

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

目 次

課題番号

20000989A 990A	41156	テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究	小川雄之亮 ……	1
986A	41203	門脈血行異常症（門脈圧亢進症）に対する適応外使用医薬品（塩酸プロプラノロール）の臨床研究に関する研究	杉町 圭蔵 ……	4
987A	42003	潰瘍性大腸炎およびクローン病緩解維持に対するアザチオプリンの有効性に関する臨床研究	日比 紀文 ……	11
988A	42020	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する研究	宮坂 信之 ……	18
991A	42140	難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究	津谷喜一郎 ……	23
992A	42204	輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究	大友 弘士 ……	34
	42230	脊髄小脳変性症に対する適応外使用医薬品「ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液製剤（ノイロトロピン）」の開発研究	米田 良三 ……	37

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する シクロスポリン療法に関する研究

所 属 東京医科歯科大学第一内科
研究者 宮坂信之

分担研究者

- | | |
|---------------------------|------|
| (1) 東京医科歯科大学呼吸器科 | 吉澤靖之 |
| (2) 東京大学医学部物療内科 | 山本一彦 |
| (3) 北海道大学医学部第二内科 | 小池隆夫 |
| (4) 長崎大学医学部第一内科 | 江口勝美 |
| (5) 順天堂大学医学部膠原病内科 | 橋本博史 |
| (6) 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター | 原まさ子 |
| (7) 埼玉医科大学総合医療センター第二内科 | 竹内勤 |
| (8) 大阪大学健康体育学部健康医学第一部門 | 西本憲弘 |
| (9) 慶応義塾大学医学部内科 | 平形道人 |

要 旨

多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) に合併した間質性肺炎 (IP) に対するシクロスポリン (CyA) 療法について多施設共同研究を行った。その結果、CyA 療法は本病態に対し有用であり、特に DM の急性型 IP においては救命率を向上させた。

1. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) は骨格筋の炎症を主体とする自己免疫疾患である。PM/DM では高頻度に間質性肺炎 (IP) を合併するが、治療抵抗性を示すことも多く、生命予後を左右する重大な合併症である。近年、本病態に対するシクロスポリン (CyA) の有効性を示唆する報告が散見されている。そこで、CyA 療法の有用性の評価と標準的治療指針の作成を目的として、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業および厚生省自己免疫疾患調査研究班により CyA を用いた多施設共同研究が平成 11 年度より開始された。

2. 研究方法

PM/DM に合併した IP に対して CyA の投与を受けた症例および DM に合併した急速進行性の IP で何らかの治療を受けた症例を対象として、全国 32 膠原病専門施設にアンケートを送付し、retrospective study を行った。解析に際し、CyA 療法の効果判定については 14 日間以上 CyA の投与を受けた症例を、また DM の急性型 IP について複数の治療法を比較するにあたっては 14 日間以上治療を受けた症例を対象とした。IP の分類は主治医の判定に基づき、急性の発症あるいは急激に増悪した場合を急性型、慢性に進行したものを慢性型とした。

治療評価項目は、自覚症状 (呼吸困難、咳嗽、喀痰)、身体所見 (聴診音)、画像所見 (胸部 X-P)、動脈血液ガス分析として、respiratory index (PaO₂/FiO₂) の 4 項目を設けた。自覚症状は -10~0 点、理学所見は -3~0 点、画像所見は -4~0 点とスコア化し、治療開始時および 1 ヶ月後に採点を行った。評価基準は各項目ごとに改善、不変、増悪の 3 段階を設け、自覚症状、理学的所見、画像所見については、スコアが上昇した場合を改善、変化がない場合を不変、減少したものを増悪とした。respiratory index は 50 以上の上昇を改善、50 以上の減少を増悪、それ以外を不変とした。さらに、これらの 4 項目から総合評価を行い、4 項目中 3 項目以上が改善したものを著効、2 項目が改善したものを有効、1 項目が改善したものをやや有効、すべての項目で変化がないものを不変、それ以外を増悪とした。また CK、LDH は施設間の正常値を考慮し、(CK/CK 正常値) / (LDH/LDH 正常値) を CK/LDH 指数と定義した。統計学的解析は、カイ二乗検定、Mann-Whitney の U 検定、Spearman の相関係数、ロジスティック回帰分析、Kaplan-Meier 法、Logrank 検定を用い、p 値 0.05 未満をもって有意と判定した。

定義した。統計学的解析は、カイ二乗検定、Mann-Whitney の U 検定、Spearman の相関係数、ロジスティック回帰分析、Kaplan-Meier 法、Logrank 検定を用い、p 値 0.05 未満をもって有意と判定した。

3. 研究結果

Table 1 に示した 25 施設より PM11 例、DM72 例、計 83 例の回答を得た。

1) CyA 療法の患者背景

CyA 療法における患者背景を Table 2 に記す。まず、PM は急性型 (n=2)、慢性型 (n=9) の全例が女性であり、ステロイド剤を内服していた。急性型の 2 例はステロイドパルス療法を、1 例はシクロフォスファミド (CPA) パルス療法を併用していた。CK/LDH 指数は急性型が低い傾向にあった。DM は男性症例が約半数認められた。CK/LDH 指数は急性型で著しく低値であった。また、急性型 (n=22) および慢性型 (n=13) の全例がステロイド剤を内服していたが、その他の併用薬剤は急性型と慢性型で大きく異なっていた。なお、CK/LDH 指数、ステロイドパルス療法の併用について、DM の急性型 IP と慢性型 IP で有意差を認めた (P < 0.0001)。

2) CyA 療法の短期的総合評価と長期予後

CyA 療法の治療 1 ヶ月における総合評価と転帰について病態別に示した (Fig. 1-1~1-3)。総合評価可能な症例は PM9 例、DM25 例であった。まず、PM の急性型 IP (n=2) はともに著効であり、1 例は軽快したが 1 例は IP の再燃により死亡した (Fig.1-1)。PM の慢性型 IP (n=7) は著効 2 例、有効 2 例、やや有効 3 例で有効性が高かったが、転帰では 1 例が死亡し、死因として呼吸器感染症が疑われた (Fig. 1-1)。総合評価において PM は、有効以上は 67%、全例がやや有効以上と、高い有効性を示した。

一方、DM の急性型 IP (n=19) は総合評価において著効 4 例、有効 5 例、やや有効 1 例、不変 2 例、増悪 4 例、1 ヶ月以内の死亡は 3 例に認められ、PM に比べ治療抵抗性を示した。転帰では、やや有効以上 (n=10) では軽快 7 例であり、死亡 3 例中 2 例は感染症であった (Fig. 1-2)。不変例 (n=2) はともに CPA パルス療法に変更し、1 例は軽快となった。増悪例 (n=4) では IP 増悪により 3 例が死亡しており、有効

Table 1: Colaborators

北海道大学	豊橋市民病院
東北大学	名古屋市立大学
筑波大学	金沢医科大学
自治医科大学	京都大学
埼玉医科大学	大阪大学
東京大学	(NTT西日本大阪通信病院)
東京医科歯科大学	天理よろず相談所病院
日本大学	香川医科大学
順天堂大学	愛媛県立中央病院
東京女子医科大学	九州大学
慶應義塾大学	産業医科大学
杏林大学	長崎大学
聖マリアンナ医科大学	鹿児島赤十字病院

Table 2: Features of IP patients with PM/DM

	PM		DM	
	急性型	慢性型	急性型	慢性型
症例数	2	9	22	13
M/F	0/2	0/9	9/13	4/9
年齢	52.0±8.49	50.9 ± 10.0	47.0±11.0	53.5 ± 9.61
CK/LDH指数	3.15 ± 4.09	4.36 ± 5.16	0.655 ± 1.06*	4.72 ± 4.16*
抗Jo-1抗体陽性	1/1	3/9	0/22	3/13
CyA投与量 (mg/kg/日)	4.75 ± 2.71	2.87 ± 0.77	2.86 ± 0.741	2.80 ± 0.471
ステロイド内服量 (PSL換算mg/kg/日)	1.04 ± 0.41	0.84 ± 0.47	0.871± 0.481	0.786 ± 0.349
ステロイドパルス	2	2	17**	0**
CPA内服	0	0	0	0
CPAパルス	1	0	2	0

*, **: p<0.001

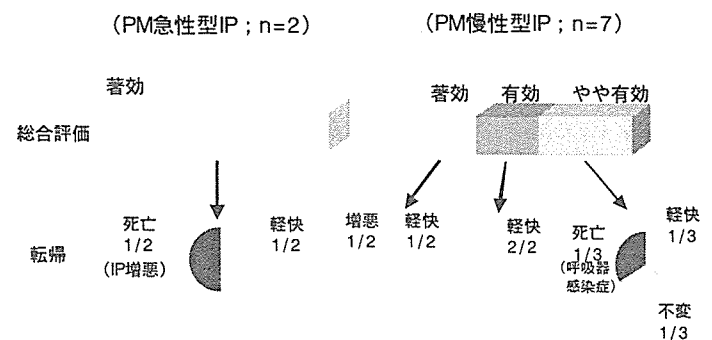


Fig. 1-1: Evaluation and prognosis (PM)

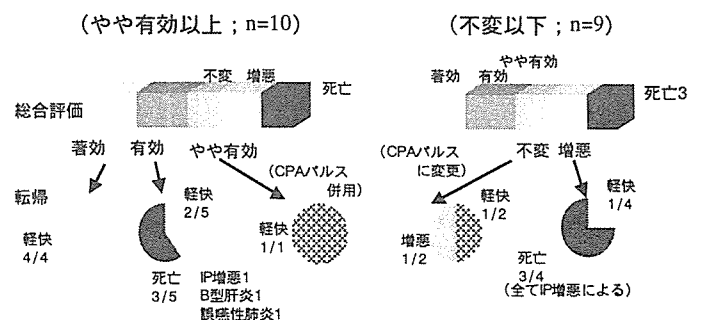


Fig. 1-2: Evaluation and prognosis (Acute IP with DM; n=19)

と判定された後に死亡した症例とは死因が大きく異なっていた (Fig. 1-2)。DM の慢性型 IP (n=6) では著効 3 例、やや有効 3 例であったが、転帰ではともに死亡が各 1 例みられ、死因は各々 IP 増悪と感染の合併、悪性リンパ腫であった (Fig. 1-3)。評価対象症例の平均観察期間は軽快 27.0 ヶ月、不変 11.1 ヶ月、増悪 45.4 ヶ月、死亡 3.04 ヶ月であった。

なお、CyA 療法での治療 1 ヶ月後における総合評価と転帰は弱い相関を示した ($\rho = 0.5$ 、 $p = 0.01$)。

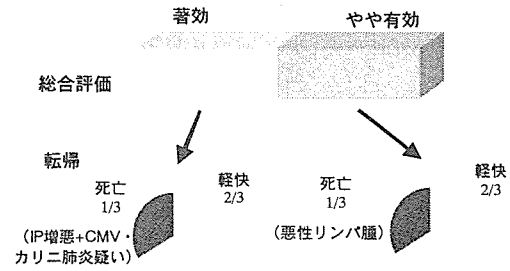


Fig. 1-3: Evaluation and prognosis (Chronic IP with DM; n=6)

3) CyA 療法の治療効果予測因子の検討

CyA 療法を受けた DM の急性型 IP において、総合評価でやや有効以上あるいは転帰で軽快であった有効群と、不変以下および死亡例であった無効群の 2 群に分け、治療前における各検査所見 (CK/LDH 指数、respiratory index、血清 KL-6、%VC) について比較検討した。しかしいずれのパラメーターも有効・無効群の間で差は認められず、ロジスティック解析にても有意な所見は得られなかった。

また、DM 急性型 IP の気管支肺胞洗浄施行例 (n=13) において、細胞数、白血球分画、CD4/8 比の各項目につき同様に解析を行ったが、有意差は認められなかった。

Table 3: Pathological findings and prognosis

in CyA-treated patients				
組織型 (採取法)	IP 発症様式	治療法	転帰	死因
DAD (VATS)	急性型	CyA	軽快	
DAD (VATS)	急性型	CyA	死亡	IP 増悪
DAD (剖検)	急性型	ス→CyA	死亡	IP 増悪
DAD (剖検)	急性型	ス→CyA	死亡	IP 増悪
BOOP (TBLB)	慢性型	CPA 内服→CyA	死亡	IP 増悪 (+感染?)
BOOP (TBLB)	慢性型	CyA	軽快	
NSIP (TBLB)	急性型	ス→CyA	死亡	IP 増悪 (+感染?)
NSIP (VATS)	慢性型	CyA→CPA 内服	軽快	
NSIP (VATS)	慢性型	CyA	死亡	悪性リンパ腫
NSIP ?	?	ス+CPA 内・パ→CyA	軽快	
UIP (TBLB)	急性型	CyA+CPA パルス	死亡	IP 増悪
UIP (TBLB)	慢性型	CyA	軽快	
UIP (TBLB)	慢性型	CyA	軽快	

Table 4: Adverse effects in CyA therapy

感染症	14 (件)	皮疹	1 (件)
肝機能障害	6	多毛	1
高脂血症	4	歯肉肥厚	1
糖尿病	2	浮腫	1
悪性リンパ腫	2	鼻出血	1
高血圧	1	血小板減少	1
腎機能障害	1	気胸	1
電解質異常	1		

4) 病理組織型と予後の検討

剖検も含めた病理組織学的検討が行われた症例について CyA 投与群 (n=13、すべて DM 症例)、非投与群 (n=9、すべて DM 症例) に分け解析した。CyA 投与群では、diffuse alveolar damage (DAD) パターン、bronchiolitis obliterans organizing-pneumonia (BOOP) パターン、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) パターン、usual interstitial pneumonia (UIP) パターンが認められた (Table 3)。DAD (n=4) はすべて臨床的に急性型であり、また CyA を初期に投与した 1 例を除く 3 例が IP 増悪により死亡した。BOOP (n=2)、NSIP (n=4)、UIP (n=3) では生存率は DAD より高かったが、臨床的に急性型を呈した 2 症例はともに死亡した。一方、CyA 非投与群 (n=9) も同様の結果であり、急性型 (n=8) で軽快は 1 例のみであった。

5) 有害事象

CyA 療法による有害事象は 26 例 (57%)、38 件に認められた (Table 4)。感染症が最多で

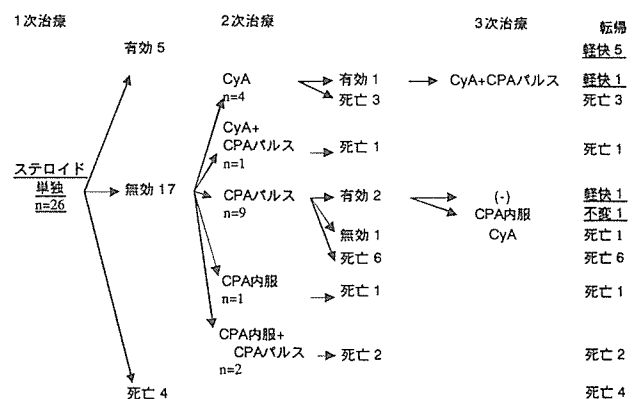


Fig. 2-1: Treatments of acute IP with DM (without immunosuppressants in initial treatment)

14件、肝機能障害が6件、高脂血症4件、糖尿病と悪性リンパ腫が2件であった。特に感染症が多く、13例のうち8例が死亡し、なかでも真菌感染およびその疑いによる死亡は4例にみられた。カリニ肺炎および疑い例は3例あったが、2例は投薬により治癒した。また悪性リンパ腫は2例ともに死亡したが、1例はCyA開始後1年以内に発症し死亡した。この他の有害事象についてはコントロールが可能であった。

6) DM 急性型 IP の初期治療と予後

DM の急性型 IP で合計 14 日以上治療を受けた症例 (n=50) について、代表的な治療法ごとに分類し解析した。

ステロイド剤単独で治療を開始した群

(n=26) は、有効 5 例、無効及び死亡 21 例であった (Fig. 2-1)。無効例は CyA あるいは CPA を用い、最終的には生存 8 例、死亡 18 例であった。多くはステロイド抵抗性であったが、ステロイド単独で長期予後を得た症例も確認された。初期からステロイド剤に加え免疫抑制剤を併用した症例 (n=24) の治療内容は多様であったが、1次治療として CyA を併用した群 (n=13) は、最終的には生存 9 例、死亡 4 例であった (Fig. 2-2)。

次に、上記のステロイド単独群 (n=26) と CyA 併用群 (n=13) の予後を比較した。各群の患者プロフィールは両群間で有意差を認めなかった (Table 5)。各治療群における生存者数、死亡者数およびこれらの観察期間をもとに、Kaplan-Meier 法による累積生存率曲線を求めたところ、ステロイド単独群と CyA 併用群の間に有意差を認めた (p=0.04) (Fig. 3)。

4. 考察

IP は PM/DM で高頻度に認められる合併症である。従来よりステロイド剤を中心に治療が行われてきたが、治療に難渋することも多い。DM において IP は予後規定因子として挙げられている。特に急速進行性の IP は中年男性に多く、筋症状は軽微で、抗 Jo-1 抗体陰性であり極めて治療抵抗性を示すなど、特異な臨床像を呈するが、その治療法は確立されていない。以前行われた厚生省自己免疫疾患研究班のアンケート調査では、免疫抑制剤の併用が有用であるという結果が得られたものの標準的治療指針の作成には至らなかった。

従来の治療法では無効とされた本病態に CyA が奏功したとする報告は本邦を中心に見られている。しかしこれらはいずれも少数例での検討であること、また有効であるが故に報告された可能性があり、CyA の本来の有用性を評価することは困難である。そこで、PM/DM に合併した IP に対する CyA 療法の評価を目的として多数例での検討と客観的評価を試みた。

まず、PM/DM に合併した IP に対し CyA は総合評価で有効以上が 53% であり、本研究においても PM/DM に合併する IP に対する CyA の有効性が明らかとなった。特に PM、および DM に合併した慢

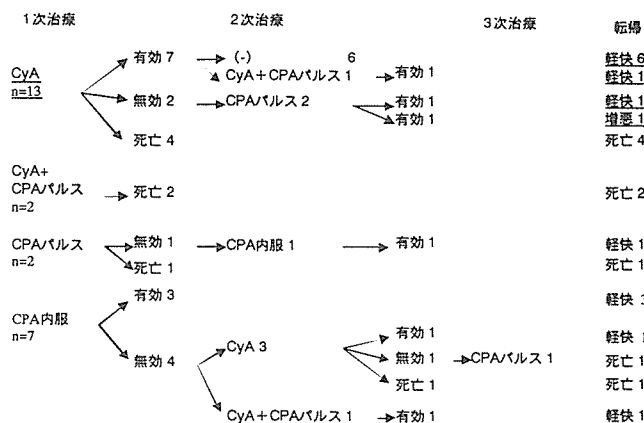


Fig. 2-2: Treatments of acute IP with DM (with immunosuppressants in initial treatment)

Table 5: Features of acute IP patients with DM

初期治療	ステロイド単独	ステロイド+CyA
症例数	26	13
M/F	8/18	4/9
年齢	52.2±11.1	48.8±9.60
CK/LDH指数	0.938±1.98*	0.923±1.32
治療開始時症状	-3.97±2.58**	-4.15±2.61
身体所見	-2.29±0.859***	-2.07±0.86
画像所見	-2.68±1.07*	-2.23±1.01
pO2/FiO2	289±106*	337±98.2
治療開始時ステロイド投与量 (PSL換算; mg)	53.1±13.5	45.2±24.2
生存数	8	9
生存例観察期間 (月)	63.3±42.9	29.6±16.3
死亡数	18	4
死亡例観察期間 (月)	2.29±1.83	1.94±1.42

* ; n=25 ** ; n=23 *** ; n=24

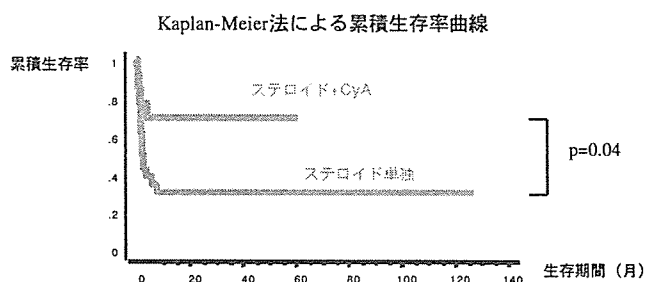


Fig. 3: Survival rate of acute IP patients with DM

性型 IP では有効例が多く、かつ全症例が 1 カ月後には何らかの改善を示しており、過去の報告例と同様、CyA は有用であると考えられる。一方で DM に合併した急性型 IP では CyA の治療効果は他の群に比して劣っており、特に増悪・死亡例が多いことから、本病型は治療抵抗性であることが再確認された。また、これらの予後を追跡したところ、短期的総合評価と転帰の間に相関が認められた。総合評価と転帰が相反する症例も見られたが、多くは総合評価時あるいはそれ以後に併発した感染症により影響を受けたと考えられる。従って CyA 療法は治療 1 ヶ月後の総合評価により効果判定を行うことが可能であり、CyA 療法を継続する場合は、常に感染症に留意する必要があることが示唆された。

次に、治療抵抗性であった DM の急性型 IP について CyA 療法開始前における治療効果の予測を試みたが、有用なパラメーターは存在せず、現段階では CyA 適応症例の選択は困難であった。病理組織学的所見も予後予測因子の候補と考えられたが、症例数が限られているため CyA 療法の反応性について病態別に解析することはできなかった。しかし、極めて予後不良とされてきた DAD で CyA 奏功例が存在することから、CyA 療法の有用性が裏付けられた。DAD 以外においては、同じ病理組織型を呈しながら急性型は死亡例が多く慢性型では生存例が多い点から、病理組織型と比べ臨床経過の方が予後判定にはより重要であると考えられた。

さらに、DM の急性型 IP における初期治療と生命予後との関係を検討したところ、ステロイド+CyA 併用群はステロイド単独群に比して累積生存率が有意に高いことが判明し、長期予後におけるステロイド+CyA 併用療法の有用性が初めて明らかとなった。一方、ステロイド無効例に対する免疫抑制剤併用療法に関しては、生存例は 18 例中 4 例と少なく、救命率向上への寄与は少ないものと考えられる。しかし、CyA 無効例に CPA が有用であった例も少数例ながら存在したのも事実であり、今後、CPA 療法の有用性については検討の余地が残されている。

以上より、DM の急性型 IP に対しては初期よりステロイド+CyA 併用療法を開始し、1 ヶ月後の臨床評価によって今後の治療法を決定することが現時点での最善の選択肢と考えられる。

5. 結論

PM/DM に合併した IP に CyA とステロイド剤の併用療法は有効であり、DM の急性型 IP では初期治療としての CyA 療法は救命率を向上させることが明らかとなった。

6. 研究発表

- 1) 長坂憲治、宮坂信之：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併した間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する全国調査。厚生省特定疾患対策研究事業「自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究」平成 11 年研究業績報告書 p86, 2000.
- 2) 南家由紀、立石睦人、山根元、原まさ子、鎌谷直之：急速進行性の間質性肺炎により死亡した amyopathic dermatomyositis の一症例。リウマチ 40:705-710, 2000.
- 3) Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, Kamatani N, Kashiwazaki S: KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. J Rheumatol, 28:1164-1170, 2000.
- 4) Matsushita M, Sekigawa I, Takeda-Hirokawa N, Iida N, Ogasawara H, Hashimoto H, Sugiyama M, Hiorse S, Ando S: Possible mechanism underlying the efficacy of low dose cyclosporine in autoimmune diseases. Clin Exp Rheum, 17:265-266, 2000.
- 5) Hirakata M, Nagai S: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol, 12:501-508, 2000.
- 6) Kajihara M, Kuwana M, Tokuda H, Yamane K, Kubo M, Hirakata M, Mimori M: Myositis and interstitial lung disease associated with autoantibody to a transfer RNA-related protein Wa. J Rheumatol, 28:2707-2710. 2000.

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社