を呈し診断および治療に難渋した 1 例

東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

○井手華子

吉井 悠

斉藤那由多

荒井直樹

和久井大

小島 淳

清水健一郎

石川威夫

沼田尊功

原 弘道

河石 真

斉藤桂介

荒屋 潤

金子由美

中山勝敏

桑野和善

特別講演（19:40～20:40）——————座長 桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

細胞老化による発がん制御

公益財団法人 がん研究会 がん研究所 がん生物部 部長

原 英二 先生

閉会の辞（20:40）——————齋藤桂介（東京慈恵会医科大学附属第三病院 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

## 間質性肺炎の加療中に発症した接合菌症の 1 剖検例

小田島丘人<sup>1)</sup>, 金子有吾<sup>1)</sup>, 関 文<sup>1)</sup>, 伊藤晶彦<sup>1)</sup>,  
 田村休応<sup>1)</sup>, 石飛和歌子<sup>1)</sup>, 吉田昌弘<sup>1)</sup>, 齋藤善也<sup>1)</sup>,  
 堀切つぐみ<sup>1)</sup>, 木下 陽<sup>1)</sup>, 齋藤桂介<sup>1)</sup>, 桑野和善<sup>2)</sup>  
 (東京慈恵会医科大学附属第三病院 呼吸器内科<sup>1)</sup>,  
 東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科<sup>2)</sup>)

**症例**：87 歳，男性

**主訴**：発熱

**現病歴**：2008 年 12 月より骨髓異形成症候群(MD S-RA) で当院血液内科に通院中であった。2009 年 2 月からメテノロンを開始したが，薬疹のため 3 月に中止となった。その後は積極的な加療を行わず，輸血をしなくとも血小板 2~5 万/mm<sup>3</sup> を推移していた。2011 年 6 月 2 日より発熱を認めた。6 月 7 日受診時に，以前より指摘されていた両側下葉の線状影，すりガラス影の悪化を認めたため，精査加療目的で同日血液内科入院となった。

**既往歴**：右股関節置換術（76 歳），膀胱結石破砕術（詳細不詳）

**喫煙歴**：40 本/日 × 32 年間（17~49 歳）

**飲酒歴**：日本酒 3 合/日

**家族歴**：特記すべきことなし

**職業歴**：元機械工

**アレルギー歴**：特記すべきことなし

**常用薬**：メコバラミン 1500 μg/3 ×，d-マレイン酸クロルフェニラミン・ベタメタゾン配合 1T/1 ×

**入院時身体所見**：身長 143 cm，体重 51 kg，意識清明，体温 37.4 °C，SpO<sub>2</sub> 94 %（室内気），  
 血圧 117/79 mmHg，脈拍 76 回/分，眼球結膜黄染なし，  
 眼瞼結膜貧血なし，表在リンパ節触知せず，胸部聴診上両側下背側に fine crackles あり，  
 心雑音なし，腹部所見に異常なし，神経学的所見に異常なし。

**入院時検査所見 (Table 1)**：CRP 8.9 mg/dl の炎症所見と低酸素血症を認める。

Table 1

血算		生化学		免疫	
WBC	5300 /mm <sup>3</sup>	T-Bil	0.7 mg/dl	ANA	16.2 index
Neu	81.0 %	AST	14 IU/l	RF	7.8 IU/ml
Eo	0.0 %	ALT	11 IU/l	抗DNA抗体	< 2 IU/ml
Baso	0.0 %	LDH	302 IU/l	抗ds-DNA抗体	< 5 IU/ml
M	1.0 %	TP	7.3 g/dl	抗ss-DNA抗体	< 10 AU/ml
Lym	18.0 %	Alb	3.5 g/dl	抗RNP抗体	(-)
Blast	0.0 %	BUN	18 mg/dl	抗Sm抗体	(-)
Hb	10.1 g/dl	Cr	0.78 mg/dl	抗SS-A抗	(-)
Plt	5.1 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	141 mEq/l	抗SS-B抗体	(-)
		K	4.5 mEq/l	抗Scl-70抗体	(-)
		Cl	109 mEq/l	抗Jo-1抗体	(-)
		CRP	8.9 mg/dl	抗セントロメア抗体	(-)
		Glu	101 mg/dl	抗CCP抗体	< 0.6 U/ml
		HbA1c	5.7 %	MMP-3	146.0 ng/ml
		KL-6	711 U/ml		
		SP-D	194.0 ng/ml		
		SP-A	66.0 ng/ml		
		β-D	< 6.0 pg/ml		
		アスペルギルス抗原	(-)		
		C7-HRP	(-)		

血液ガス (room air)	
pH	7.460
PaCO <sub>2</sub>	33.0 Torr
PaO <sub>2</sub>	66.6 Torr
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.1 mmol/l
BE	0.0 mmol/l

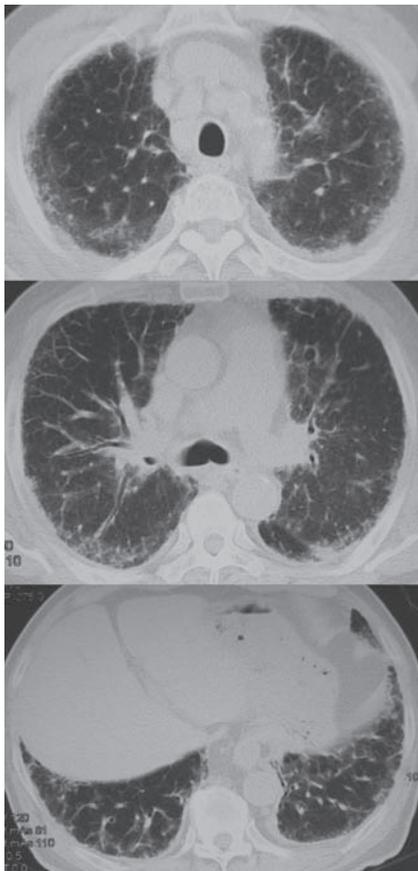
**胸部 X 線写真 (Fig. 1)**：両側肺野にびまん性に網状影とすりガラス影を認める。

**胸部単純 CT (Fig. 2)**：びまん性両側すりガラス状陰影が認められ，一部に末梢優位の網状影を認める。

**経過 (Fig. 3)**：腫瘍血液内科へ入院し，抗菌剤で加療されたが，両下肺野のすりガラス影の拡大が続いた。6 月 10 日には室内気で PaO<sub>2</sub> 41.7 Torr と呼吸状態の悪化がみられ，同日当科へコンサルトされた。抗菌剤不応の経過であり，喀痰・血液培養陰性，血清 β-D グルカン < 6.0 pg/ml，アスペルギルス抗原 (-)，C7-HRP (-) であ

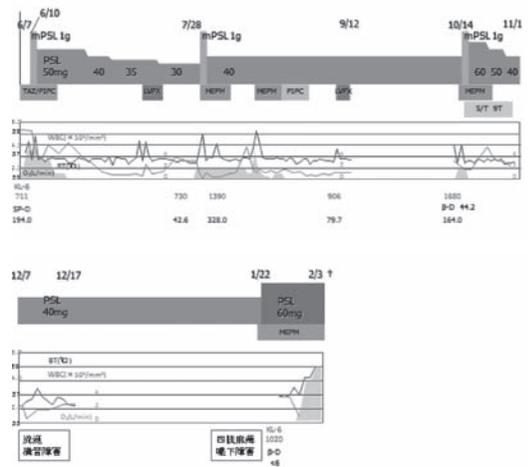


**Fig. 1** The chest X-ray on June 10, 2011  
The chest X-ray showed diffuse reticular and ground-glass opacity.



**Fig. 2** The chest CT scan on June 10, 2011  
The chest CT scan showed bilateral diffuse ground-glass opacity and reticular peripheral shadow.

り, LDH 380 IU/l, CRP 8.9 mg/dl, KL-6 711 U/ml, SP-D 194.0 ng/ml, SP-A 66.0 ng/ml と上昇を認め, 両下肺主体の病変から進行した画像所見の悪化から間質性肺炎の急性増悪と考えた (Fig. 1, 2). 呼吸状態の急速な悪化のため気管支鏡検査は施行出来ず, 同日からステロイドパルス療法が必要となり, その後に後療法を行った. 両側肺野すりガラス影は改善し, プレドニンを漸減し 30 mg/日内服で退院となった. し



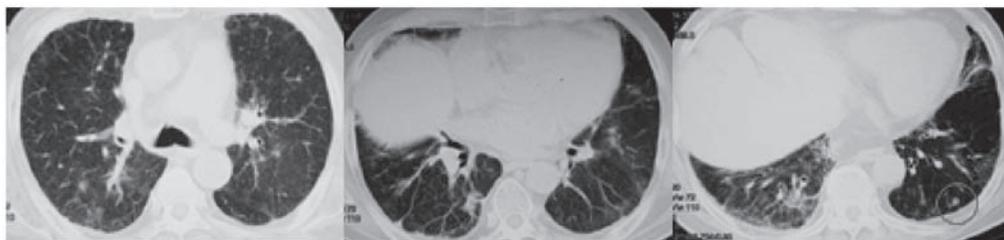
**Fig. 3** Clinical course of the case regarding treatments and laboratory data.

かし、7月29日に間質性肺炎の増悪のため入院となった。中等量のステロイド投与中の増悪であり、ステロイドパルス療法を開始し、後療法を行い改善を認め、プレドニン40mg/日で退院となった。10月14日に画像上、間質影、すりガラス影の増悪を認め入院となった。血清 $\beta$ -Dグルカン44.3pg/ml、喀痰ニューモシスチスPCR陽性の結果からニューモシスチス肺炎(PCP)と診断し、ステロイドパルス療法とST合剤を開始した。画像上すりガラス影は改善し、ステロイドを漸減しプレドニン40mg/日で退院となった。なお、10月14日入院時のCT(Fig. 4a)にて、両肺に多発小結節影を認め、転移性肺腫瘍、真菌症など鑑別された。腫瘍マーカーの上昇なく、喀痰・血液の培養陰性、喀痰細胞診で明らかな異常所見なく、血清 $\beta$ -Dグルカン値も低下していた。本人、家族よりこれ以上の侵襲的検査の同意を得られなかった。また、入院経過中に嚥下性肺炎、尿路感染症を発症することがあり、適宜抗菌剤加療を行った。11月下旬より流涎、構音障害が認め

られ12月7日に入院となった。頭部MRI(Fig. 5a)で右頭頂葉、左後頭葉、左側頭葉にリング状の造影効果を認める約1cmの結節影を認めた。髄液検査施行するも原因特定には至らなかった。麻痺性イレウスの経過があり、消化器系腫瘍の転移も鑑別に考えたが、腹部CTでは明らかな原発巣を認めなかった。全身状態が悪く、それ以上の侵襲的検査が施行できなかった。本人、家族が在宅ケアを希望され退院となった。四肢麻痺と嚥下障害が出現し、2012年1月22日に入院となった。胸部CT(Fig. 4b)では、結節影の増大と新たな結節影の出現を認めた。頭部MRI(Fig. 5b)では結節影の増大を認めた。全身状態が悪く、侵襲的検査が施行出来ず、脳浮腫に対して加療するも、状態がさらに悪化し2月3日死亡した。

**病理解剖所見 (Fig. 6, Fig. 7) :** Fig. 6は左肺上葉結節の病理組織所見である。5mm大の結節である。病変は境界明瞭な凝固壊死巣からなり、内部では病巣の中心部から辺縁に向かって、既存の構造に無関係な放射状の菌糸の伸長

a 10/14

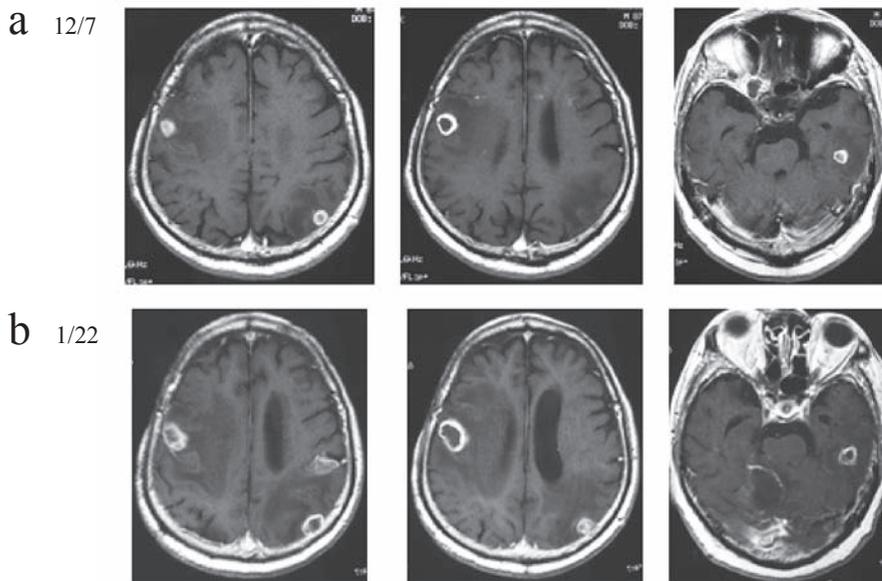


b 1/22



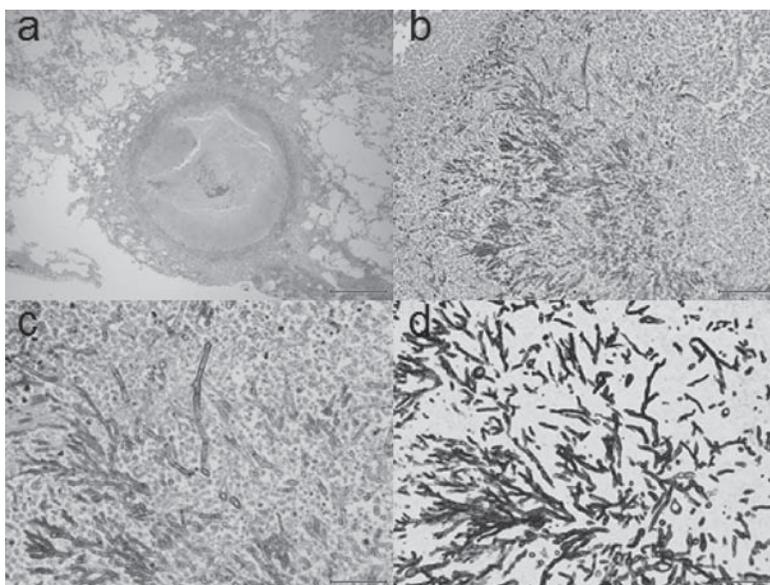
Fig. 4

- a. The chest CT scan on October 14, 2011. A lung nodule first appeared in this time.  
 b. The chest CT scan on January 22, 2012. A previous lung nodule increased and other lung nodules appeared.



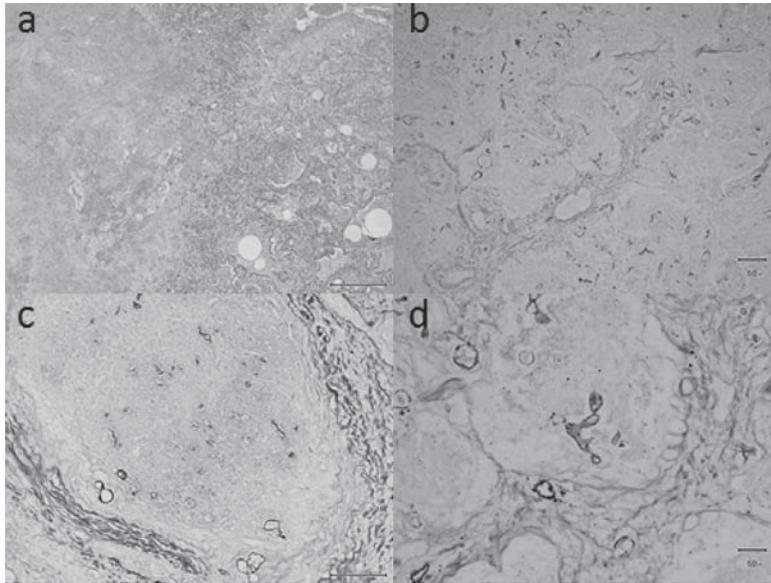
**Fig. 5**

- a. The brain MRI on December 7, 2011. The multiple ring enhanced nodules with edematous change appeared in right parietal lobe, left occipital and temporal lobes.  
 b. The brain MRI on January 22, 2012, showed increase of the nodules and edematous change.



**Fig. 6** Histopathological findings on the left upper lobe

- a. The nodule, 5 mm size, was composed of well-circumscribed coagulation necrosis (H&E stain,  $\times 4$ ).  
 b. Toward the periphery from the center of the lesion, radial expansion of mycelia unrelated to existing structure were observed (H&E stain,  $\times 20$ ).  
 c. Overlap of each hyphae were less, and each hyphae could be easily observed (H&E stain,  $\times 40$ ).  
 d. Septum of hyphae were often observed. While branching at an angle of  $45^\circ$ , hyphae with constant width grew to a certain direction (Grocott stain,  $\times 40$ ).



**Fig. 7** Histopathological findings on the left lower lobe  
 a. The hemorrhagic necrosis within the nodule was observed (H&E stain, ×4).  
 b. The shapes of hyphae were twist, curved and wavy (Grocott stain, ×10).  
 c. The hyphae penetrated into the blood vessel and were formed embolism (Grocott stain, ×10).  
 d. The hypha had very thin septum with right-angle branches (Grocott stain, ×40).

が観察される。各菌糸の重なりは少なく、1本1本の菌糸形態の観察が容易である。隔壁がしばしば認められ、幅が一定の菌糸が45度の角度で分岐しながら一定方向へ増殖しており、アスペルギルス菌糸と考えられる。Fig. 7は左肺下葉結節の病理組織所見である。結節内は一部に出血壊死を起こしている所見を認めた。また、結節内には不整形を示し、隔壁がほとんどなく、分岐の少ない菌糸を散見した。ムコール菌糸の所見と考えられた。菌糸は血管内にも入り込み、塞栓所見も認められた。肺病理組織所見は、アスペルギルスと接合菌感染症と考えられた。

## 考察

接合菌症 (Zygomycosis) は、接合菌門 (Zygomycota) に属する真菌による感染症である。接合菌は土壌や野菜、果物などに腐生する環境真菌であり、自然界に広く分布する。病原菌種は、ムコール目かエントモフトラ目のいずれか

に所属する。ムコール目のムコール科に属する *Mucoraceae* の4属 (*Rhizopus* 属, *Rhizomucor* 属, *Mucor* 属, *Abisida* 属) が主要病原菌種であり、なかでも *Rhizopus oryzae* が最も多い<sup>1)</sup>。わが国での原因菌は、ムコール目菌種がほとんどであるため接合菌症はムコール症とほぼ同義語として用いられている<sup>2)</sup>。病型としては鼻脳型、肺型、播種型、皮膚型、胃腸型がある。鼻脳型39%、肺型24%、皮膚型19%と肺型は2番目に多い。また播種型はこれらの23%に起こると報告されている<sup>3)</sup>。接合菌に対する防御機能は、食細胞の機能・数、鉄イオンがタンパクに結合して遊離鉄イオン濃度が低く保たれていることが大きい。そのため、糖尿病、ステロイド投与、造血器悪性腫瘍、鉄キレート剤である deferoxamine 投与などが接合菌症の発症危険因子とされる<sup>4)</sup>。本邦における白血病・MDSに占める深在性真菌症の統計によれば、接合菌症罹患者数は2001年に11.3%、2005年に15.4%と推定され、近年徐々に増加傾向にある<sup>5)</sup>。真菌

だがキトサンを構成成分としている接合菌では、血液検査を実施しても $\beta$ -D グルカンは上昇せず、通常、培養で検出されることもない。そのため、組織生検や剖検による菌糸の証明で診断される<sup>6)</sup>。接合菌症の治療は、①基礎疾患の寛解や改善、②外科的処置、③抗真菌薬を柱石とするが、早期診断と治療が予後を左右するとされる<sup>6)</sup>。抗真菌薬は、深在性真菌症の診断・治療ガイドラインによると、liposomal amphotericin B (L-AMB) を 5.0 mg/kg/日、1日1回点滴静注または amphotericin B (AMPH) を 1.0 mg/kg/日、1日1回点滴静注が推奨されている<sup>7)</sup>。予後に関して、近年、接合菌症の生存率は飛躍的に向上したとはいえ、肺型や播種型は非常に悪い<sup>6)</sup>。死亡率は鼻脳型 44%、肺型 67%、播種型 100%と報告されている<sup>8)</sup>。

本症例は MDS を背景とし、間質性肺炎の加療のため、長期にステロイド投与を施行されたことが接合菌症の発症危険因子として考えられた。入院時から 6 月 10 日にかけて、両下肺野のすりガラス影の拡大が続き、室内気で PaO<sub>2</sub> 41.7 Torr と呼吸状態の悪化がみられた。経過と画像所見から間質性肺炎の急性増悪と考え、ステロイドパルス療法を施行した。その後、中等量のステロイド投与中に間質性肺炎の増悪を認めており、再度高用量のステロイド投与による加療が必要になった経過も影響したと考えた。なお、本症例は経過中に PCP を発症しているが、発症前までは血清  $\beta$ -D グルカン値の陰性を確認しており、臨床経過からも PCP 発症前までの画像の増悪は間質性肺炎の増悪と考えている。10 月以降に出現した肺の結節影に加え、脳 MRI でもリング状の造影効果を認める結節影を認めた。脳の剖検は施行出来なかったが、脳以外の剖検の結果から、胸腹部に明らかな脳転移を示唆する悪性腫瘍の所見は認められなかった。左肺下葉の結節から、ムコール菌糸は血管内に入り込み、塞栓所見が認められた。本症例は肺接合菌症から血管内浸潤し、血行性に

に播種した播種型の可能性が考えられた。経過中、血液、喀痰など培養検査を繰り返し行ったが、接合菌症とは特定できなかった。また、2011 年 10 月の時点では胸部 CT 上、特異的所見に乏しく、また自殺企図を起こすような精神状態であったことから、気管支鏡検査は施行しなかった。3 ヶ月後に脳病変を確認したが、髄液検査でも診断に至ることは出来なかった。

肺接合菌症は血清診断が存在せず、接合菌はアスペルギルスより培養困難であるため、その診断は病理組織診断による他なく、剖検での診断が多いのが現状である。本症例のように、肺真菌症の発症危険因子を有する病態に、真菌症を疑わせる画像所見を認めた場合、アスペルギルス感染症の他、接合菌症も除外出来ない限りは早期に組織診断を考慮し、抗真菌薬として L-AMB 投与の選択を検討する必要があると考えた。

#### 引用文献

1. 掛屋 弘, 河野 茂: 肺接合菌 (ムコール) 症. 呼吸 2011; 30: 980-985.
2. 山口英世: 病原真菌と真菌症 改訂第 4 版, 南山堂. 東京: 2007.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al.: Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 634-653.
4. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A: Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 556-569.
5. 梶野富輝, 渋谷和俊, 久米光: 白血病死に占める深在性真菌症罹患者数の推計. Med Mycol J 2012; 53: 53-58.
6. 舟田 久: ムコール. 日胸 2004; 63: 214-216.
7. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 東京: 協和企画; 2007.
8. 森 健, 江頭 元樹, 川又 紀彦, 他: 接合菌症 2 症例の報告及び本邦報告例の検討. Jpn J Med Mycol 2003; 44: 163-179.

## An autopsy case of zygomycosis that developed under the treatment of interstitial pneumonia

Kyuto Odashima<sup>1)</sup>, Yugo Kaneko<sup>1)</sup>, Aya Seki<sup>1)</sup>, Akihiko Ito<sup>1)</sup>,  
Nobumasa Tamura<sup>1)</sup>, Wakako Ishitobi<sup>1)</sup>, Masahiro Yoshida<sup>1)</sup>, Zenya Saito<sup>1)</sup>,  
Tsugumi Horikiri<sup>1)</sup>, Akira Kinoshita<sup>1)</sup>, Keisuke Saito<sup>1)</sup>, Kazuyoshi Kuwano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Respiratory Medicine, Jikei University Daisan Hospital*

<sup>2)</sup>*Department of Respiratory Medicine, Jikei University Hospital*

### Abstract

A 82-year-old man visited our hospital for treatment of myelodysplastic syndrome. He was hospitalized for deterioration of linear shadow and ground-glass opacity on both lower lobes. He was diagnosed as acute exacerbation of interstitial pneumonia. He was treated with steroid pulse therapy. Because of recurrence of acute exacerbation of interstitial pneumonia and pneumocystis pneumonia, it was necessary that he was treated with long-term steroid. Both multiple lung nodules appeared in CT. Multiple nodules were observed in brain MRI a few months later, and he died of disease progression. We performed autopsy expect brain, the lung nodule was diagnosed as zygomycosis.

**Key Words** : 接合菌症／Zygomycosis, 骨髓異形成症候群／Myelodysplastic syndrome, 間質性肺炎／Interstitial pneumonia

## 難治性気胸を繰り返した若年男性の一例

神長桃子<sup>1)</sup>, 吉井 悠<sup>1)</sup>, 保坂悠介<sup>1)</sup>, 岡田克典<sup>2)</sup>, 佐渡 哲<sup>2)</sup>, 渡邊直昭<sup>1)</sup>,  
高橋直子<sup>1)</sup>, 福田亜紀子<sup>1)</sup>, 栗田裕輔<sup>1)</sup>, 小林賢司<sup>1)</sup>, 伊藤三郎<sup>1)</sup>, 和久井大<sup>1)</sup>,  
高坂直樹<sup>1)</sup>, 原 弘道<sup>1)</sup>, 河石 真<sup>1)</sup>, 荒屋 潤<sup>1)</sup>, 金子由美<sup>1)</sup>, 中山勝敏<sup>1)</sup>,  
近藤 丘<sup>2)</sup>, 桑野和善<sup>1)</sup>

(東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科<sup>1)</sup>,  
東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野<sup>2)</sup>)

### 【要旨】

症例は 30 歳細身男性。主訴は労作時呼吸困難。X-3 年に上葉優位の間質性肺炎精査のため当院受診。胸腔鏡下肺生検にて上葉優位に臓側胸膜、胸膜直下に線維化病変を認め画像所見と併せ特発性上葉優位型肺線維症と診断した。経

過中、陰影は増悪し、気胸を繰り返し拘束性換気障害が進行した。そのため X-2 年に肺移植登録し、X 年に脳死両肺移植を実施した。移植後早期より拘束性障害は改善した。難治性気胸を繰り返した上葉優位型肺線維症について文献的報告を加え報告する。

## 新しい結核ワクチンの開発研究

岡田全司, 喜多洋子, 橋元里実, 仲谷 均, 西松志保,  
木岡由美子

(国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター)

### I. はじめに

国内では新規技術である DNA ワクチン開発が遅れている。米国で開発された DNA ワクチンの国内治験が開始されたが後期治験からで、国内開発に必要なガイドライン策定には純国産品で first in human 治験実施の必要性がある。我々は世界で初めて結核治療 DNA ワクチンを開発した。

いまだに世界の人口の 1/3 が結核菌の感染を受け、その中から毎年 860 万人 (2012 年度) の結核患者が発生し、130 万人が毎年結核で死亡している。結核は世界の三大感染症の一つである<sup>1,2,3,4)</sup>。1999 年“結核緊急事態宣言”が厚生省より出された。一方、BCG は成人の結核予防に無効であることが WHO より報告された。1998 年、米国 CDC は結核に対し、政府・学術機関・企業が一体となって新世代の結核ワクチンを開発する必要性を強く主張した。また、ACET は国民の健康の大敵である結核撲滅のためには、BCG に代わる有効なワクチンが必要であることを示した。しかしながら、BCG に代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。一方、世界中では毎年約 50 万人の MDR-TB が発症する。日本では、多剤耐性結核菌の約 30% が XDR-TB 菌である。<sup>1,2,3)</sup>したがって、新しい結核治療ワクチン及び化学療法剤の開発が必須であり世界中で競争の時代となっている。特に、結核治療における化学療法剤に対して必ず耐性菌が出現する。一方、結核治療ワクチンは耐性菌を誘導しない。したがって、結核免疫そのものを増強させ、結核菌を殺傷し、又耐性菌を出現 (誘導) させない結核治

療ワクチンの開発が切望されている。我々は BCG よりもはるかに強力な新しい DNA ワクチン: HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチン (世界に先駆けての結核治療ワクチン及び結核予防ワクチン) の開発に成功した (Fig. 1)<sup>5,6,7,8)</sup>。したがって、この多剤耐性結核に対する新しい治療 DNA ワクチンのヒトの臨床治験についても述べる。また granulysin ワクチンについても最近の進展を述べる。

### IV. 結核予防ワクチン

#### (1) 新しい結核ワクチン開発

##### 1. 新しい結核ワクチン

結核ワクチンは① DNA ワクチン、②サブユニットワクチン、③リコンビナント BCG ワクチン (弱毒化結核菌を含む)、④その他に大別される。

##### 2. DNA ワクチン

#### (1) BCG ワクチンより 1 万倍強力な結核予防ワクチン

マウスの結核感染系では BCG ワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンは極めて少ない。我々は Hsp65 DNA+ IL-12 DNA (HVJ ベクター) のワクチンは BCG ワクチンよりも 1 万倍強力な結核予防ワクチンであることを世界に先駆けて明らかにした。

結核菌 H37Rv 由来の Hsp65DNA 及び IL-12DNA をプラスミドに導入し、さらに HVJ ベクターに導入し、ワクチンとした (Fig. 1)。

この HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンと BCG でマウスを免疫し結核菌を投与すると、マウス肺の結核菌数が

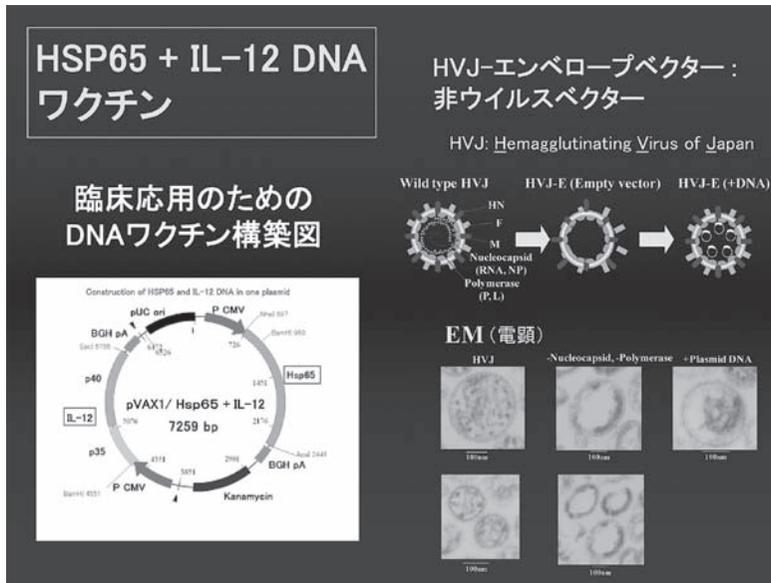


Fig. 1

BCG ワクチン単独投与群の 1 万分の 1 以下となった（これを 1 万倍強力という）。肺病理像ではワクチン投与群で結核病巣の著明な改善効果が認められた。<sup>7)</sup>

さらに、結核菌に対する CD8 陽性キラー T 細胞の分化誘導を増強した<sup>7)</sup>。この強力なワクチン効果とキラー T 活性が相関した。また Th1 細胞の分化誘導、IFN- $\gamma$  産生の増強をこのワクチンが発揮することも明らかにした。

## (2) HVJ-エンベロップの強力なアジュバント作用

HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan) を不活化した不活性化センダイウイルス粒子を HVJ-エンベロップ (E) として用いた。この HVJ-エンベロップに pVAX-HSP65 DNA+IL-12DNA を封入した (Fig. 1)。

この HVJ-E は、①一本鎖 RNA が RIG-I レセプターを介して強力な自然免疫を誘導する。②また、樹状細胞を活性化して、IFN- $\beta$  の産生を誘導し、③NK 細胞の活性化④IL-6 の産生を誘導する。IL-6 は regulatory T 細胞の誘導を制御する。したがって強力な免疫増強を誘導する。

以上の①～④の機序で HVJ-エンベロップ

は強力なアジュバント効果を発揮する。

## (3) Granulysin ワクチン

キラー T の顆粒内の蛋白である granulysin (Gra) は直接細胞外の結核菌を殺す。この機序は結核菌細胞膜の透過性を亢進させることによる。Gra は結核菌のみでなく細菌や真菌を殺傷する。我々は結核患者、特に多剤耐性結核患者では CD8<sup>+</sup> キラー T リンパ球の 15kilodalton Gra (15K Gra) 蛋白の発現が低下していることを明らかにした<sup>9)</sup>。すなわち、キラー T 細胞の Gra (分子量 15000) 産生低下が結核発症と多剤耐性結核発症と大きな関連が認められた。事実タイにおいて、結核患者では血清中の 15K Gra 低下を発見した。

また、Gra がキラー T 細胞分化因子の一つであることを発見し、マウスで結核治療効果を示した (特許取得)。さらに、キラー T 細胞の分化を誘導し、分解したエフェクターキラー T から Gra 産生を著明に産生するポジティブ・フィードバック・ループの存在を明らかにした。この作用により、15K Gra は結核治療効果を発揮したと考えられる。マウスの系で Gra ワクチン治療で結核菌数の減少及びカニクイザルの系に Gra ワクチン投与により

生存率（1年間）の改善やTリンパ球増殖増強の結核治療ワクチン効果を明らかにした。

### 3. リコンビナント BCG ワクチン

サブユニットワクチンで強力な予防効果が得られた Mtb72f 融合タンパク質の DNA を導入した 72f リコンビナント BCG の作製に成功した。この 72f rBCG ワクチンはサルでも結核予防効果を示した<sup>11)</sup>。

## II. 多剤耐性結核治療ワクチン

結核予防効果を示した HVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNA ワクチン（略して HSP65 ワクチン）は、MDR-TB 及び XDR-TB に対して治療効果を発揮することを明らかにした。<sup>5,9)</sup>

### 【科学的成果】

HVJ-E/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンはマウス、モルモット結核モデルに加え、米国 NIH の関連機関のレオナルド・ウッド研究所が確立したヒトに最も近いカンクイザル結核モデル（Tan 等, Nature Med., 1996）で薬効確認。小動物の評価のみで臨床へ進んだ品目は開発に失敗している状況で、本研究の臨床での薬効を示せば、世界初の治療ワクチンとして革新的科学的成果である。

#### (1) 新しい結核ワクチン HSP65 ワクチンの結核治療効果の特徴

- ① MDR-TB に対する治療効果を示した (Fig. 2)。
- ② XDR-TB 感染マウスにおいてワクチン投与群ではコントロール群に比べて有意差をもって、延命効果を発揮した (Fig. 3)。

MDR-TB 菌又は XDR-TB 菌をマウスに  $5 \times 10^5$  i.v 投与した後、このワクチンを 3 回 i.m 注射して生存率と肺・肝・脾の結核菌数を測定。MDR-TB を投与した研究では、肺・肝・脾の MDR-TB 菌数が有意に減少した。XDR-TB を投与した研究では、有意にこのワクチン投与群マウスはコントロール群に対して著明な延命効果を示した。

#### (2) ヒト免疫モデルにおける治療ワクチン効果

ヒト PBL を腹腔内投与して IL-2 receptor  $\gamma$ -鎖ノックアウト SCID-PBL/hu を作成<sup>10)</sup> し結核菌を感染させて解析した。HSP65 ワク

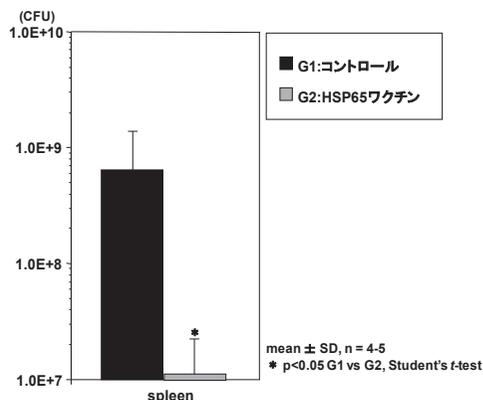


Fig. 2 MDR-TB 感染マウスに対する治療ワクチン効果

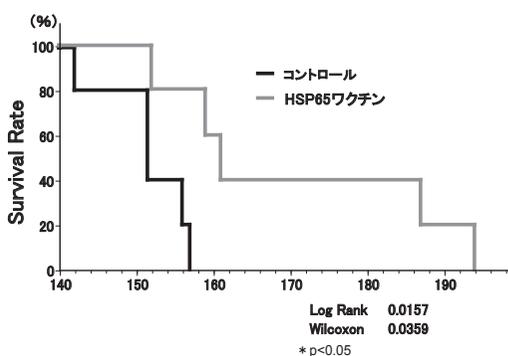


Fig. 3 XDR-TB 感染マウスに対する治療ワクチン効果

チン治療群でこのマウスの肝臓の結核菌数の有意な減少が認められた。

したがって、ヒトにおいてもこの HSP65 ワクチンは有効であることが強く示唆された。

## 2. カンクイザル感染モデルにおける治療ワクチン効果

ヒトの結核感染に最も近いカンクイザル感染モデルを<sup>11)</sup> 筆者は世界で初めて用い、おいても HSP65 ワクチンが治療効果を発揮することを明らかにした。

### (1) 治療ワクチン効果について

ヒト結核菌を気道投与感染させ、HSP65 ワクチンをサルの筋肉内に 9 回投与した。治

療効果は、生存率、赤沈、体重、免疫応答、胸部 X 線等で評価した (Fig. 4-A)。

生存率では HSP65 ワクチン投与群は、生食 (コントロール) 群に比べて改善がみられた。HSP65 ワクチン投与群では 100% 生存。一方、コントロール群では 60% の生存であった<sup>5)</sup> (Fig. 4-B)。また、ワクチン投与群では赤沈の改善効果が認められ、体重も増加した。HSP65 で刺激した PBL の増殖反応が増強された。

## (2) IL-2 産生と生存について

カニクイザル感染モデルにワクチン投与後、結核死菌 H37Ra で刺激した PBL の IL-2 産生を測定した結果、HSP65 ワクチン投与群では IL-2 の産生がコントロール群より高くなった。また、コントロール群の IL-2 の産生は、生存率と相関した。したがって、HSP65 ワクチンは IL-2 の産生を高めることにより、延命効果を発揮すると考えられる。<sup>12)</sup>

これが高く評価され、2009 年から WHO の WGND 委員会の委員に選ばれている。

## Ⅲ. ヒト臨床治験 (多剤耐性結核患者に対して)

(1) さらに多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化に関する研究を開始した (厚生労働科学研究費補助金の支援)<sup>13)</sup>

(2) 研究の目的は、新しい結核治療ワクチン HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンの臨床応用を目的として第 I 相の医師主導治験を行うことである。したがって、薬としての実用化のために、安全性試験や製造を行い、治験を行うことを目指した。多剤耐性結核は世界で約 50 万人でアジアで増加しているが、治療が困難で、莫大な医療費を要する。この治験で新しい治療法を実用化する (Fig. 5)。

## (3) 研究方法

この研究は、国立病院機構と大阪大学を中心に行った。

開発初期から PMDA と密接に相談する必要があり、すでに個別面談、事前面談を実施

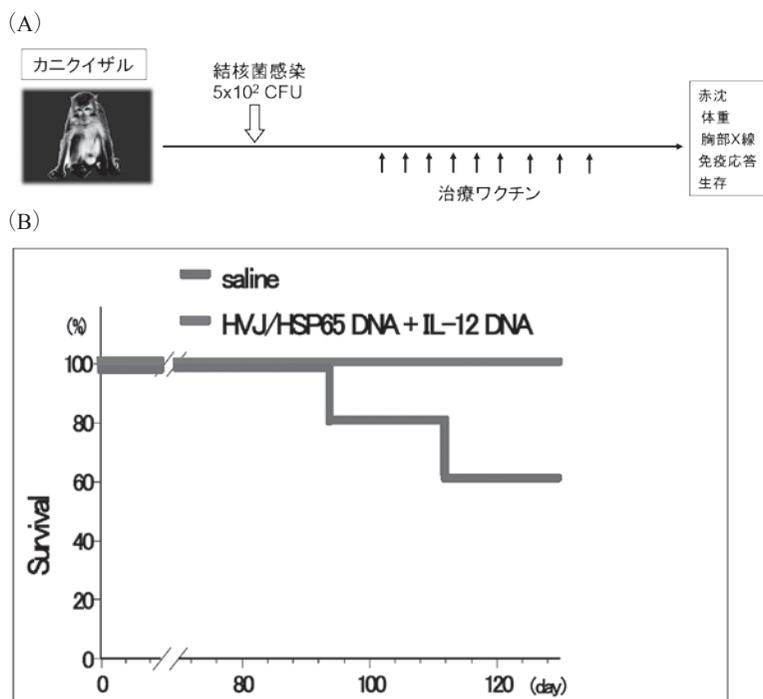


Fig. 4 カニクイザル感染モデルにおける結核治療ワクチン効果

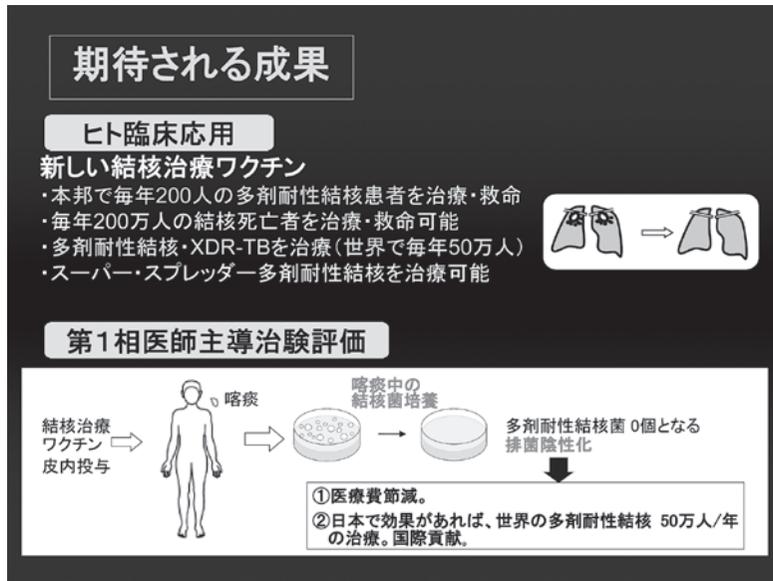


Fig. 5

した。このように、治験に向けた準備を進めている。

- (4) 国立病院機構で、それを中心として PMDA、大阪大学、遺伝子治療学会、民間企業が、産学官共同で研究を進め、ガイドライン策定につなげる。
- (5) 平成 25、26 年度において、動物試験データの取得、ワクチンの GMP 製造を行い、PMDA の対面助言で計画を最終化して、27 年度に医師主導治験を開始する計画。
- (6) 対象疾患は INH 及び RFP に耐性の多剤耐性結核患者
  - ・主要評価項目は、安全性・忍容性の評価で、副次的項目としてワクチン治療 2ヶ月後の抗結核作用（結核排菌減少）と免疫反応を評価する。

## V. 結核ワクチンの臨床応用への展望

### 1. Stop TB Partnership

Stop TB Partnership (WHO) は 2012 年に、現在進行中でしかも臨床応用に有望な新しい結核ワクチン開発のリストを発表した。

我々の HVJ/Hsp65DNA+IL-12DNA ワクチンも候補の一つとしてその中に推奨されている。

また WHO は 2006 – 2015 年 Global Plan to Stop TB として新しい有効な結核ワクチン開発、2050 年までに結核撲滅を目標としている。

### 2. 結核ワクチンの臨床応用の可能性

#### ①新しい結核ワクチンの臨床応用

カニクイザル (cynomolgus monkey, 最もヒトの肺結核に近いモデル<sup>14)</sup>) を用い BCG よりもはるかに強力な予防ワクチン効果 (生存率, 血沈, 体重, 肺の組織) を示すワクチンを我々は世界に先駆けてが開発された<sup>4,5,6,9,11,12,15)</sup>。すなわち、現在最も有力なものとして HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンがあげられる。McShane 博士らの MVA85A ワクチンは第 II 相 clinical trial で BCG ワクチン接種した南アフリカの小児にこのワクチンをブーストワクチンとして投与した場合、この Ag85A DNA ワクチンの結核予防効果は認められなかった。このように、いまだに臨床的にヒトの結核予防に有効なワクチンは開発されていない<sup>16)</sup>。

#### ②プライム-ブースト法 (乳幼児 BCG-成人 HVJ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン)

我々は BCG ワクチンをプライムし、新しいワクチンをブーストする方法を用い、結核予

防効果を調べた。サルでこのプライム-ブースト法で100%の生存を示した<sup>4,6)</sup>。このワクチンはサルのリンパ球からのIFN- $\gamma$ 産生とIL-2産生を増強した。<sup>15)</sup>一方、BCGワクチン単独投与群は33%の生存率であった。このように、ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルを用いた実験系で、強力な新しい結核ワクチンを我々は世界に先駆けて開発した。すなわち、本邦では乳幼児にBCG接種が義務づけられていることにより、プライムワクチンとしてBCGワクチンを用い、成人後(中学生,成人,老人)このDNAワクチンをブーストワクチンとして用いる結核ワクチンの臨床応用案である<sup>2,6)</sup>。

### ③ 結核治療ワクチンの臨床応用

我々のHVJ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンはマウスの系でMDR-TBやXDR-TBに治療効果を発揮した。さらに、カニクイザルの系でも結核治療効果を発揮した。<sup>5,13,17)</sup>したがって現在厚生労働省、PMDAの指導の下に第I相治験を計画している<sup>13)</sup>。

## VI おわりに

2009年WHOの委員会において我々のHSP65DNA+IL-12DNAワクチンによる、カニクイザルを用いた結核治療効果と結核予防効果が高く評価された。このワクチンが結核の発症予防や治療に役立つ日を夢見ながら、厚生労働省、PMDAの指導の下に臨床治験を計画している。

## 文献

- 岡田全司：結核“分子予防環境医学：生命科学の予防・環境医学への統合”(分子予防環境医学研究会編)，p141-156。本の泉社，東京，2010。
- 岡田全司：新たな結核ワクチン。感染・炎症・免疫41(1)：46-51，2011。
- Flynn JL, et al: Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19: 93-129, 2001.
- Okada M, et al: Tuberculosis vaccine development: The development of novel (preclinical) DNA vaccine. *Human Vaccine* 6(3): 1-12, 2010.
- Okada M, et al: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 27: 3267-3270, 2009.
- Okada M, et al: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine* 25: 2990-2993, 2007.
- Okada M, et al: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. *Clin Dev Immunol* e549281, 2011.
- Yoshida S, et al: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine* 24: 1191-1204, 2006.
- Kita Y, et al: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using monkey and granulysin transgenic mice models. *Human Vaccines* 7:108-114, 2011.
- Tanaka F, et al: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. *Cancer Res* 57: 1335-1343, 1997.
- Kita Y, et al: Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 23: 2132-2135, 2005.
- Kita Y et al: Novel therapeutic vaccines [(Hsp65+IL-12)DNA-, granulysin- and Ksp37-vaccine] against tuberculosis and synergistic effects in the combination with chemotherapy. *Human Vaccines and immunotherapeutics*. 9(3):526-533, 2013.
- 平成25年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発・実用化に関する研究」研究報告書 出版中

14. Walsh GP, et al: The Philippine cynomolgus monkey provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 2(4): 430-436, 1996.
15. Okada M, et al: The study of novel DNA vaccines against tuberculosis: Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 9(3):515-525, 2013.
16. Tameris MD, et al: Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 381: 1021-1028, 2013.
17. Okada M, et al: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Human Vaccines* 7: 60-67, 2011.

**Key words**

1. TB vaccine
2. Clinical trial for MDR-TB
3. therapeutic vaccine

## 第 85 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2013 年 9 月 30 日（月）18:30～20:40

会 場：東京慈恵会医科大学 南講堂

製品情報紹介（18:30～18:35）———————エーザイ株式会社

開会の辞（18:35～18:40）———当番世話人 齋藤桂介（東京慈恵会医科大学附属第三病院 呼吸器内科）  
佐藤修二（東京慈恵会医科大学附属第三病院 外科）

症例検討会（18:40～19:40）———————座長 荒屋 潤（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）  
画像 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座）  
病理 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部）

(1) 間質性肺炎の加療中に発症した肺多発結節影の 1 例

東京慈恵会医科大学附属第三病院 呼吸器内科 <sup>1)</sup>	○小田島丘人 <sup>1)</sup>	金子有吾 <sup>1)</sup>	関 文 <sup>1)</sup>
東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科 <sup>2)</sup>	伊藤晶彦 <sup>1)</sup>	田村休広 <sup>1)</sup>	石飛和歌子 <sup>1)</sup>
	吉田昌弘 <sup>1)</sup>	齋藤善也 <sup>1)</sup>	堀切つぐみ <sup>1)</sup>
	木下 陽 <sup>1)</sup>	齋藤桂介 <sup>1)</sup>	桑野和善 <sup>2)</sup>

座長 神谷紀輝（東京慈恵会医科大学 呼吸器外科）

(2) 難治性気胸を繰り返した若年男性の一例

東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科 <sup>1)</sup>	○神長桃子 <sup>1)</sup>	吉井 悠 <sup>1)</sup>	保坂悠介 <sup>1)</sup>
東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野 <sup>2)</sup>	岡田克典 <sup>2)</sup>	佐渡 哲 <sup>2)</sup>	渡邊直昭 <sup>1)</sup>
	高橋直子 <sup>1)</sup>	福田亜紀子 <sup>1)</sup>	栗田裕輔 <sup>1)</sup>
	小林賢司 <sup>1)</sup>	伊藤三郎 <sup>1)</sup>	和久井 大 <sup>1)</sup>
	高坂直樹 <sup>1)</sup>	弓野陽子 <sup>1)</sup>	皆川俊介 <sup>1)</sup>
	小島 淳 <sup>1)</sup>	清水健一郎 <sup>1)</sup>	沼田尊功 <sup>1)</sup>
	原 弘道 <sup>1)</sup>	河石 真 <sup>1)</sup>	荒屋 潤 <sup>1)</sup>
	金子由美 <sup>1)</sup>	中山勝敏 <sup>1)</sup>	近藤 丘 <sup>2)</sup>
	桑野和善 <sup>1)</sup>		

特別講演（19:40～20:40）———座長 齋藤桂介（東京慈恵会医科大学附属第三病院 呼吸器内科）  
新しい結核ワクチンの開発研究

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 臨床研究センター長  
岡田全司 先生

閉会の辞（20:40）———————桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社



慈大呼吸器疾患研究会 (○印：編集委員)

- 顧問 谷本 普一 (谷本内科クリニック)  
櫻井 健司 (聖路加国際病院)  
貴島 政邑 (明治生命健康管理センター)  
岡野 弘 (総合健保多摩健康管理センター)  
米本 恭三 (東京都立保健科学大学)  
牛込新一郎 (京浜予防医学研究所)
- 会長 桑野 和善 (慈大 呼吸器内科)  
副会長 福田 国彦 (慈大 放射線科)  
会計 中山 勝敏 (慈大 呼吸器内科)  
世話人 徳田 忠昭 (厚木市立病院 臨床検査担当)  
福田 国彦 (慈大 放射線科)  
高木 正道 (慈大 柏病院 呼吸器内科)  
吉村 邦彦 (大森赤十字病院 呼吸器科)  
中森 祥隆 (三宿病院 呼吸器科)  
○秋葉 直志 (慈大 柏病院 外科)  
○児島 章 (慈大 葛飾医療センター 呼吸器内科)  
増渕 正隆 (厚木市立病院 外科)  
勝沼 俊雄 (慈大 第三病院 小児科)  
千葉伸太郎 (愛仁会大田総合病院 耳鼻科)  
平野 純 (慈大 葛飾医療センター 外科)  
○森川 利昭 (慈大 呼吸器外科)  
安保 雅博 (慈大 リハビリテーション科)  
岸 一馬 (虎の門病院 呼吸器科)  
中山 勝敏 (慈大 呼吸器内科)  
原田 徹 (慈大 病院病理部)  
蝶名林直彦 (聖路加国際病院 呼吸器内科)  
尾高 真 (慈大 呼吸器外科)  
佐藤 修二 (慈大 第三病院 呼吸器外科)  
斎藤 圭介 (慈大 第三病院 呼吸器内科)  
池上 雅博 (慈大 病理学講座)  
鈴木 正章 (慈大 病理学講座)

〈事務局〉 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8  
東京慈恵会医科大学呼吸器内科 桑野和善気付  
慈大呼吸器疾患研究会  
e-mail : [article@jcdra.org](mailto:article@jcdra.org)