

# 意見書（４）

2010年6月14日

医師 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902  
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

医薬ビジランス研究所 所長  
特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター(NPOJIP) 理事長

2010年2月8日付けの私の意見書(3) (以下、濱意見書(3)) に対して、2010年6月4日付で、西條康夫医師 (以下、西條医師) の意見書 (西條意見書) が提出された。

西條医師は、濱意見書(3)で引用した5-2論文 (Inoueら) の責任著者として、その論文に関する私の意見への批判を意見書で述べているが、的を射ない指摘が多く見られるので、その問題点を述べる。

## 【1】西條意見書の骨子

まず、西條意見書の骨子を以下に列挙する。

### 1. はじめに

本実験結果から、ヒトのゲフィチニブによる間質性肺炎の発症機序が証明されたとはいえないし、感染症 (細菌性の肺炎等) とゲフィチニブとの関連についても証明された、とはいえない。

間質性肺炎の発症機序に関して、本論文と同様の結果を示す論文は未だ発表されておらず、ゲフィチニブによる間質性肺炎の発症機序は現在もなお不明であり、濱意見書(3)の意見は妥当でない。

### 2. 実験の概要 :

*in vitro* では、ヒト肺腺癌細胞の培養細胞を用いてサーファクタント蛋白 (SP) の発現量への影響を調べた結果、SP-A の発現量が抑制されたが、他のサーファクタント蛋白 (SP-B、SP-C、SP-D) の発現量は抑制されなかった。

*in vivo* では、1週間ゲフィチニブを投与後にLPS (リポ多糖体) を気管内注入するとSP-A量が抑制され肺の炎症が増強した。またこの炎症がSP-A投与で軽減した。

### 3. 実験結果の意義と留意点

- (1)この実験で、ヒトでのゲフィチニブ使用後の間質性肺炎発症が、部分的にSP-Aの減少と関連がありうることが示唆された。しかし、
- (2)*in vitro* や *in vivo* での実験という限界があり留意すべき点がある。
  - 1)あくまで *in vitro* や *in vivo* での実験であり、ヒトには当てはまらない。
  - 2) LPSによる肺炎増強をみたもので、ヒト間質性肺炎には当てはまらない。
  - 3)200mg/kgはヒト60kg換算で12000mg/日という大量である。
  - 4)SP-Aの減少は投与後数日かけて徐々に減少している。投与後1～2日で発症するヒトの例には当てはまらない。
- (3)そのため、「SP-Aの減少に部分的に関係している可能性がある」との記載にとどめた。

#### 4. 濱意見書(3)について (問題点、誤り)

- (1) 本実験で、濱の見解があたかも証明されたかのように論評しているのは間違いである。
- (2) ゲフィチニブでⅡ型細胞が減少する(濱意見書(3)p96 図)というのは誤り。
- (3) 濱は「ゲフィチニブの EGFR チロジinkinase阻害によりサーファクタント蛋白の産生が減少し、肺胞虚脱が生じる」と述べているが、本実験結果は、肺胞虚脱の発生を示すものではなく、肺胞を膨らませる作用を有する SP-B と SP-C の減少は認められず、本実験結果からは、ゲフィチニブが EGFR チロジinkinaseを阻害することにより肺胞虚脱を生じるとの結論は得られない。
- (4) 石井論文に対する本論文の著者らの評価は、支持しない、というものではない。

### 【2】サーファクタント、サーファクタント脂質、サーファクタント蛋白

#### (1) 西條意見書ではサーファクタント蛋白のみを述べている

西條意見書では、4-(2)において、私の意見として「ゲフィチニブの EGFR チロジinkinase阻害により**サーファクタント蛋白**の産生が減少し、肺胞虚脱が生じると述べておられる」としている。

しかしながら、私は、一貫して、ゲフィチニブの EGFR チロジinkinase阻害により、「**サーファクタント**が減少する」ことを指摘しているのである。西條意見書のこの引用は、まったくの**誤引用**である。

また、西條意見書では、その後でも、「サーファクタント蛋白には、前述のとおり、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D の4種類が存在し、このうち SP-A と SP-D は感染等に対する防御作用が、SP-B と SP-C には表面活性作用（肺胞を膨らませる作用）がある。」として、サーファクタント蛋白の蛋白部分にこだわり、脂質そのものについては全く論じていない。

したがって、西條意見書は、**誤引用**をしているばかりか、サーファクタントとサーファクタント蛋白を区別していないのではないかと疑う。西條意見書では、まったく触れられていないが、界面活性剤、すなわち、サーファクタントとして作用する主な部分は、リン脂質である。

そこで、サーファクタントとサーファクタント脂質、およびサーファクタント蛋白について述べておきたい。

#### (2) サーファクタントは脂質が主—その構成と形

肺サーファクタント中の 90%は脂質であり、残りの 9~10%が蛋白である(文献 1、p27 左列■肺サーファクタントシステム、文献 2 p 58 左列肺サーファク

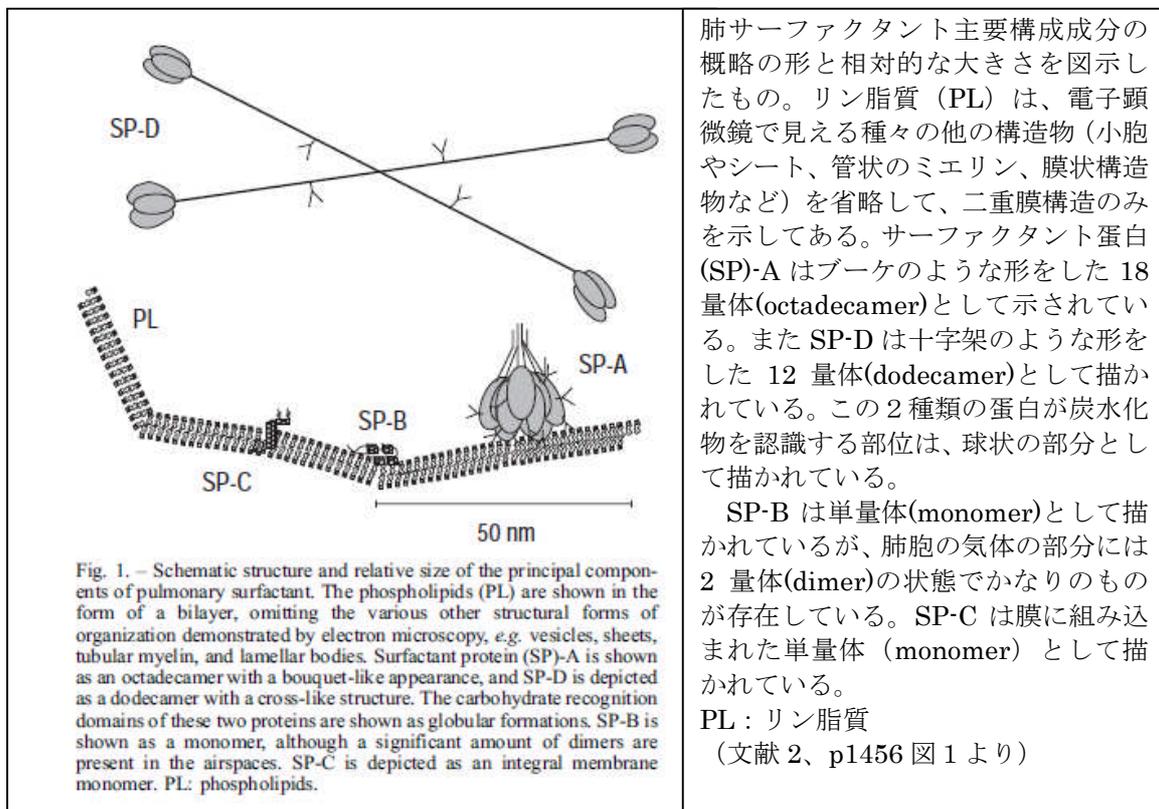
タンクを構成する成分)。この蛋白は、サーファクタントアポ蛋白または、単にサーファクタント蛋白と呼ばれ、いずれにしても SP と略される特異蛋白質である。

肺サーファクタント蛋白については多くの研究がなされてきたが、サーファクタントの 80%以上を占めるサーファクタント脂質についてはほとんど知見がなかった (文献 3、p56、はじめに)。

サーファクタント脂質の大部分 (80~90%) は、ホスファチジルコリン (PC) を主体とするリン脂質であり、中でもジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) が PC の 50~60%を占める (文献 1、p27 左列■肺サーファクタントシステム)。DPPC は、ジパルミチルホスファチジルコリン、またはジパルミチルレシチン (文献 4、p177、A) と呼ばれる。

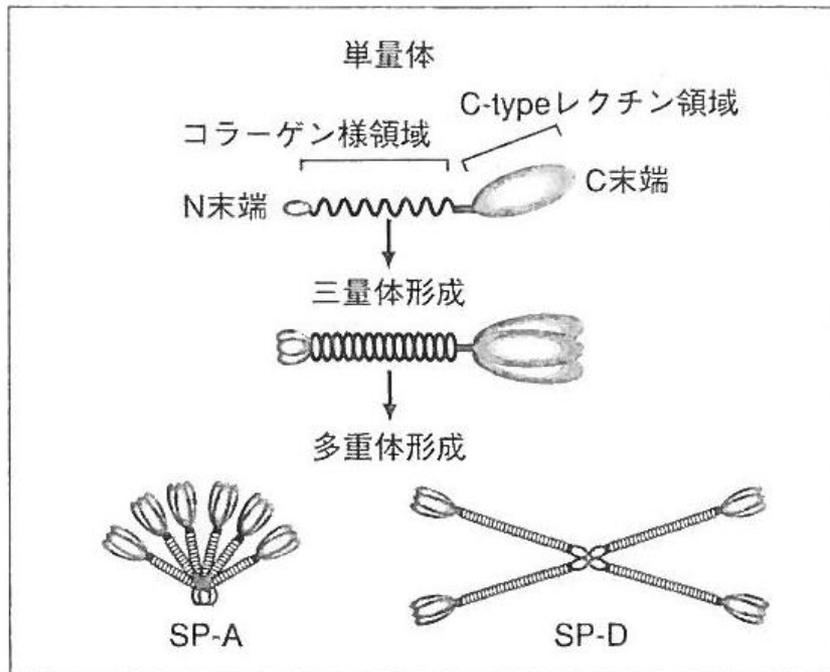
サーファクタント蛋白(SP)は、サーファクタントの機能発現には必要不可欠である (濱注：サーファクタント脂質はサーファクタントの主要成分であり機能発現に必要不可欠であるのは当然)。現在、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D の 4 種類が同定されている (文献 1、p27 左~右列、■肺サーファクタントシステム)。サーファクタント脂質とサーファクタント蛋白 (SP-A、SP-B、SP-C、SP-D) の形は、下記図 1 (文献 5、p1456、Fig1 より) のごとくである。

図 1



SP-A と SP-D の 1 分子、3 量体、12 量体、18 量体の構造を **図 2** に示す（文献 2、p58 図 1 より）。

**図 2**



**図 1 肺コレクチンの分子構造**

SP-A と SP-D は肺コレクチンとよばれる生体防御レクチンである。コレクチンという名称は、1 分子内にコラーゲン様領域とレクチン領域を合わせもつ分子構造に由来する。単量体の分子量は、SP-A が 36 kDa、SP-D が 43 kDa であり、それぞれ三量体を形成し、さらにそれぞれ 18 量体、12 量体を形成する。SP-A、SP-D 多量体の長径はおよそ 25 nm、90 nm である。

(文献 2、p58 図 1 より)

SP-A と SP-D は親水性であり、重く (SP-A が 32kDa、SP-D が 43 kDa)、病原微生物や異物と結合する一方、肺胞細胞や免疫成分、免疫細胞などと結合して、病原体や異物による損傷からの防御に関係している (文献 2 p 58 左～右列 ■肺サーファクタント、文献 5、p1455-1456)。

また、SP-B と SP-C は疎水性であり軽く（SP-B が 8kDa、SP-C は 4kDa）、SP-B は肺胞Ⅱ型細胞とクララ細胞から分泌され、SP-C はもっぱら成熟した肺胞Ⅱ型細胞から分泌され、DPPC（ジパルミチルホスファチジルコリン）とともに、肺胞の気-液界面におけるリン脂質表面膜の形成促進や表面張力低下作用に欠かせず、それを維持させる機能を担っている（文献 2 p 58 左～右列■肺サーファクタント、文献 5、p1455-1456）。

ハーパーの生化学書（文献 4）は、医学生が生化学を勉強するためによく用いている代表的な生化学の教科書であるが、これにも明瞭に記載されている（文献 4、p 177-A の部分）。

ホスファチジルコリンはレシチンとも呼ばれるリン脂質の中でも代表的なものであり、そのなかでも「ジパルミチルレシチン」について強調して記載されている。すなわち、「**ジパルミチルレシチン**は極めて強い表面活性物質であり、表面張力による肺内面の癒着を防ぐサーファクタントの主成分である。この物質が幼児の肺で欠如すると、呼吸窮迫症候群の原因となる。」

#### ホスファチジルコリン（レシチン）は 細胞膜に存在する

ホスファチジルコリンは、コリンを含むホスホアシルグリセロールであり（図 16・11）、細胞膜のリン脂質としては最も量が多い。また、体内のコリンの大部分はホスファチジルコリンとして蓄えられている。コリンは神経伝達で重要であり、また活性メチル基の貯蔵物質として重要である。ジパルミチルレシチンは極めて強い表面活性物質であって、表面張力により肺内面の癒着を防ぐサーファクタントの主成分である。この物質が幼児の肺で欠如すると、呼吸窮迫症候群の原因となる。多くのリン脂質はグリセロールの *sn*-1 位に飽和

「レシチン」とは、上記「ホスファチジルコリン」のことであり、パルミチル（またはパルミトイル）というのは、p174 の表 16-1 の中の⇒部分「パルミチン酸」を意味している。すなわち、炭素が 16 個つながった脂肪酸である。そして、「ジ」というのはそれが 2 個あることを意味する。

この2個がどこに結合しているかという、p178の図16-11(下記図3)の、 $R_1$ に1個、 $R_2$ に1個、このパルミチン酸が結合する。

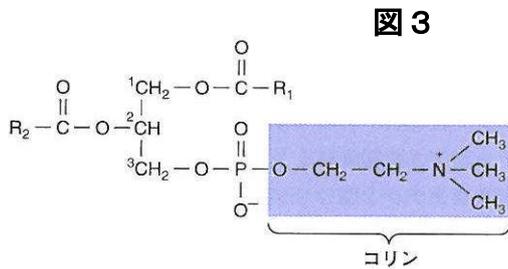
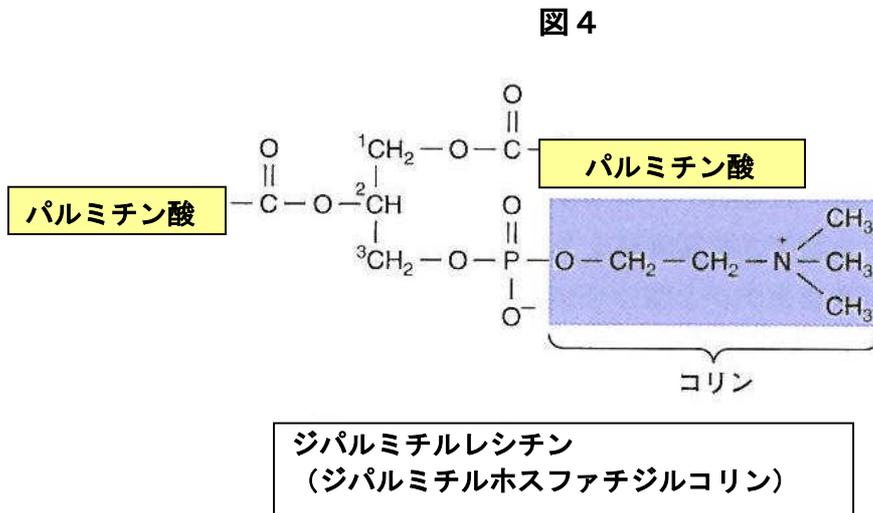


図16・11 3-ホスファチジルコリン。

図4に、パルミチン酸が2個結合した状態のジパルミチルホスファチジルコリンを示す。



(2) リン脂質と結合しなければ蛋白だけではサーファクタントではない

ジパルミチルレシチン (ジパルミチルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン) は、種々のタイプの特異タンパク質 (SP-A、SP-B、SP-C、SP-D) と結合することによって、さまざまな機能を発揮している。

SP-A、SP-B、SP-C、SP-D は、単に蛋白部分を指しているだけであり、それぞれ単独ではサーファクタントとはなりえない。リン脂質 (その大部分がホスファチジルコリン) と結合して初めてサーファクタントとなるのである。

表面張力の低下に、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D など蛋白成分が必須である、と強調されていることが多いが、これは、あくまでサーファクタントの主成分がサーファクタント脂質であることを前提にしたうえでのことである。

ハーパーの生化学教科書では、ジパルミチルレシチン (ジパルミチルホスフ

ァチジルコリン)が「極めて強い表面活性物質であって、表面張力により肺内部の癒着を防ぐサーファクタントの主成分である」と記載し特別サーファクタン蛋白には触れていないことが、脂質部分の重要性を物語っている。

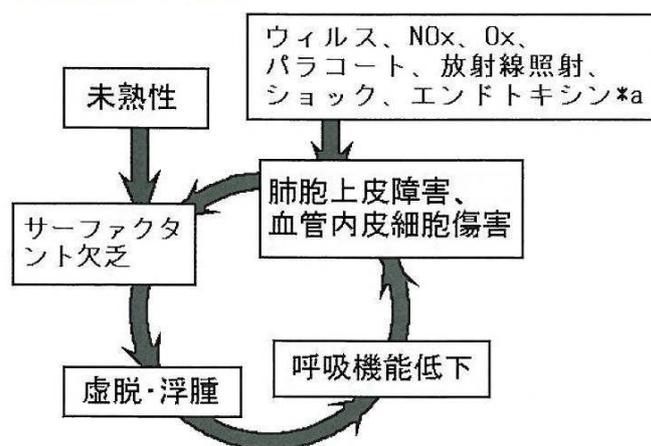
文献6 (p 366、A)に記載されている以下のことから、リン脂質と特異蛋白という両者が重要であることがわかる。

出生後の肺呼吸に必要な、リン脂質と特異蛋白質(サーファクタントアポ蛋白:SP)の複合体である肺サーファクタントを産生・貯蔵するII型肺胞上皮細胞はヒトでは胎生24週ごろから出現する。羊水中のそのリン脂質成分が認められるのは28週頃で、その量は33週ころより急激に増加する。SPは26週以降その存在が確認され、週数とともに増加する。

### 【3】ALI/ARDS(急性肺傷害/急性呼吸窮迫症候群)とサーファクタント

ALI(急性肺傷害)やARDS(急性呼吸窮迫症候群)では、私の意見書(2)の文献5-24(Corrin B et al ed, Pathology of the lung 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone-Elsevier, 2005)のFigure 4-2(図5はその翻訳を一部改変したもの)で示されたように、肺胞上皮細胞の傷害・障害のために、サーファクタントが欠乏し、肺胞虚脱、浮腫、呼吸機能低下による低酸素血症を来し、さらに肺胞II型細胞の機能が低下し、サーファクタントの更なる欠乏を招き悪循環を生じる。

図5 新生児呼吸窮迫症候群と急性呼吸窮迫症候群\*aにおいて生じる病態のサイクル



新生児の症候群では胎児期の肺が未熟なために消費されたサーファクタントを補充することができないことから病態が始まるが、急性の症候群では、種々の原因に起因して肺胞上皮が傷害されることでこのサイクルが始まる(Corrin Bら<sup>10)</sup>, "Pathology of the Lung"2005より引用)

\*a: エンドトキシンは筆者が追加

\*b: 急性呼吸窮迫症候群は以前、「成人呼吸窮迫症候群」と呼ばれていた

このように、欠乏することによって肺胞の虚脱を生じさせるサーファクタントは、SP-B と SP-C、特に SP-C を有する疎水性のサーファクタントである。

したがって、このことだけから考えても、ALI や ARDS で欠乏してくるサーファクタントが SP-C を有するサーファクタントであることが分かる。

まして、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤により、成熟した健常な II 型肺胞細胞の補充が不十分となり、既存の肺胞 II 型細胞自体の機能も低下したなら、SP-C を有するサーファクタントが欠乏するのは当然である。

実際、ALI/ARDS で生じる肺サーファクタント異常として、表面活性成分（すなわち肺サーファクタント）の欠如や、リン脂質・脂肪酸・SP 構成の変化、がまずあげられている（文献 1、p27 右列■ALI/ARDS 病態下における肺サーファクタントシステムの異常）。そして、ARDS 患者の BALF（肺胞洗浄液）の解析から、①リン脂質含量の低下、②ホスファチジルグリセロール（濱注：これはホスファチジルコリンの誤りではないかと思われる）の減少、③パルミチン酸含量の低下など、のために DPPC（ジパルミチルホスファチジルコリン）は著明に減少していることが判明している（文献 1、p27 右列、1. 表面活性成分の欠如、リン脂質・脂肪酸・SP 構成の変化）。

次項で述べるように、その後、ゲフィチニブの使用によって、ホスファチジルコリンの成分であるコリンの取り込みが低下することも証明されている（文献 7）。

#### 【4】コリンの取り込みと EGFR チロシンキナーゼ阻害

最近発表された Ishiguro らによる論文（文献 7）の中に、ゲフィチニブが肺サーファクタントの主要成分であるホスファチジルコリンのうち「コリン」成分の取り込みを阻害することが判明した。

具体的には、「コリン」のトランスポーター（輸送体）を阻害することによってサーファクタントの産生を阻害するとされている（文献 7）。

Ishiguro らの報告のサマリーを翻訳して示す。

---

**目的：**われわれは、抗癌剤であるゲフィチニブが、肺胞 II 型細胞におけるホスファチジルコリン（PC）の生合成とコリンの取り込みを阻害するかどうかについて検討した。

**材料および方法：**コリンの取り込みと、PC の生合成は *in vitro* で実施した。モデルとして用いたのは、ヒト肺胞上皮由来の培養細胞系「A549」とラットの肺胞 II 型（AT-II）細胞である。

**結果：**ゲフィチニブは A549 でも、ラットの AT-II 細胞でも、PC への<sup>[3H]</sup>コリンの取り込みを減少させた。PC への<sup>[3H]</sup>コリンの取り込みの程度は、(ゲフィチニブの)濃度依存性であった。その Km 値は、それぞれ、15.0 μM (A549 で)、および、10~100 μM であった。A549 とラット AT-II 細胞の PC への<sup>[3H]</sup>コリンの取り込みは、弱い Na<sup>+</sup>依存性であり、ヘミコリニウム-3 で阻害された。RT-PCR により、両細胞内に、コリン・トランスポーター様蛋白 (CTL) 1 および有機カチオントランスポーター (OCT) 3 の mRNA が検出された。A549 とラット AT-II 細胞によるコリンの取り込みは、ゲフィチニブにより強力に阻害され、その IC<sub>50</sub> はそれぞれ 6.77 μM と 10.5 μM であった。

**結論：**われわれの結果は、A549 とラット AT-II 細胞によるコリンの取り込み(主に CTL1 を介している)を阻害することによりゲフィチニブは PC の生合成を阻害すること、その結果、肺サーファクタントの異常を生じること示している。これが、ゲフィチニブによる間質性肺疾患の発症機序のひとつであることを示している。

---

文献 1 にも記載されているように、ALI/ARDS では、表面張力低下の主成分であるジパルミチルホスファチジルコリン (DPPC) の含有量が低下する。このことにも、II 型肺胞細胞の機能低下により、コリン成分が減少することが関係していることは容易に推察できる。

さらに、後述するように、EGF が 2 飽和脂肪酸型 PC (DSPC : DPPC がその代表物質)を増加させ、その主成分であるパルミチン酸成分を増加させることも 1989 年には報告されている (文献 8、Higuchi 論文)。

こうしたことから、ゲフィチニブを用いると、サーファクタント蛋白の種類にかかわらず、肺胞虚脱防止の主成分であるサーファクタント (SP-C を含むサーファクタント) が減少することは確実である。

したがって、このために、肺胞 II 型細胞の余力の少ない (老化した II 型細胞の割合が多い) 場合には、わずかのゲフィチニブ使用でもサーファクタントが極端に減少し (サーファクタントの半減期は 5 時間程度と言われているので産生されなくなると極めて短時間で極端に減少する)、肺胞虚脱が生じうると考えるのは自然である。

## 【5】Inoue 論文では、濱の意見を否定する根拠にはなりえない

間質性肺炎の発症機序に関して、Inoue 論文と同様の結果を示す論文は未だ発表されていないかも知れないが、Inoue 論文の不完全な部分を補う極めて重要な論文 (上記 Ishiguro 論文 : 文献 7) が、Inoue 論文 (2008 年 4 月電子版出版) より前の 2007 年 7 月 12 日に電子出版されていた (Inoue 氏が論文を投稿した

のが 2007 年 12 月であるから、その 5 か月まえにすでに Online で出版されていた)。したがって、Inoue ら (西條医師を含む) は、SP-A だけでなく、SP-B や C も阻害することを実証したこの論文も引用して考察すべきであった。

Ishiguro 論文では、ゲフィチニブは、サーファクタント脂質を減少させるため、サーファクタント蛋白の種類を問うことなく肺のサーファクタントが減少するため、サーファクタント機能が低下して、極端な場合には、短時間に肺胞虚脱が生じる機序となる。

したがって、ゲフィチニブによる間質性肺炎だけでなく、肺胞虚脱、肺虚脱の発症機序についても、その一部はすでに解明されている、といえる。

### 【6】EGFR 欠損による SP-C 欠乏は Miettinen 論文ですすでに判明

つぎに、EGFR の欠損が SP-A だけでなく SP-C の産生を阻害することは、濱意見書 (1) でもすでに引用してきた Miettinen 論文 (文献 9 : 甲 E3 号証) からも十分に予測できた点を指摘しておく。

Consistent with their breathing difficulties, the lungs of many small EGF-R<sup>-/-</sup> mice were dramatically different from controls (Fig. 4a, b). These were condensed, with collapsed alveoli close to the pleural surface, or had dilated terminal bronchi closer to the pleura (Fig. 4c-e). Only a few cells in the collapsed alveoli stained for surfactant SP-C or SP-A (data not shown). In contrast to the thin alveolar epithelium of control mice, the alveolar septae of EGF-R<sup>-/-</sup> mice were thicker and more cellular (Fig. 4f, g). The breathing problems of many EGF-R<sup>-/-</sup> pups could be correlated with the severity and extent of collapsed alveoli.

下線部分の訳 :

虚脱した肺胞内には、SP-C や SP-A が染色された細胞はわずかしかなかった (データは示していない)。

私は、このことから、EGFR チロジinkinナーゼ阻害剤であるゲフィチニブを使用すれば、SP-C の産生も減少することが当然予測すべきと考えてきた。これも、肺胞虚脱の発症機序の一つといえよう。

### 【7】EGF の注射で PC が増加、パルミチン酸成分増加が 1989 年に判明

さらに遡って、ヒトの EGF をウサギの胎児に注射すると、総 PC 量、そのうちの、2 飽和脂肪酸型 PC (DSPC:ジパルミチルホスファチジルコリンがその典

型例)、さらには、PC 分子中のパルミチン酸成分の上昇が認められたとしている (文献 8)。

以下に、Higuchi らの報告のサマリーを翻訳して示す。

---

ヒト上皮成長因子 (hEGF) のウサギ胎児肺の成熟に対する影響を調べた。妊娠 25 日目に、 $0.1 \mu\text{g}$  の hEGF を含有する生理食塩液を、子宮筋壁を通して片側の子宮の胎児に筋注し (hEGF 治療群)、もう 1 方の子宮の胎児には同量の生理食塩液を同様に筋注した (生理食塩液対照群)。また、両側の子宮に生理食塩液を投与した偽治療群も設けた。妊娠 27 日目に、帝王切開で両側の胎児を分娩させた。3 群で胎児の体重、胎児の肺の湿重量に差はなかった。総ホスファチジルコリン (PC) および二飽和ホスファチジルコリン (DSPC) の濃度 (肺乾燥重量 g あたり) は、hEGF 治療群、生理食塩液注射群、偽処置群の順に高かった。PC の濃度は 3 群で有意の差はなかったが、偽処置群に比較して、hEGF 治療群も生理食塩液群も DSPC の濃度は有意に高かった ( $p < 0.05$ )。興味深いことに、DSPC 濃度とパルミチン酸の構成は、hEGF 治療群と生理食塩液治療群とで有意の差がなかった。いわゆる隣接効果、すなわち、一側の子宮内の胎児に注射した影響が、胎盤を介して他側の胎児にも及んだものと考えられる。これらの結果は、hEGF は肺サーファクタントの産生を促進するが、胎児肺細胞の成長を阻害することはない、ということを示唆している。

---

したがって、EGFR の阻害は、コリンの取り込み阻害だけでなく、PC 中パルミチン酸成分の減少を介して、肺胞虚脱の防止の役割をしているサーファクタントの減少につながるという機序についてもその可能性を強く示唆している。

以上【2】から【7】までで見てきたように、サーファクタント産生の種々の段階のすべてに、EGF と EGFR が関係しているといえよう。

EGFR が肺胞 II 型細胞への成熟、自己増殖、I 型細胞への分化、サーファクタント産生や水ポンプ作用など、II 型肺胞細胞のさまざまな機能に関係していることを考慮すれば、当然のことといえる。

## 【8】西條意見書のその他の問題点

### (1) in vitro で用いたのはヒト肺腺癌培養細胞—正常細胞とは異なる

Inoue 論文で、SP-B と SP-C を含めてサーファクタント蛋白を調べたのはヒト肺の腺癌培養細胞である。正常の肺胞 II 型細胞と全く同じ機能とは言えない可能性が高い。動物の正常の肺胞 II 型細胞の方が、ヒトの正常肺胞 II 型細胞に近いであろう。また、SP-C を測定した研究は極めて少ないことから、測定が

困難、あるいは定量的な測定が困難であるのかもしれない。

## (2) Inoue 論文でゲフィチニブが SP-B、SP-C を減少しないとは言えない

Inoue 論文では、SP-B、SP-C は reverse PCR 法で調べただけであり、組織化学的手法では調べていない、また、in vivo では、SP-B、SP-C とも調べてもいない。

したがって、Miettinen 論文 (文献 9) には反論できず、ヒトの EGF が PC とくに、パルミチン酸成分の増加させる(文献 8)との点にも反論できず、ゲフィチニブが SP-B、SP-C、さらに SP-B、SP-C を含むサーファクタントを減少しないとは決して言えない。

## (3) 肺胞 II 型細胞数減少／機能低下についても的を射ていない

西條意見書では、濱意見書(3)では「II 型肺胞細胞が減少する」としている、この点だけ取り出して議論している。

しかし、意見書(3)p96 の図では、II 型肺胞細胞自己増殖減退→成熟 II 型肺胞細胞減少／機能減退、と明瞭に記載している。どうして、これを「II 型肺胞細胞が減少する」だけ取り出して議論するのであろうか。

しかもその反論に用いた根拠は、「H441 細胞がゲフィチニブで減少しなかった」ことと、in vivo での HE 染色で減少していなかったとの「印象」だけである。

ゲフィチニブを用いた後で肺胞虚脱が生じた場合、肺胞 II 型細胞は減少していても一見増加したように見える、という点については、濱意見書(3)の p84～p89 に詳述したので、繰り返さない。

ただ、一言触れておくと、II 型肺胞細胞が I 型肺胞細胞に変化するとともに自己増殖して肺胞細胞の前駆細胞として働き、水やイオン、サーファクタントの産生など、多くの機能を発揮するとともに、II 型肺胞細胞の前駆細胞からの II 型肺胞細胞へと成熟すること、これらが EGFR を介して行なわれているという点である。そのため EGFR チロジinkinase が阻害されれば、これらの機能が阻害されるとともに、成熟 II 型肺胞細胞の数が減少することは理論的には当然予想できることである点を指摘することと定める。

西條医師は、濱意見書(3)の p84～p89 を読んでいないのであろうか。

## (4) H441 細胞で生じた現象では、濱意見書(3)を誤りなどと指摘できない

西條意見書では、濱意見書(3)の記載が誤りであるというが、これは筋違いもはなはだしい。「SP-B、SP-C、SP-D の発現量への影響は見られなかった」、また、肺腺癌培養細胞 (H441) が SP-A 産生能では正常細胞と似ている、といっても、全ての点で正常細胞と同じという保証はどこにもない。癌細胞であるた

め、自己増殖性があり、しかも培養細胞であるため、in vivo とも異なる。

ウサギやラット、マウスの胎児、新生児の肺胞 II 型細胞の方がよほどヒト正常細胞に近いであろう。

また、肺癌細胞が EGFR 阻害で増殖を減少させないなら、肺癌に本当に効くとも言えない。実際、癌細胞の EGFR 発現程度と増殖抑制には必ずしも相関が明瞭でなかったともされている。

#### (5) ヒト用量への換算方法が間違っている－体表面積換算を理解していない

西條意見書では、マウスでの 200mg/kg を体重換算ではヒト用量に比べて大量であると記載し、わざわざ、12000mg/日に相当するとしている。

しかし、動物の用量をヒト用量に換算するためには、平均血中濃度あるいは AUC (曲線下面積) が適切であり、それが利用できない場合は、体表面積換算が適切であることは、毎回のよう意見書で触れてきた。濱意見書(3)でも詳細に述べた (p27)。

体表面積換算が不適切である、という点を (ほとんどの薬剤に適用できるため、ありえないが)、理由を示して論じなければ、私への反論にはならない。

マウスでの 200mg/kg は、体表面積換算ヒト用量で 22mg/kg に相当する。50kg の体重のヒトの用量 (5mg/kg) のたかだか 4 倍強に過ぎない。しかも肺が老化していない若いマウスを使っているので、ヒト用量より少し多い量がヒトの高齢者での用量に該当するといえる。したがって、200mg/kg はヒト用量に極めて近い用量である。むしろ 25mg/kg でも生じたということは、驚くべきものである。

#### (6) 石井論文などの問題について

西條意見書では、Inoue 論文の著者らが石井論文を評価していないのではない、と記載しているが、石井論文の問題点、Hardie らの実験の問題点については、すでに指摘したことばかりであり、何ら新しい論点で反論した内容ではないので、あらためて記さない (濱意見書(3)の p92～p93 を参照のこと)。

### 【9】総合的に見て

総合的にみて、ゲフィチニブの EGFR チロジンキナーゼ阻害作用により、肺胞 II 型細胞の機能が低下すると、コリントランスポーターを阻害して肺胞 II 型細胞へのコリンの取り込みを阻害し、またホスファチジルコリン、特にパルミチン酸成分の取り込みをも阻害する可能性がある。そのため、SP-C (おそらく SP-B も) の合成が阻害される可能性が高く、そのために肺胞の虚脱防止作用を有するサーファクタントの減少により肺胞虚脱が生じ、SP-A や SP-D の阻害ともあいまって、異物や病原体に対する防御能の減退を招き、間質性肺炎や、ウ

ウイルスあるいは細菌性肺炎が増悪しうると考えられる。

これらの点は、肺胞Ⅱ型細胞の機能として2000年以前にほとんど判明していたことであり、その後その考えを裏づける事実が積み重なっているだけで、その考えを否定する適切な（リーズナブルな）実験はない。

以上、今回提出された、西條意見書は、これまでの濱意見書(1)～(3)に対して、何ら有効な反論になっていないと結論付けられる。

### 【10】意見書（3）の変更

意見書（3）、【5】個々の症例についての検討、（3）第Ⅱ相試験、c)追加検討例（有害事象死ともされていないが死亡と十分因果関係がありうる例）の16-⑥の症例に関する p58～62 の

4)間質性肺炎の改善・回復について（工藤意見書 p9～12）

その(1)「30分間人工呼吸器が外された」について（p9～10）

5)間質性肺炎の改善・回復について（工藤意見書 p9～12）

その(2) A-aDO<sub>2</sub> の有用性について（工藤意見書 p10～12）

に一部不正確な表現があった。そこで、以下のように変更する。

4)間質性肺炎の改善・回復について（工藤意見書 p9～12）

その(1)「30分間人工呼吸器が外された」について（p9～10）

ア(ウ)工藤意見書では、11日に30分間人工呼吸器が外されたということで、間質性肺炎が改善したからに他ならない、としている。しかし、これは不適切である。

#### ①「人工呼吸器を外すことができた」のではない

そもそも、11日に「30分間人工呼吸器が外された」としているが、これは本来の意味で「人工呼吸器を外すことができた」には該当しない。

なぜならば、人工呼吸器は「やむを得ず外した」のであって、「不要になったから外したのではない」からである。人工呼吸については、「検査およびその移動時、約30分間の人工呼吸器離脱症状が可能であった」と記載されているのみである。つまり、人工呼吸器をつけた状態では、検査やそのための移動は不可能であるから、やむを得ず外したのであって、不要になったから外したのではない。

このような時に一般的に行なわれることは、酸素ボンベからアンビューバッグの吸入口に酸素をつなぎ、高濃度の酸素が入るようにしてアンビューバッグを用いて用手法で人工呼吸をしながら、廊下を移動し、CT 検査なら、医師が放射線防護着をつけてアンビューバッグを用いて用手法で人工呼吸をしながら、検査する。そして、検査が終了すればやはり、アンビューバッグを用いて用手法で人工呼吸をしながら、廊下を移動して速やかに病室に帰り、再び人工呼吸器をつける。おそらく、帰室直後にも、血液ガスの状態は測定していると思われるが、そのときのデータは記載されていない。

### ②mechanical ventilation (人工換気装置)継続は開示カードにも記載

開示カードで、mechanical ventilation (人工換気装置)は 18 日目 (12 月 23 日) に開始され“ongoing”であり、死亡まで継続された、という扱いとなっているのはこのように、本来の意味で人工呼吸器を外すことが可能であったとは考えられなかったからであろう。

### ③人工換気装置死亡まで継続は「回復」と矛盾

また、工藤意見書では「改善した」としている点も大いに疑問である（後述する）が、私が問題にしているのは、「改善したかどうか」ではなく、開示カードが、12 月 22 日に始まった間質性肺炎をグレード 3 とし、1 月 11 日に、これを「recovered 回復した」としていることである。

「mechanical ventilation (人工換気装置)が 18 日目 (12 月 23 日) に開始され死亡まで継続された」ということと、「recovered 回復した」ということは完全に矛盾する。

### ④1 月 12 のデータは改善の証拠にはならない

1 月 12 日の血液ガス所見で、FiO<sub>2</sub> を 0.3 にして PaO<sub>2</sub> が 81.3mmHg だけを見れば、一見改善したように見える。しかし PaCO<sub>2</sub> は 57 と著明に増加している。12 月 24 日の 42.7 から、12 月 28 日に 36.4 に低下して以降は、1 月 4 日 43.4、1 月 9 日 45.5 と上昇し、1 月 12 日には、ついには 57 と上昇した。

この状態は、それまでは酸素化不全が主病態の I 型呼吸不全の重篤な状態であったが、1 月 9 日には、さらに肺泡低換気による II 型呼吸不全が加わった状態となり、1 月 12 日にはさらに顕著に悪化したと考えるべきである。

呼吸不全とは、室内気吸入時の動脈血酸素 (O<sub>2</sub>) 分圧が 60Torr(mmHg)以下となる呼吸障害、またはそれに相当する呼吸障害を呈する異常状態をいう (文献 5-28、p24 診断基準)。

動脈血炭酸ガス分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) が 45Torr を超えるか否かによって、I 型と II 型に分けられる。

I 型呼吸不全とは  $\text{PaCO}_2$  が 45Torr 以下の場合で、酸素化不全が主病態である (文献 5-28、下から 3 行目)。

II 型呼吸不全とは  $\text{PaCO}_2$  が 45Torr を超える場合である (文献 5-28、p24 診断基準)。

そして、II 型から I 型への進展はほとんど認められず、主に I 型が II 型に移行するといわれる。これはまず、低酸素血症が存在して、これに炭酸ガスへの感受性の低下、気道抵抗の増加、呼吸筋の疲労など多面的な因子の蓄積により肺胞低換気が加わるためとされている (文献 5-28、p25 上から 7 行目)。

したがって、 $\text{FiO}_2$  を 0.8 から一気に 0.3 に低下させても  $\text{PaO}_2$  が悪化していないように見え、その限りでは一見改善したように見えるが、 $\text{PaCO}_2$  が上昇したことは、確実な悪化を示している。しかも、12 月 28 日から 1 月 9 日までの 12 日間は、悪化は確実であったが、しかし緩やかに進んでいた (1 日あたり 0.76、1 月 4 日から 9 日まででは、1 日あたり 0.42 増加していた) のに比べて、1 月 9 日から 12 日にかけては 45.5 から 57 と、3 日で 10Torr 以上、1 日あたり 3.83 と、それまでの 10 倍近いスピードで悪化した。

このように、 $\text{FiO}_2$  を 0.8 から 0.3 というように、ふつうではありえないような急激な  $\text{FiO}_2$  の低下をさせているが、それまでの悪化スピードに比べて  $\text{PaCO}_2$  が 57mmHg と顕著な悪化を示している。

そして、(1) 11 日に「30 分間人工呼吸器が外された」前後の血液ガスのデータがない。(2) 1 月 12 日以降も、呼吸器の設定条件を変更する前のデータが何も無い。

通常、 $\text{FiO}_2$  を低下させれば、その状態が安定するまでに 20 分程度はかかるものである。しかしながら、 $\text{FiO}_2$  を 0.3 にして短時間で測定すれば、 $\text{PaCO}_2$  が 57mmHg だが、 $\text{FiO}_2$  を 0.3 にしても  $\text{PaO}_2$  が 81.3mmHg というような値になることはありうる。

これだけ重症であった人が、検査のためとはいえ呼吸器を 30 分だけ外せたといつて、「回復」としたり、一方、人工呼吸器や昇圧剤は死亡まで継続し、 $\text{PaCO}_2$  が 57mmHg に上昇していながら、一気に  $\text{FiO}_2$  を 0.8 から 0.3 にする、しかも、 $\text{PaCO}_2$  が 57mmHg は顕著に悪化しているのに、0.3 という低い  $\text{FiO}_2$  で  $\text{PaO}_2$  が 81.3mmHg となっていること、しかも、人工呼吸器を外した前後や、12 日に条件を変更する前の血液ガスのデータがなく、条件変更後と思われるデータは、変更何分後のデータかも不明である。

15日にはIMV（間欠的強制換気）の条件を5から10に増やし、19日にFiO<sub>2</sub>を0.3から0.4に増やし、IMVの条件を16x0.4に変更したが、それぞれ変更する前の血液ガスのデータがなく、条件変更後と思われるデータは、変更何分後のデータかも不明である。これらの状況は、きわめて不自然である。

したがって、11日に検査のために人工呼吸器を外した前後および、12日の提示データ前後、および、その後人工換気装置の条件を変更する前の血液ガスデータ、条件変更後の血液ガス採取時間が示されない限り、「改善した」ということ自体信頼できない。そればかりか、むしろ11日に検査のために30分間呼吸器を外したために、一気に悪化したのではないかと強く疑う。

#### ⑤福岡ら意見書の論理でも回復ではありえない

開示カードでは、間質性肺炎をCTCグレード3で回復したとするだけでなく、剖検では「間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」と、あたかも完全に回復したかのような記載となっていることに関しても指摘したが、その点に関する反論はない。

なお、福岡ら意見書（p10）では、「有害事象のグレードが3から2や1に低下しても、正常な状態に戻っていない以上「回復」とは記載されないのは当然」と述べている。

この考えからいうと、本例で30分間人工呼吸器を検査のためにやむを得ず外したことが、「回復」にはあたらないのは当然である。

#### ⑥実態は回復ではありえず、「改善」ですらないだろう

しかし、実態は、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を実施したが、翌日にはショック状態となり挿管し、FiO<sub>2</sub>を0.8として、かろうじて酸素濃度を保つことができた。

急性呼吸不全で、mechanical ventilation（人工換気装置）による人工換気がなされる場合、ごく初期にはFiO<sub>2</sub>を1～0.8としてとりあえず酸素濃度を保つとしても、FiO<sub>2</sub>が0.6超が72時間以上持続すると、高濃度すぎる酸素による毒性（oxygen toxicity）の心配があるため、通常はFiO<sub>2</sub>をできるだけ早期に0.6未満にするようにする（文献5-29:p1577、左列1行目～：ただし「0.6以下」とある部分の原文は“below 0.6”であるため「0.6未満」が正しい）。

ところが、本例では、FiO<sub>2</sub>0.8が、少なくとも17日間（12月23日～1月9日）続いた。通常は0.6未満で、paO<sub>2</sub>が60を超えるように調節するとされているので、もう少しFiO<sub>2</sub>は下げられた可能性はあるが、それでも極めて重症な状態が持続したことは否定のしようがない。

この状態は重篤なグレード4のなかでも最重症状態であり、少しでも処置の

手を緩めたら生命にかかわる状態であった、と意見書（2）に記載したのは、この点を考慮したからである。

回復するどころか、途中で気管切開をし、PaCO<sub>2</sub>が1月9日にはI型呼吸不全から、肺泡換気不全が加わりII型となり悪化の経過をたどりつつあるなかで、検査のためとはいえ、危険な状態で人工呼吸器を一時外し、その後PaCO<sub>2</sub>が一気に上昇して57mmHgとなり、死亡まで人工呼吸器につながれたままであり（途中の30分間外されたのは回復したからではない）、昇圧剤ドパミンも19日目（12月24日）から開始され死亡まで継続使用された。

つまり、12月24日から死亡まで、人工換気装置とドパミンの使用を中止すれば、まもなく死亡する危険が極めて高い状態で経過し、その効果もついになくなり、死亡に至ったといえる。「ゾットする」という表現を使用したのもこのためである。

#### 5)間質性肺炎の改善・回復について（工藤意見書 p9~12）

##### その(2) A-aDO<sub>2</sub>の有用性について（工藤意見書 p10~12）

ア（エ）では A-aDO<sub>2</sub>の計算は私も確認した。工藤意見書に記載された A-aDO<sub>2</sub>の計算結果は、一般的な条件のもとでの計算であり、その限りでは、A-aDO<sub>2</sub>の数値そのものの計算は大きくは間違っていない。

しかしながら、一般的な条件のもとでの計算式とは、

$$A-aDO_2 = (\text{大気圧 } 760-47) \times FiO_2 - PaCO_2 / \text{呼吸商 } 0.8 - PaO_2$$

である（文献 5-30、p1762 下から2行目より）

ここで「149」は、室内空気を吸入した時の（大気圧 760-47）×FiO<sub>2</sub>であり、（760-47）×0.209）を計算した数である。

これは、大気圧が 760mmHg、呼吸商（産生された CO<sub>2</sub>と消費 O<sub>2</sub>との商）が 0.8（通常の食事の際の標準値）を想定した場合の計算式である。

この式では1月4日の A-aDO<sub>2</sub>は 433.55mmHg であった。

しかし、A-aDO<sub>2</sub>は、その計算が複雑であり、加えて、気圧や食事など種々の要因で変動がありうる。たとえば、気圧は、735mmHg（980ヘクトパスカル）の低気圧や780mmHgの高気圧（1040ヘクトパスカル）は日常的にもありうる。

この程度の低気圧で呼吸商が 0.8 の場合は 413.7 mmHg と低く、780 mmHg 程度の高気圧で呼吸商が 0.9（脂肪を用いない高カロリー輸液ではこの程度に

はなりうるであろう) では、455.8 mmHg となる。

このように、気圧と食事(栄養)の影響を受け、計算が極めて複雑であることから急性呼吸不全の重症度の判定にはあまり実用的とはいえない。

急性肺傷害や急性呼吸窮迫症候群の診断に必要な呼吸不全の重症度の判定には、もっぱら、 $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2$  が用いられている(文献5-29、p1570、表265-1)。

すなわち、他の項目を満たす場合、

$\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2$  が 300mmHg 以下で、急性肺傷害 (acute lung injury) と診断し、

そのうち、

$\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2$  が 200mmHg 以下の例を、急性呼吸窮迫症候群と診断する。

したがって、本例は、12月23日に人工呼吸器が装着されてからずっと、急性肺傷害 (acute lung injury) の状態が持続し、一度も脱することがなかった。ただし、この点に関しては、多少説明を要する。

1月19日には  $\text{FiO}_2$  を 0.3 から 0.4 に増やし、IMV の条件を 10 から  $16 \times 0.4$  に変更したが、この場合も、換気条件変更前のデータが示されていない。

1月19日の血液ガスのデータで計算する限りは、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (317.3) は急性肺傷害 (acute lung injury) に該当しないが、設定条件をこれほど大幅に変更する前には、この状態よりずっと悪かったはずである。

その理由の一つは、 $\text{A-aDO}_2$  が全く改善せず悪化したからである。1月12日以降  $\text{A-aDO}_2$  は12日61.4、15日61.7、17日78.0、19日105.2、22日126.3、25日146.9と確実に悪化し一度も改善していない。そして、二つ目は、悪化もなく、改善しているのなら、これほど大幅に人工換気量を増加させる必要はなく、増加させたのは、1月17日の急性肺傷害の状態 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=288.0$ ) から悪化したためと考えざるを得ないからである。

そして大幅に人工換気量を増加させた条件でも、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  は、1月22日には250、1月25日には202と下降し、その4日後には死亡した。26日以降、死亡までのデータは示されていない。

このように考察すると、本例は、12月23日に人工呼吸器が装着されてからずっと、急性肺傷害 (acute lung injury) の状態が持続し、一度も脱することがなかった、といえる。

1月12日に不自然なデータの場合のみ、 $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2$  が 200mmHg 以下を満たさなかったが、それでも急性肺傷害の基準を満たし、それ以前は全て急性呼吸窮迫症候群の状態であった。そして、先述したように、1月12日の不自然なデータも場合によっては、本来は  $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2 \leq 200\text{mmHg}$  を満たしていたか

もしれない。

少なくとも、その疑いは強まるばかりである。

## 参考文献

1. 佐田誠、ALI/ARDS とサーファクタント、in 北村論ら編集、別冊医学のあゆみ「呼吸器疾患」2003-2005、医歯薬出版、2003年3月
2. 高橋弘毅、肺サーファクタントと呼吸器疾患、in 北村論ら編集、別冊医学のあゆみ「呼吸器疾患」Ver5、医歯薬出版、2007年4月
3. 清水孝雄ら、肺サーファクタント脂質の合成機構、分子呼吸器病、11(1):56-60、2007
4. 上代淑人、監訳、ハーパー・生化学（原著25版）、2001（4刷2004年）
5. Griese M. [Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art.](#) Eur Respir J. 1999 Jun;13(6):1455-76.
6. 本田良行、福原武彦編集、第9章 応用呼吸生理学、A 胎児・新生児の呼吸、新生理学体系「呼吸の生理学」、医学書院、2000年
7. Ishiguro N, Oyabu M, Sato T, Maeda T, Minami H, Tamai I. [Decreased biosynthesis of lung surfactant constituent phosphatidylcholine due to inhibition of choline transporter by gefitinib in lung alveolar cells.](#) Pharm Res. 2008 Feb;25(2):417-27. Epub 2007 Jul 12.
8. Higuchi M, Hirano H, Maki M. [Effect of human epidermal growth factor on lung surfactant production in fetal rabbit.](#) Tohoku J Exp Med. 1989 Sep;159(1):15-22.
9. [Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J.](#) et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. Nature. 1995 Jul 27;376(6538):337-41（甲E3号証に同じ）