

ンであり、HSP47の発現を抑制することにより、コラーゲン産生量を低下させることができる可能性がある。既に、HSP47に対する antisense oligonucleotide を投与することにより、糸球体腎炎の線維化進展を抑制することに成功した動物実験の報告がなされている<sup>8)</sup>。我々は、HSP47の発現や、筋線維芽細胞の浸潤増殖を抑制することがIPFの治療に重要であると考えてきた。今回の結果は、pirfenidoneがHSP47の発現や筋線維芽細胞の浸潤増殖を抑制する効果を有している可能性を示唆しており、興味深い。また、HSP47の発現や筋線維芽細胞の浸潤増殖にマクロファージが産生する transforming growth factor(TGF)- $\beta$  や platelet derived growth factor (PDGF) が関与していると報告されている<sup>9,10)</sup>。今回の結果では、pirfenidoneはマクロファージの浸潤増殖も抑制していたことから、pirfenidoneは線維化進展過程の上流部分を抑制している可能性もあると考えられた。

今後、より詳細な pirfenidone の作用機序を明らかにするために、*in vitro*での検討が必要であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Sauk, JJ, *et al.* 1994. Hsp47 and the translation-translocation machinery cooperate in the production of alpha 1 (I) chains of type I procollagen. *J Biol Chem* 269 (6) : 3941-6.
- 2) Abe, K, *et al.* 2000. Interstitial expression of heat shock protein 47 and alpha-smooth muscle actin in renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 15 (4) : 529-35.
- 3) Shiohita, K, *et al.* 2000. Expression of heat shock proteins 47 and 70 in the peritoneum of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 57 (2) : 619-31.
- 4) Iwashita, T, *et al.* 2000. Involvement of collagen-binding heat shock protein 47 and procollagen type I synthesis in idiopathic pulmonary fibrosis: contribution of type II pneumocytes to fibrosis. *Hum Pathol* 31 (12) : 1498-505.
- 5) Iyer, SN, *et al.* 1999. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 289 (1) : 211-8.
- 6) Raghu, G, *et al.* 1999. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 159 (4 Pt 1) : 1061-9.
- 7) Zhang, K, *et al.* 1994. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and *in situ* hybridization study. *Am J Pathol* 145 (1) : 114-25.
- 8) Sunamoto, M, *et al.* 1998. Antisense oligonucleotides against collagen-binding stress protein HSP47 suppress collagen accumulation in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 78 (8) : 967-72.
- 9) Khalil, N, *et al.* 1989. Macrophage production of transforming growth factor beta and fibroblast collagen synthesis in chronic pulmonary inflammation. *J Exp Med* 170 (3) : 727-37.
- 10) Tang, WW, *et al.* 1996. Platelet-derived growth factor-BB induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 148 (4) : 1169-80.

# 特発性間質性肺炎における 血清Ⅲ型プロコラーゲン N 末端ペプチド 測定の臨床的意義について

坂東 政司 大野 彰二 杉山幸比古

今回著者らは、慢性肝疾患の線維化マーカーとしてすでに臨床応用されている血清Ⅲ型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PⅢ NP) に注目し、特発性間質性肺炎 (IIPs) における血清線維化マーカーとしての臨床的有用性について検討した。血清 PⅢ NP は特発性肺線維症 (IPF) 19 例中 11 例 (58%)、NSIP 3 例中 2 例 (67%)、BOOP 8 例中 3 例 (37.5%) で基準値 (0.8U/mL) 以上であった。また、同時期に測定した間質性肺炎の疾患マーカーである KL-6 や SP-D との相関は認められなかった。さらに、IPF に対して抗線維化薬ピルフェニドン投与を行った 2 例について、経時的に PⅢ NP の測定を行い、臨床経過と一致した変動を認め、有効例では低下し、無効例では上昇した。以上より、血清 PⅢ NP は IPF における抗線維化療法の適応及び治療効果判定の補助診断法として有用である可能性が示唆された。

## Clinical significance of serum type III procollagen N-terminal peptide in patients with idiopathic interstitial pneumonia

Masashi Bando, Shoji Ohno, Yukihiko Sugiyama

*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School*

Focusing on serum type III procollagen N-terminal peptide (PIIINP) that has been used clinically as a fibrosis marker for chronic liver disease, we here investigated the clinical usefulness as a serum fibrosis marker for idiopathic interstitial pneumonia (IIP). Serum PIIINP was equal to or higher than the threshold (0.8 U/mL) in 11 of 19 cases (58%) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 2 of 3 cases (67%) of non-specific interstitial pneumonia (NSIP), and 3 of 8 cases (37.5%) of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). It had no association with interstitial pneumonia markers KL-6 and SP-D measured at the same period. Furthermore, in two IPF cases in which an anti-fibrosis agent pirfenidone was administered, PIIINP was measured over time and changed in accordance with the clinical course, decreasing in an effective case and increasing in an ineffective case. Taken together, it was indicated that serum PIIINP could be a useful adjuvant diagnostic marker to examine the indication of anti-fibrosis therapy for IPF and judge the treatment efficacy.

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIPs) は原因不明の難病であり、中でも特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は発症後の平均生存期間が約5年であり、副腎皮質ステロイド薬の奏効率も低く、予後不良の疾患である。近年、IIPs 診療をとりまく状況は変化しており、高分解能 CT や胸腔鏡下肺生検などの画像および病理組織学的診断法の進歩がみられ、またわが国では、KL-6, SP-D などの新たな血清診断マーカーが新たな診断基準項目として導入されている<sup>1)</sup>。また、これまで標準的な治療法が確立されていない IPF の新しい治療法として、ピルフェニドンやインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) などの抗線維化薬の治療が海外では行われている<sup>2,3)</sup>。本邦においても平成12年11月からピルフェニドンの無作為化臨床比較第II相試験が班研究と連動して行われた<sup>4)</sup>。IPF の疾患マーカーである KL-6, SP-A, D は疾患の活動性を反映しているものと考えられているが、線維化の病態や抗線維化療法の効果を評価するには線維化マーカーの測定が重要かつ不可欠であると考えられる。今回著者らは、慢性肝疾患の線維化マーカーとしてすでに臨床応用されている血清III型プロコラーゲン N 末端ペプチド (P III NP) に注目し、

IIPs における血清線維化マーカーとしての臨床的有用性について検討した。

対象と方法

当科の IPF 19 例、NSIP 3 例、BOOP 8 例を対象とし、血清 P III NP をイムノラジオメトリック法により測定し、同時期に測定した KL-6, SP-D と比較した。また、ピルフェニドンによる治療を行った IPF 2 例では、これらのマーカーの経時的変動についても検討した。血清 P III NP の測定にあたり、研究の主旨と患者のプライバシーの守秘について説明し、同意のもと施行した。

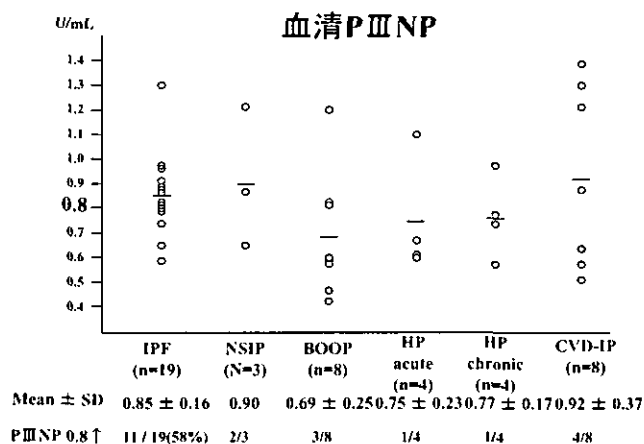


図 1

S-7701投与後 (症例 1)

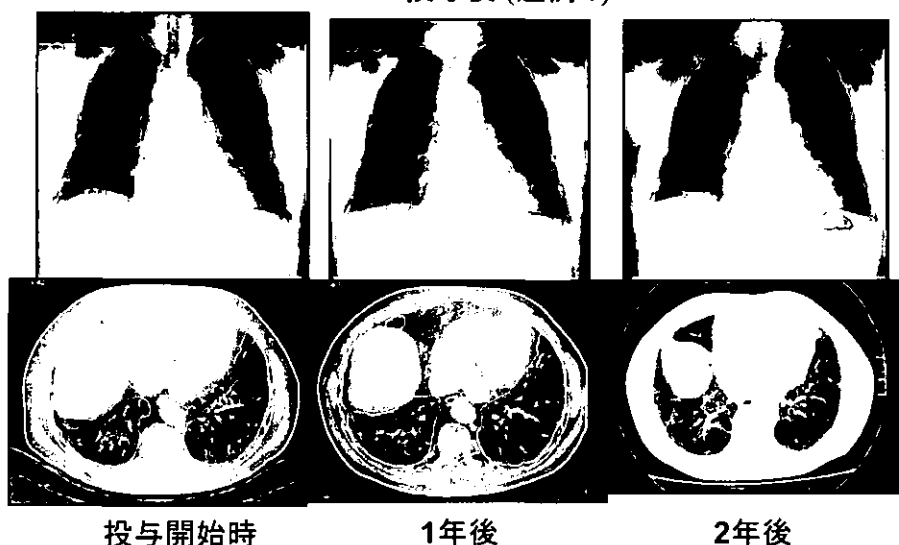


図 2

### 症例1 S-7701有効例 (74y.o M)

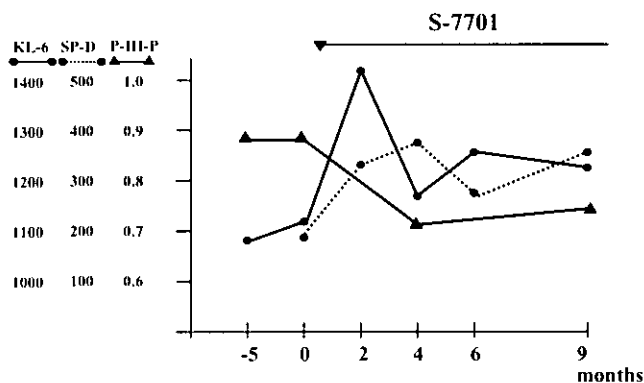


図3

### 結果

血清PⅢNPはIPF 11例(58%), NSIP 2例(67%), BOOP 3例(37.5%)で基準値(0.8U/mL)以上であった(図1)。またPⅢNPとKL-6およびSP-Dの間には有意な相関は認めなかった。ピルフェニドンの投与を行った2例の画像所見および血清PⅢNP, KL-6, SP-D値の経時的变化を示す。症例1(74歳, 男性)ではピルフェニドン投与により歩行運動耐容能が改善し, また, CT検査にてもすりガラス病変が若干改善した(図2)。KL-6やSP-Dが漸増したのに対し, PⅢNPは投与後に基準値以下に低下した(図3)。症例2(64歳, 男性)ではピルフェニドン投与にても呼吸不全は進行し, 画像上も線維化病変は悪化した(図4)。KL-6は治療後低下したが, PⅢNPは増加を示した(図5)。

### 考案・結論

PⅢNPはⅢ型コラーゲンの前駆物質であるⅢ型プロコラーゲンが細胞外でN末端付近にある非らせん領域が切断されることにより形成されたペプチドで, Ⅲ型プロコラーゲンの産生・分泌が亢進した病態でPⅢNPも増加し, その一部が循環血中に移行して測定可能となる<sup>5)</sup>。1979年にRohdeら<sup>6)</sup>により測定方法が確立され, 以後血清PⅢNPは臓器線維化の指標として有用性が報告されている。

今回著者らはHFsにおける血清PⅢNP値を測定し, 0.8 U/mL以上の高値例はIPF 19例中11例(58%)であった。またNSIPやBOOP, 過敏性肺炎, 膠原病肺でも上昇例が認められた。間質性肺炎・肺線維症における血清PⅢNP値についてはこれまでにいくつかの報告がみられ, 谷川ら<sup>7)</sup>は肺線維症とともに放射線肺炎で有意な上昇を報告し, また河野ら<sup>8)</sup>はIPFにおけるPⅢNPの陽性率は25%で, 膠原病肺や肺炎でも高値例が認められたと報告している。正常肺にはI~V型の全てのコラーゲンが分布しており, 中でもI型(60-65%)とⅢ型(約30%)が大部分を占める<sup>9)</sup>。I型は肺胞壁, 気管支壁, 血管壁, 胸膜などに分布し, Ⅲ型はI型に沿うように分布している。PⅢNPは線維化の過程で必ず産生される物質であり, Ⅲ型コラーゲンの合成活性を反映し, 蓄積された線維量を示すものではない。Seyerらは線維化肺ではI型コラーゲンが主体であるが, 線維化の初期又は進行期に

### S-7701投与後(症例2)

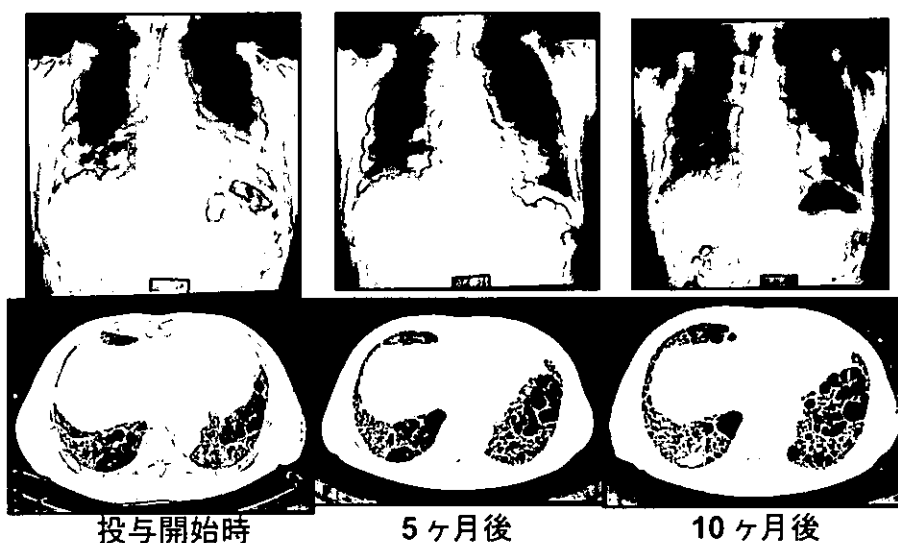


図4

## 症例 2 S-7701無効例 (64y.o M)

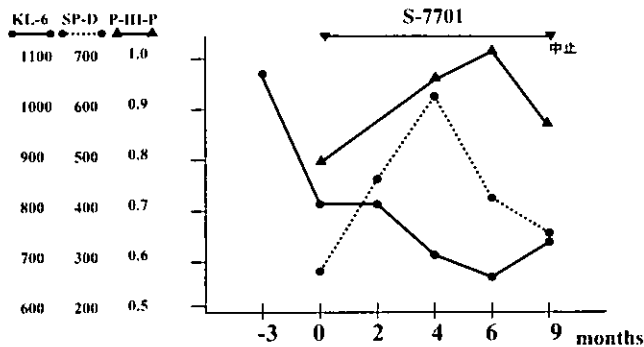


図 5

はⅢ型コラーゲンが優位に増加すると報告している<sup>10)</sup>。また、PⅢ NPは血清のみならず気管支肺胞洗浄液 (BALF) でも検出可能である。Lammiら<sup>11)</sup>はBALF中PⅢ NPと予後との相関について検討し、PⅢ NPは生存例7例では2例で検出されたのみであったが、死亡例7例ではそのうちの6例で検出されたことより、BALF中PⅢ NPの上昇は活動性肺線維化および予後不良の指標として有用であると結論づけている。以上よりPⅢ NPの上昇したIPF症例は線維増生の活動性が高い可能性が考えられる。

また今回、IPFに対してピルフェニドン投与を行った2例について、経時的にPⅢ NPの測定を行い、臨床経過と一致した変動を認め、有効例では低下し、無効例では上昇した。血清PⅢ NPは主に各種肝疾患で肝線維化病態との関連が検討されており、現在では慢性肝疾患における肝での活動性線維増生を反映すると考えられており<sup>12)</sup>、治療効果判定の指標としても利用されている。Ninomiyaら<sup>13)</sup>はインターフェロンα治療後の変化として、著効群では血清PⅢ NPが $0.81 \pm 0.16$  U/mLから $0.66 \pm 0.15$  U/mLに低下したが、無効群では軽度低下 ( $0.78 \pm 0.28$  U/mL)にとどまったとしている。Serejoら<sup>14)</sup>も、有効群では低下したが、無効群では高値が持続した ( $0.82 \pm 0.27$  U/mLから $0.85 \pm 0.24$  U/mL)と報告している。今回は2例のみの限られた検討であるが、血清PⅢ NPの経時的変動はIPFに対する抗線維化療法の効果判定の補助項目として有用である可能性が示唆された。

以上より、血清PⅢ NPはIPFにおける抗線維化療法の適応及び治療効果判定の補助診断法として

有用である可能性が示唆された。

## 参考文献

- 1) 吾妻安良太, 工藤翔二, 菅 守隆: 特発性間質性肺炎の診断基準改訂作業経過報告. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班 総合研究報告書平成11年から13年度: 59-65, 2002.
- 2) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, *et al*: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, Pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1061-1069, 1999.
- 3) Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, *et al*. : A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 341: 1264-1269, 1999.
- 4) 吾妻安良太, 工藤翔二, 菅 守隆, 他: Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第Ⅱ相試験成績の報告. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班 総合研究報告書平成11年から13年: 81-85, 2002.
- 5) 加藤泰一: プロコラーゲンⅢペプチド. 臨床検査データブック2003-2004, 医学書院, 東京 p156.
- 6) Rohde H, Vargas L, Hahn E: Radioimmunoassay for type Ⅲ procollagen peptide and its application to human liver disease. *Eur J Clin Invest* 9:451, 1971.
- 7) 谷川 恵, 木下 靖, 黒須 洋, 他: 線維化肺疾患における血清Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチドの意義について. *日胸疾会誌* 25: 1194-1201, 1987.
- 8) Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, *et al*. : Comparative studies of circulating KL-6, type Ⅲ procollagen N-terminal peptide and type Ⅳ collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia. *Respir Med* 91: 558-561, 1997.
- 9) Rennard SI, Crystal RG: Lung. In: *Collagen in health and disease*, edited by Weiss, JB & Jayson, M. I. V., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, p424.
- 10) Seyer JM, Hucheson ET, Kang AH. : Collagen

polymorphism in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Invest 57: 1498, 1976.

- 11) Lammi L, Ryhanen L, Lakari E, *et al.* : Type III and type I procollagen markers in fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 159: 818-823, 1999.
- 12) 村脇義和, 川崎寛中: 肝線維化マーカー. 肝胆臓 37: 375-386, 1998.
- 13) Ninomiya T, Yoon S, Hayashi Y *et al.* : Clinical significance of serum hyaluronic acid as a fibrosis marker in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. J Gastroenterol and hepatol. 13:68-74, 1998.
- 14) Serejo F, Costa A, Oliveira AG, *et al.* :  $\alpha$ -interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C- clinical significance of the serum N-terminal propeptide of procollagen type III. Digestive Diseases and Sciences 46: 1684-1689, 2001.

## 特発性間質性肺炎患者における運動負荷試験

### —病棟廊下およびトレッドミルを用いた6分間歩行試験—

坪井 永保 坂本 晋 川畑 雅照 岸 一馬  
成井 浩司 本間 栄 吉村 邦彦

特発性間質性肺炎 (IPF) 患者を対象として, Treadmill を用いた 6 分間歩行試験を行い, その有用性を検討する事を目的とした. 症状安定期の IPF 患者 12 例を対象に, まず free walk による歩行試験を行った. その結果, 平均歩行速度は 63.4m/min であった. Treadmill の速度設定は free walk による歩行試験の結果を参考にして 60m/min に設定し, 6 分間歩行試験を行い, 検査中 SpO<sub>2</sub> を連続記録し, 検査前後の血液ガス分析を行った. 歩行速度は, free walk では被検者が歩行ペースを自ら調節してしまうが, Treadmill を用いる事により, 毎回同じ条件で IPF 患者の歩行時の desaturation をとらえることができた. 以上の結果から, 呼吸リハビリテーションや薬剤の有効性を客観的に評価する際に本法は有用であると結論される. 次年度に向けて, 従来から用いられている病棟廊下を用いた最大努力歩行による 6 分間歩行試験と Treadmill を用いた歩行速度を一定にした 6 分間歩行試験の比較検討試験を計画している.

## CONSTANT SPEED TREADMILL SIX MINUTE WALKING TEST IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Eiyasu Tsuboi, Susumu Sakamoto, Masateru Kawabata, Kazuma Kishi  
Koji Narui, Sakae Homma, Kunihiko Yoshimura.

*Department of Respiratory Diseases, Respiratory Center Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.*

[Background] Unexpected severe oxygen desaturation occurs during exercise in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Original 6 minute walking test is maximal exercise for patients with IPF. Therefore it is necessary to establish sub-maximal exercise test protocol for IPF. [Aim] The aims of this study is to determine oxygen desaturation in hall way 6 minute walking test and to establish constant speed treadmill 6 minute walking test in patients with IPF. [Subjects and Methods] Twelve patients with IPF were studied. Initially we performed hall way walking test and then performed treadmill walking test. Patients were requested to walk on a treadmill at a constant speed (40m to 80m/minute) while breathing air and continuously measuring the SpO<sub>2</sub> by a pulse-oximeter. Each patient underwent a trial 6 minute walking test to determine the optimal speed of comfortably completing the 6 minute walking test while demonstrating a decline in SpO<sub>2</sub> <90%. To assure patients' safety, the test was stopped when SpO<sub>2</sub> reached 80%. [Results and Conclusion] The desaturation curves in treadmill walking test were relatively smooth. Constant speed treadmill 6 minute walking test is useful sub-maximal exercise test for patients with IPF.

目 的

特発性間質性肺炎（以下 IPF）患者を対象としてトレッドミルを用いた6分間歩行試験を行い、その有用性を検討することを目的とした。

対象と方法

図1は、PaO<sub>2</sub>が60torrを越える慢性呼吸器疾患患者について、病棟廊下における free walk による6分間歩行試験の際の desaturation の有無を検討した結果を示している。図中央の間質性肺炎は安静時の PaO<sub>2</sub>が平均66torrでありながら81.8%の症例が歩行時に desaturation を来しており、間質性肺炎患者は歩行時に高率に低酸素血症を来すことがわかる。

最初に、room air の PaO<sub>2</sub>平均が75torr の IPF 患者12例を対象に free walk による6分間歩行試験を行った。

対象は IPF 患者12例で全例男性、平均年齢63.7歳、呼吸機能は、VC 2.22 ± 0.43L, %VC 69.0 ± 14.3%, FEV<sub>1.0</sub> 1.78 ± 0.42L, FEV<sub>1.0</sub>% 81.3 ± 17.2%。安静時血液ガスは、PaO<sub>2</sub> 75.1 ± 8.0 torr, PaCO<sub>2</sub> 40.4 ± 2.8 torr である（図2）。

表1は、病棟廊下を用いた6分間歩行試験の際の、歩行時間、距離、平均速度を示している。IPF 患者の平均歩行速度は毎分63.4mであり、この歩行

速度で desaturation がとらえられている。この事から、トレッドミルによる歩行速度の初期設定を分速60mとした。

表1

Free walkによる6分間歩行試験

IPF 12例  
全例男性  
平均年齢 63.7 ± 7.8歳

呼吸機能と血液ガス

VC(L)	2.22 ± 0.43	Room air	
%VC(%)	69.0 ± 14.3	PaO <sub>2</sub> (torr)	75.1 ± 8.0
FEV <sub>1.0</sub> (L)	1.78 ± 0.42	PaCO <sub>2</sub> (torr)	40.4 ± 2.8
FEV <sub>1.0</sub> %(%)	81.3 ± 17.2		

6分間歩行試験 IPF 12例

	RA PO <sub>2</sub>	時間(分)	距離(m)	速度(m/分)
1	68	6	310	52
2	68	6	360	60
3	85	6	412	69
4	73	2	100	50
5	85	6	400	67
6	83	6	280	47
7	74	4	300	75
8	83	6	520	87
9	70	3	155	62
10	84	6	370	62
11	81	6	340	57
12	67	6	380	73

平均速度:  
63.4 ± 11.5m/min

歩行時のDesaturation(6分間歩行試験)

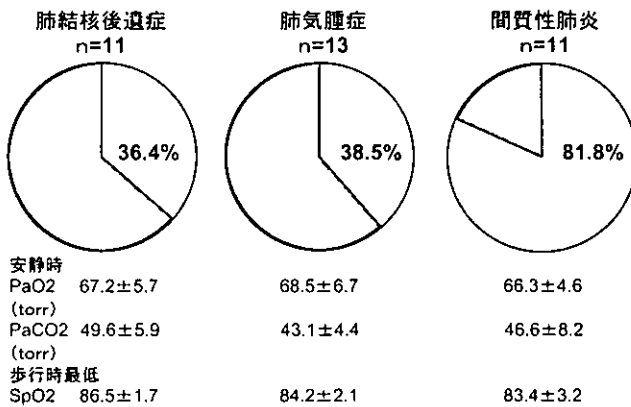


図1

図2

結 果 1

IPF 患者2例の病棟廊下における free walk の6分間歩行試験中の SpO<sub>2</sub> の変化を示す。

症例1：N.N., 60歳, 男性。

歩行開始後1分経過した時点で90%以下となり、終了時には87%まで低下した。歩行速度は分速60mであった（図3）。

症例2：H.K., 72歳, 男性。

歩行開始後 SpO<sub>2</sub> が84%まで急激に低下したため2分で検査を中止した。歩行速度は55mであった（図4）。



N.N. 60y.o. 60m/min歩行例

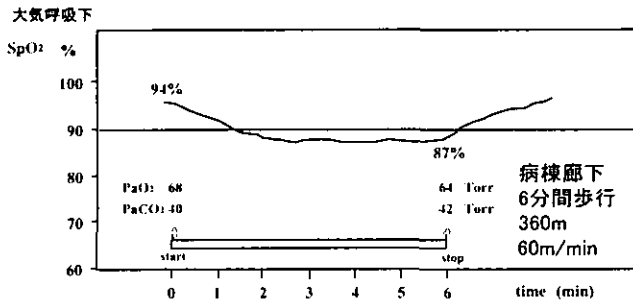


図 3

N.N. 60y.o. 60m/min歩行例

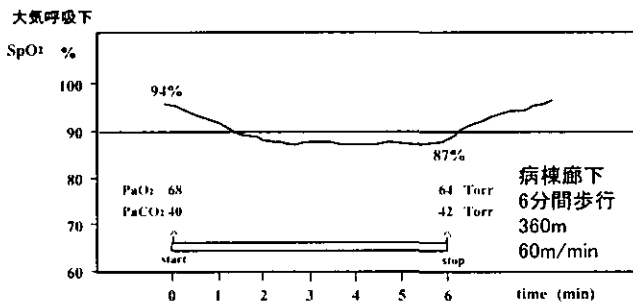


図 4

つぎに、同一症例(症例 3: S.S.)における, free walk の 6 分間歩行試験とトレッドミルによる歩行試験の比較を図 5 に示す. free walk による歩行試験は被検者が歩行ペースを自ら調節してしまうため, 上段に示すように SpO<sub>2</sub> が歩行中変動し desaturation を正確に捉えられない事があるが, この被検者を分速 70m の速度設定でトレッドミルによる歩行試験を行うと SpO<sub>2</sub> のカーブはなめらかとなり, 歩行中の desaturation を正確に捉えていた.

以上の結果より, トレッドミルを用いた 6 分間歩行試験のプロトコルを作製した.

H.K. 72y.o. 55m/min歩行例

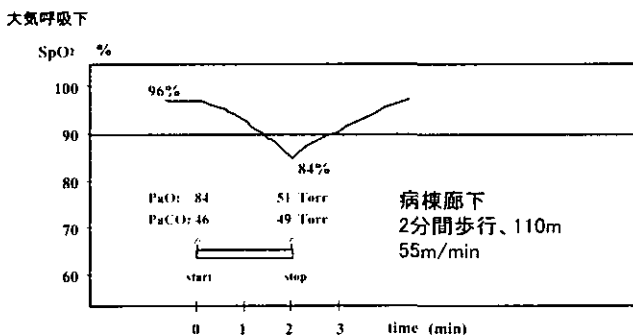


図 5

6 分間トレッドミル歩行試験プロトコール

1. 実施前検査

安静時心電図, 負荷心電図を測定し, 安全性を確認する.

2. 試験実施方法

1 分間の練習歩行後, 15 分間休憩し, 60m/min の速度で 6 分間歩行を行い, その間 SpO<sub>2</sub> 値を連続記録する.

\* 中止基準

医師の判断で試験続行不可能と思われた場合中止とする. (SpO<sub>2</sub> が 30 秒連続して 85% 以下になった場合, また急速に SpO<sub>2</sub> が低下し 80% を下回った場合には測定を中止し, 被験者の安全を確保する.)

\* 加速基準

60m/min 歩行試験にて SpO<sub>2</sub> 最低値が 90% より高かった場合 (SpO<sub>2</sub> > 90%), 15 分間休憩後, 70m/min の速さで, 再び 6 分間歩行を行う. この時再び SpO<sub>2</sub> 最低値が 90% より高かった場合, 15 分間休憩後, 80m/min の速さで, 6 分間歩行を行う. 最終的に SpO<sub>2</sub> 90% 以下になる歩行速度におけるデータを採用する.

\* 減速基準

60m/min 歩行試験において, 中止基準に抵触した場合, 15 分休憩後, 50m/min の速度にて, 再び 6 分間歩行を行う. この時再び中止基準に抵触した場合, 15 分休憩後, 40m/min の速度にて, 再び 6 分間歩行を行う. 最終的にこの速度における SpO<sub>2</sub> を採用する. また, この速度で中止基準に抵触した場合は, SpO<sub>2</sub> 最低値と歩行可能であった時間を記録する.

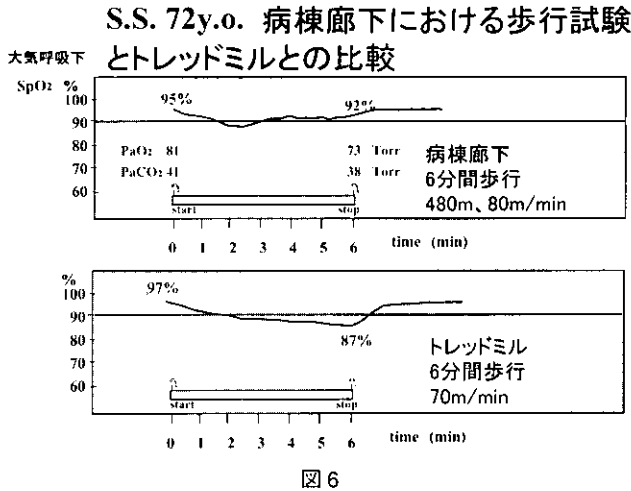
結果 2

プロトコルを用いて検査を行った結果を示す. 症例 4: K.A., 72 歳, 男性.

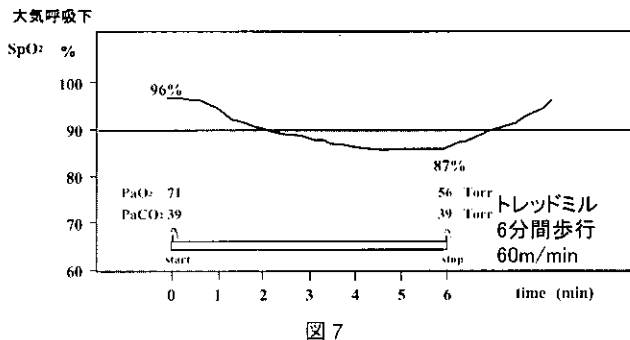
60m/min の速度で歩行試験を行った. 検査開始後, SpO<sub>2</sub> はゆるやかに下降し始め, 6 分後の SpO<sub>2</sub> は 87% で検査を終了した (図 6).

症例5：S.S.，76歳，男性。

本例は，加速規準を適応した症例である。当初分速60mで歩行したが，SpO<sub>2</sub>最低値が92%であったため70m/minに加速したところ，SpO<sub>2</sub>は88%まで低下し desaturation をとらえることが可能であった(図7)。



**K.A. 72y.o. 60m/min歩行例**

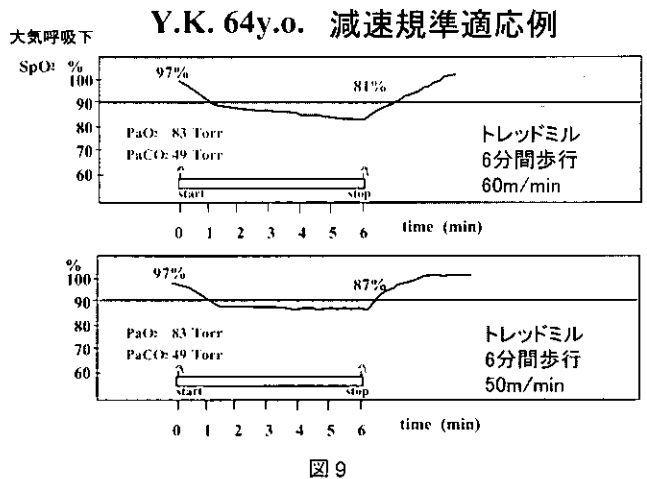
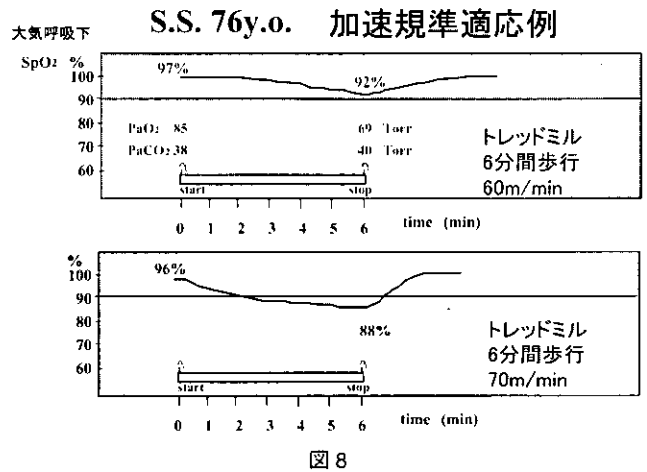


症例6：Y.K.，64歳，男性。

この症例は減速規準を適応した症例である。当初分速60mで歩行したが，SpO<sub>2</sub>最低値が81%と著しい desaturation を来したため，50mに減速したところ，SpO<sub>2</sub>は87%まで低下したところで安定し，desaturation をとらえることが可能であった(図8)。

症例7：Y.K.，67歳，男性。

同一症例での再現性を見るために，6か月の間隔をあけて，検査を行った結果である。60m/minの速度で，2000年6月1日と12月7日に検査を行ったが，ほぼ同様な SpO<sub>2</sub> 曲線であり，desaturation の程度には差がなかった(図9)。



### 臨床評価方法のバリデーション調査

従来より標準的な方法である6分間最大努力歩行試験とトレッドミルを用いた6分間歩行試験との比較検討試験を行う。

トレッドミルを用いた6分間歩行試験におけるSpO<sub>2</sub>面積と6分間最大努力歩行時の歩行距離の相関性をクロスオーバー法にて検討する。

対象例を無作為に2群に割り付ける。

A群：I期の試験初日にTreadmillを用いた6分間歩行試験に引き続き，6分間最大努力歩行試験を行う。1週間以内のインターバルの後，II期として6分間最大努力歩行試験に引き続き，Treadmillを用いた6分間歩行試験を行う。

B群：I期の試験初日に6分間最大努力歩行試験に引き続き，Treadmillを用いた6分間歩行試験を行う。1週間以内のインターバルの後，II期としてTreadmillを用いた6分間歩行試験に引き続き，6分間最大努力歩行試験を行う。(図10，11)

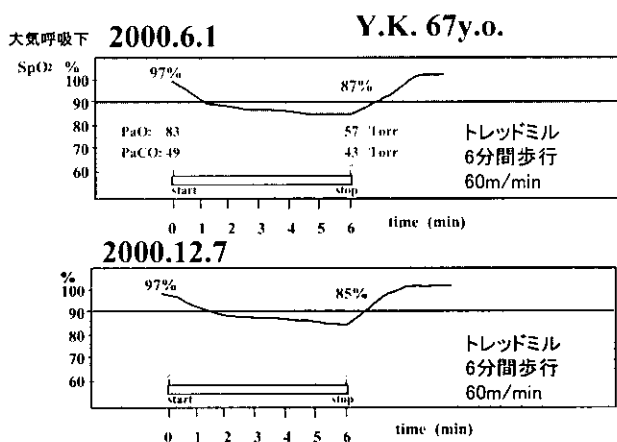
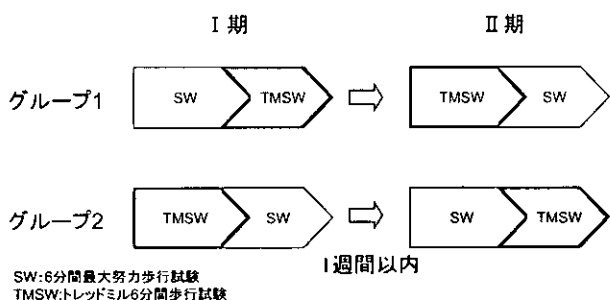


図 10

## 試験デザイン



2グループに無作為に割付けクロスオーバー法にて検討。

図 11

## 考 案

特発性間質性肺炎患者は、運動負荷時に日中安静時の血液ガス分析値からは予測できないような高度の低酸素血症を来すことがしばしばある<sup>1)</sup>。

在宅酸素療法導入に際しては、病棟廊下を用いる free walk による歩行試験の結果を参考に運動時の酸素吸入流量を決める事ができる<sup>2,3)</sup>。

free walk による歩行試験は、日常労作のシミュレーションとして有用であるが、被検者が歩行ペースを自ら調節してしまうため、SpO<sub>2</sub>が歩行中変動し desaturation を正確に捉えられない事がある。

しかしながら、トレッドミルを用いて一定速度による歩行試験を行う事によって、毎回同一条件での検査が可能であり、SpO<sub>2</sub>のカーブはなめらかとなり、歩行中の desaturation を正確に捉える事が可能である。

トレッドミル歩行は、通常の歩行と違い、検査開始当初は多少違和感があるが、被検者は練習により短い期間で安定した歩行が可能になる。

Damien らは、慢性呼吸器疾患患者 21 例に対して、廊下歩行とトレッドミル歩行の 6 分間歩行試験をそれぞれ 3 回ずつ時期を変えて行い学習効果は両者ともなかったこと、トレッドミル歩行は再現性がよいことを示している<sup>4)</sup>。

## まとめ

Treadmill を用いる 6 分間歩行試験は、毎回同じ条件で IPF 患者の歩行時の desaturation の評価が可能と考えられ、治療効果判定などに有用と思われた。

今後、本臨床評価方法のバリデーション調査を行う予定である。

## 参考文献

- 1) 坪井永保, ほか. 肺臓炎 (間質性肺炎) 患者のための在宅酸素療法. *Medicina*;34(10):1997-2000. 1997
- 2) 中田絃一郎. 在宅酸素療法導入における指導の実際. *日本医師会雑誌* ;117 (5) :690-694. 1997
- 3) 坪井永保, ほか. 安静時 PaO<sub>2</sub> > 60torr の慢性呼吸器疾患患者の在宅酸素療法の酸素流量設定に関する検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 5 年度研究報告書 :191-194. 1994
- 4) Damien S. *et al.* Comparison of hallway and Treadmill six-minute walk tests. *Am J Resp Crit Care Med*;160:1540-1543. 1999

# **Pirfenidone ; 特発性肺線維症を対象とした臨床試験**

## **－ 第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験**

貫和 敏博

Pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2- (1H)-pyridone) は抗炎症、抗線維化の基礎実験データを持つユニークな物質である。先行する2つの臨床試験報告、同時期に実施されたわが国における第Ⅱ相臨床試験(107例)は病態進行抑制の有意差を示した。これを追加補充する目的でより多数例での第Ⅲ相臨床試験が開始された。肺線維症における臨床試験は、同様に難治である肺癌新薬開発戦略にも通じる治験対象症例の選択、評価項目の選定が重要である。特発性肺線維症に対し世界初のevidenceとなりうる本臨床試験は全力を挙げ完遂し、有効性を評価された治療薬のない特発性肺線維症患者に治療薬を提供する努力が要求されている。

### **Pirfenidone: Double blind , placebo-controlled phase II and III clinical trial in patients with pulmonary fibrosis**

Toshihiro Nukiwa

*Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine Institute of Development, Aging and Cancer Tohoku University*

Pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2- (1H)-pyridone) is a unique investigative new drug that has both anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in the basic animal experiments. The preceding two reports of clinical trial as well as the phase II clinical trial in Japan (107 cases) showed the significant suppressive effect on the progression of IPF. To confirm the results of the phase II clinical trial in Japan, the phase III clinical trial with more patients with IPF (will be enrolled 250 cases) has been launched. The critical issues to obtain successful outcome from the clinical trial in IPF are the eligibility criteria of cases enrolled and evaluation items chosen, as analogously shown in the trial of lung cancer, also an intractable chest disease. It is highly required to complete the phase III trial and to provide the first drug with clinical evidence to patients with IPF.

## Pirfenidone と作用機序

Pirfenidone は米国の Margolin SB により 1970 年代に開発された。当初は解熱鎮痛を中心とする抗炎症剤としての開発であったが、犬の肺感染症モデルで抗線維化作用が発見された。米国においては Marnac 社が NIH 研究費補助を受け臨床試験に対応していたが、現在は InterMune 社が海外の開発権を取得し、開発を行っている。

Pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone (CAS 53179-13-8)) は、分子量 185.23 (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)、化学式は図 1) の白色から黄白色結晶性粉末で特異な臭い、苦みがある。その作用機序は増殖性サイトカイン TGF-β<sup>1</sup> や PDGF 産生抑制、炎症性サイトカイン TNF-α<sup>2</sup>、IL-12、IFN-γ 産生抑制<sup>2)</sup> などが動物モデルで認められている。最近になり抗炎症性サイトカイン IL-10 産生亢進<sup>3)</sup> や、NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation や hydroxyl radical の抑制の報告<sup>4)</sup> も見られる。すなわち、本剤は炎症性肺病態においてその炎症を抑え、続発する線維化を効果的に抑制することが期待される。

1990 年代に入り肺線維症 (Hermansky-Pudlak 症候群による肺線維症をも含む)、強皮症、胆汁性肝硬変、子宮筋腫、糸球体腎炎、Neurofibromatosis 等で臨床試験がなされてきた。日本において肺に対しては、個人輸入の形態をとり少数例でオープンラ

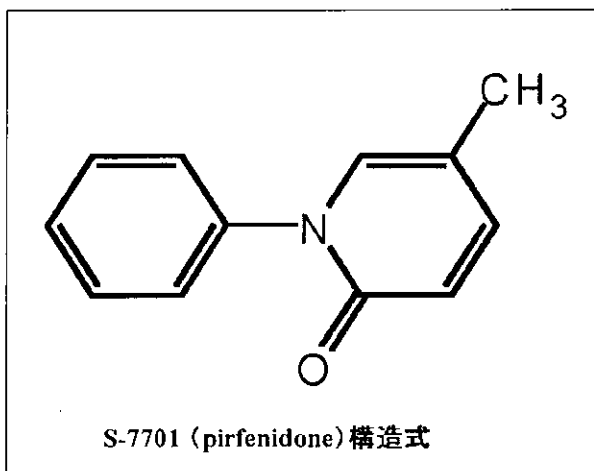


図 1 Pirfenidone の化学式  
5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone という比較的単純な構造をもつ化合物である。

ベル臨床使用がなされてきた。2000 年塩野義製薬がオーファン申請 (①対象疾患患者が 5 万人以下である。②対象とする疾患が重篤であり有効な薬剤がない。③開発確度が高い。などオーファン条件に合致) を行い、前向きプラセボ対照二重盲検比較臨床試験がなされた。その内容は主要目的である 6 分間定速歩行試験による desaturation (SpO<sub>2</sub> 最低値) や副次的な肺機能検査 VC、TLC の低下抑制、並びに急性増悪抑制などで有意差を認めた。現在、これらを再確認する目的で第Ⅲ相臨床試験がスタートされた。

## 肺線維症を対象とした pirfenidone の先行臨床試験とその成績

本剤の肺線維症を対象とした臨床試験として論文に報告された最初のもは、Raghu G らの前向き open label 第二相試験である<sup>5)</sup>。本試験は、1995 年 3 月より 96 年 6 月まで 54 例を対象 (42 例は肺生検診断例、12 例は臨床診断例)、compassionate use として pirfenidone (40mg/kg) で投与され、VC、FVC、DLco、SpO<sub>2</sub> 等で評価された。54 例は男性 30 例女性 24 例 (28 歳から 80 歳、平均 62.3 歳) でほとんどが白人、プレドニソロン等服用例が 46 例、無治療が 8 例であった。肺機能は %FVC (26 - 108%、平均 58.8%)、%TLC (33 - 97%、平均 58.7%)、%DLco (8 - 104%、平均 34.3%)、SpO<sub>2</sub> 安静時 (86 - 100%、平均 94.3%)、労作時 (68 - 97%、平均 85.6%) であった。1 年生存率は 78%、2 年生存率は 63% であった。肺機能的にはそれまでの悪化傾向が抑制され、pirfenidone はさらなる臨床検討が可能と考えられた。

次には特発性間質性肺炎ではなく、遺伝性疾患である Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) の肺線維症病態に関して使用された Gahl WA らの成績である<sup>6)</sup>。本臨床試験は 21 例のプエルトリコ人 HPS 患者を対象 (%FVC 40 - 75%、組織診断なし) に (800mg, t. i. d) を、プラセボ対照ランダム化比較試験で 4 カ月から 44 カ月追跡したものである。HPS 患者における FVC の低下は年間平均 8% であるが、本剤の使用によりその低下が抑制されるとの成績を示した。本臨床試験は HPS1 遺伝子異常を背景にする肺線維症であるが、病理組織を確認し

ていないので NSIP か IPF/UIP か不明である。肺機能悪化の抑制という成績、ことに%FVC > 50%ならその効果が期待されることを示した(図2)。この事実は臨床試験評価項目設定上、VC, FVC が評価項目になりうることを明らかにした点でその意義が大きい。

日本では長井らが10例(8例:進行期IPF, 2例:強皮症合併肺線維症)に compassionate use として個人輸入で40mg/kgを1年間使用し、使用患者の病状に変化なく、本剤が忍容可能であることを示した<sup>7)</sup>。

### 肺線維症の臨床試験をどう設計するか

周知のように、汎用されるステロイド剤をはじめIPF/UIPに使用される薬剤では臨床試験で有効とされたものはない。その理由の一つは臨床試験を行うには患者数が不十分と考えられていたからである<sup>13)</sup>。実際IPF患者数の正確な把握は世界的にもなかった。1994年米国での疫学研究で、人口100000人当たり40人、全米では患者数100000人との数が明らかになり<sup>8)</sup>、大規模臨床試験が可能である認識が生まれた。

臨床試験での評価項目の設定にも検討すべき問題をはらんでいる。臓器線維化として肝硬変を例にとって想定してみても、線維化が改善しVCやTLCが改善するとことは困難と予想される。しか

し、pirfenidoneによる2つの臨床試験成績から病態進行の抑制という評価の可能性が示された。一方、薬剤服用による最終的評価は、生存延長でなされるべきであることは事実である。しかし呼吸器難治疾患である肺癌と同等の難治性を示すIPFは、生存延長を新薬認可のための基準とすると、開発そのものが非常に困難になる。肺癌における承認基準が単剤でCR+PRの奏効率20%程度を目安とされ、承認後他剤とのコンビネーションによる生存率の改善が追求されるように、肺線維症ではまず進行の抑制という立場から薬剤評価を行う必要がある。

さらにこうした評価が可能な臨床病態の患者を選択すべく、選択基準を設定する必要がある。肺癌の新薬臨床試験対象患者がPS 0, 1, (2)であり、重症患者は除外するのと同様な対応が必要となる。このために、特定疾患対策事業対象患者となる重症度Ⅲ度( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ torr}$ )では、評価対象として重症すぎる(言い換えれば治験期間中に生命予後に重篤な状態をきたす可能性があり、治験終了時のデータが欠落することが危惧される)。実際に初診時より死亡までの全経過追跡が可能であった67例の解析では、初診時動脈血酸素分圧による重症度分類が予後をよく反映している<sup>9)</sup>。またIPF患者では単なる呼吸不全の進展ではなく、ある時期「急性増悪」という病態の急展開を伴い、臨床評価が困難になる。この進展は重症度Ⅲ度以上では明らかに短期間に見られるようになる(図3)。こうした臨床実態を考慮すれば、 $\text{PaO}_2 > 70 \text{ torr}$ で、かつ労作時呼吸困難のある緩徐進行期患者が、1年程度の試験期間において評価可能対象になると考えられる。

さらに古典的な肺機能評価である諸項目(VC, FVC, TLC, DLco,  $\text{PaO}_2$ )に加え、最近臨床使用が可能となった $\text{SpO}_2$ を評価に加えることも考慮される<sup>10)</sup>。この研究領域はまだ報告が多くないので、そのvalidation自体が必要であるが、労作時呼吸不全評価としての6MW(6分間歩行距離)とは別に、6分間定速歩行による $\text{SpO}_2$ 低下も評価の指標となり得ると考えられる。

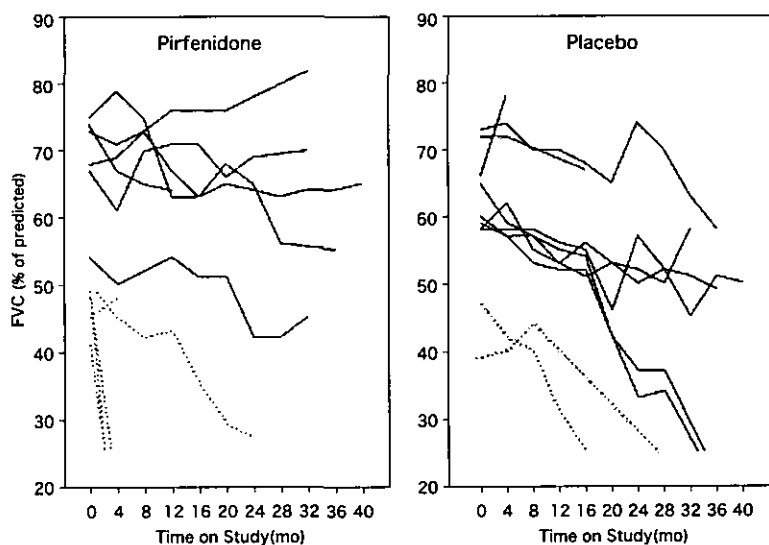


図2 Hermansky-Pudlak 症候群に見られた肺線維症に対する Pirfenidone の効果  
服用開始時の%VCが50%以上ある群では経年的拘束性変化への抑制が見られる。しかし服用時の値が50%以下である群は、服用の有意な効果がない。

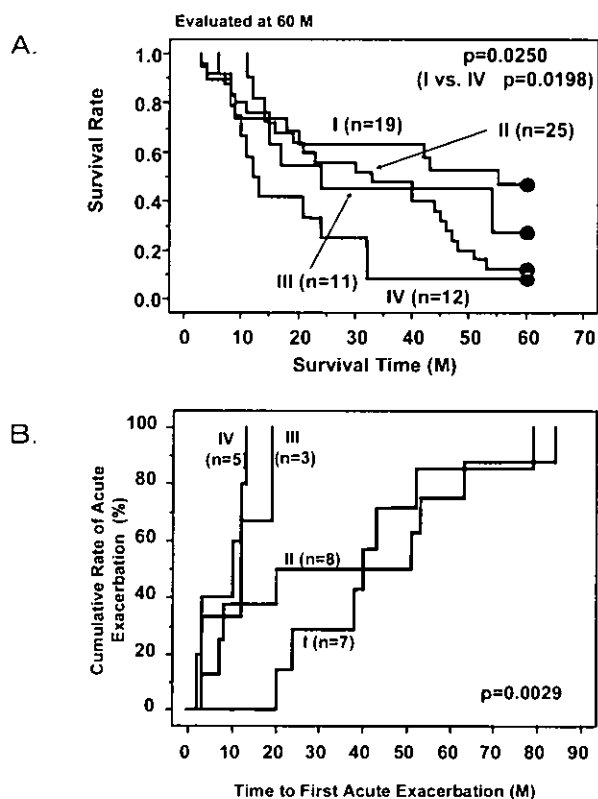


図3 安静時酸素分圧による現行重症度分類と急性増悪。  
 A. 重症度II度 (80 torr > PaO<sub>2</sub> ≥ 70 torr) と同III度 (70 torr > PaO<sub>2</sub> ≥ 60 torr) では有意な長期予後の差はない。B. しかし診断後初回の急性増悪に至る期間は、重症度III度と同IV度 (60 torr > PaO<sub>2</sub>) では2年以内に急性増悪に至っている。これに対し重症度II度の群は一部に長期予後の個体も含まれる。すなわち重症度の進んだ個体では、治験期間内に急性変化をみる個体が存在することを示す。

### Pirfenidone による IPF 患者を対象とした第II相臨床試験とその成績

こうした臨床試験の骨子の検討から始め、日本における IPF 患者を対象とした第II相臨床試験が計画された。オーファン申請を考慮し、平成12年11月から平成13年2月の間に全国25施設で111例 (実薬群：プラセボ群 = 2:1) が登録された。選択基準の根幹は、①安静時 PaO<sub>2</sub> > 70 torr, ②労作時 SpO<sub>2</sub> < 90% の条件で、stable to slowly progressive な症例を対象とした。平成13年9月、中間解析において、急性増悪罹患症例に実薬・プラセボ群間の有意差を認め、効果安全性評価委員会より勧告があり、11月開鍵となった。

開鍵時点で全ての患者が9カ月後の検査・観察を終えていたので、主として9カ月での効果を検討した。ATS/ERS 共通認識声明<sup>11)</sup>における奏効基準に

基づき、改善、安定、悪化に分け検討したところ、minimal SpO<sub>2</sub>, VC, TLC で、実薬群が有意差をもって有効性を示した (図4)。9カ月時点で Pirfenidone 群で急性増悪発症例がなく、プラセボ群で14.2%と有意に抑制が見られたことは臨床試験の予想外の好ましい結果である (その後開鍵前に1例の急性増悪発症例が pirfenidone 群で発現している)。これは基礎実験でも示された抗炎症効果によるものかもしれない。本剤における adverse effect は日本人においては約半数に光線過敏症をみることである。その他消化器系の悪心・胃部不快感、γ-GTPの上昇を高頻度に認める。本試験の詳細は現在米国学術誌に投稿中である<sup>12)</sup>。

### オーファン申請での問題点の指摘と新たな第III相臨床試験開始

元来本剤はオーファン申請として審査センターへ提出されたが、そこでの問題点指摘は主として以下の点であった。①定速6分間歩行 (desaturation: SpO<sub>2</sub> 変化) による評価方法の妥当性ならびに有効性の再検証、②6カ月開鍵で不十分となった長期使用データの補充の必要性。①に関しては補充データを作成するとともに、新規臨床評価としての SpO<sub>2</sub> 使用の論文が最近報告されている<sup>10)</sup>。そもそも新規評価を取り上げたのは、古典的評価である VC, TLC などの長期変化を臨床試験に使用するという情報が不十分であったことに起因する。Hermansky-Pudlak 症候群患者による臨床試験、今回の第II相臨床試験により、VCの有用性が示されたので、不要な副次項目は整理された。

そこで新たに全国60施設以上の IPF 患者を対象に、二重盲検層別無作為化並行群間比較試験を全症例数250例 (1800mg 群:100例, 1200mg 群:50例, プラセボ群:100例) で実施することになった。今回は最大の副作用であった光線過敏症予防に日焼け止めを使用する試みが行われる。主要評価項目はトレッドミルを用いた6分間定速歩行による SpO<sub>2</sub> 最低値の変化量とし、主要評価項目を補充する目的で設定した副次目的として、①無増悪生存期間 (増悪の定義: 死亡または VC の10%以上の低下) の比較、②肺機能 VC の変化量の比較を用いる。本第III相試験は世界的にみても大規模な臨床試

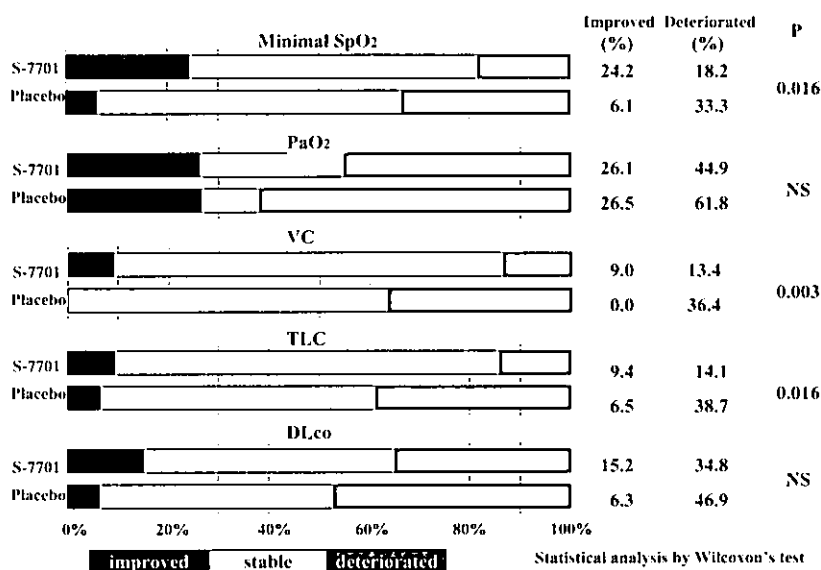


図4 各種肺機能指標による Pirfenidone 使用(9ヵ月)の効果  
 評価項目は minimal SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, VC, TLC, DLco を取り上げそれぞれ ATS/ERS 共通認識声明(11)に示された改善, 安定, 増悪の評価を用いて判定した. minimal SpO<sub>2</sub>, VC, TLC において悪化の有意な抑制が見られた.

験となり, 確定診断としての HRCT 像評価, 血中抗体量変化など新たな知見の集積も期待される.

なお, 治験参加患者には別途研究班でインフォームドコンセントを取得し, IPF 患者前向き registry に組み込み, 企業では十分な追跡が困難な治験終了後長期予後に関しても情報を集める予定である.

まとめ

Pirfenidone は抗線維化, 抗炎症作用を持つ興味ある化合物である. 海外における臨床使用報告, 我が国における第Ⅱ相臨床試験等, 進行の抑制に効果が期待される. 臨床試験で有意な成績を得るためには選択基準を十分に考慮し, slowly progressive な状態の患者の参加と, 評価項目の選定が重要である. 第Ⅲ相臨床試験で有意な成績をえ, 世界で初めて evidence を持つ薬剤として IPF 患者に提供できるよう, 最大限の努力をなすべきである.

参考文献

1) Iyer SN, *et al.* Effects of pirfenidone on transforming growth factor-β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Oct.; 291:

367-373.

2) Nakazato H, *et al.* A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-α at the translational level. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 177-185.

3) Oku H, *et al.* Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-α, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 167-176.

4) Misra HP, *et al.* Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipidperoxidation and scavenges hydroxyl radicals. *Mol Cell Biochem* 2000; 204 (1-2) : 119-126.

5) Raghu G, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1061-9.

6) Gahl WA, *et al.* Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab.* 76:234-42, 2002.

7) Nagai S, *et al.* Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2002; 41: 1118-23.

8) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 150:967-72, 1994.

9) 貫和敏博 他. 特発性間質性肺炎の重症度分類策定と考え方. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班. びまん性肺疾患分科会. 平成10年度研究報告書, 36-41, 1998.

10) Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, *et al.* Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.

11) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society



(ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ;161:646-64.

- 12) Arata Azuma, *et al.* Double blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*, in press.
- 13) Mapel DW, *et al.* Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest.* 1996; 110: 1058-67.

## 間質性肺炎に対するシクロスポリン使用例の検討

本間 栄<sup>1</sup> 坂本 晋<sup>1</sup> 川畑 雅照<sup>1</sup> 岸 一馬<sup>1</sup>  
坪井 永保<sup>1</sup> 成井 浩司<sup>1</sup> 松下 央<sup>2</sup> 黒崎 敦子<sup>3</sup>  
中田 紘一郎<sup>4</sup> 吉村 邦彦<sup>1</sup>

間質性肺炎 (IP) の治療においてシクロスポリン A (CsA) 投与例の予後を明らかにすることを目的とした。

ステロイド剤と CsA を併用投与 (投与期間: 7 日 ~ 67 カ月, 平均 14.2 カ月) し, 組織学的診断の得られた活動性 IP 30 例 (男性 20 例, 女性 10 例, 平均年齢 61.6 才) を対象とし IP の組織パターン / 基礎疾患と CsA 投与後の経過・予後との関連性を臨床病理学的に検討した。

CsA の投与理由はステロイド剤抵抗性が 21 例 (70%), IP の急性増悪が 9 例 (30%) であった。IP の組織パターンと基礎疾患は UIP / 原因不明 (IPF) 7 例, non-UIP / 原因不明 (IIPs) 9 例, UIP / 膠原病 (CVDs) 4 例, non-UIP / CVDs 10 例の 4 群に分類され, CsA 投与後の経過は non-UIP / IIPs, UIP / CVDs, non-UIP / CVDs の 50 ~ 78% が改善あるいは安定し 22 ~ 50% は悪化した。尚, UIP / IPF は全例悪化した。また UIP / IPF の急性増悪 4 例の死亡までの期間は平均 6.2 カ月で最長 13 カ月の生存が認められた。病理組織パターンでは改善例は cellular NSIP で, 悪化例は UIP, fibrotic NSIP, DAD が多く予後を良く反映した。また何れの型においても CVDs の方が IIPs より予後良好であった。以上, ステロイド剤抵抗性および急性増悪を呈する IP に対し CsA 併用投与後の経過・予後を明らかにした。

## CYCLOSPORIN TREATMENT IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL PNEUMONIA

Sakae Homma<sup>1</sup>, Susumu Sakamoto<sup>1</sup>, Masateru Kawabata<sup>1</sup>, Kazuma Kishi<sup>1</sup>  
Eiyasu Tsuboi<sup>1</sup>, Koji Narui<sup>1</sup>, Hiroshi Matsushita<sup>2</sup>, Atsuko Kurosaki<sup>3</sup>  
Koichiro Nakata<sup>4</sup>, Kunihiko Yoshimura<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center

<sup>2</sup> Department of Pathology

<sup>3</sup> Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital

<sup>4</sup> Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine

To assess the prognoses in patients with interstitial pneumonia (IP) who were treated with cyclosporin A (CsA), we have reviewed thirty patients (20 males and 10 females with a mean age of 61.6 yrs) with progressive IP during the period from 1997 through 2003. All patients had steroid-resistant IP or developed acute exacerbation of IP. They received a low dosage of CsA (50-200 mg/day) combined with corticosteroids. Before and after the CsA therapy, blood gas analysis and HRCT scans were performed. Eighteen patients underwent video-assisted thoracoscopic surgery and 12 patients underwent autopsy for a histopathological evaluation. Among the 30 patients with IP, the underlying systemic diseases were unknown etiology (IPF or IIPs) in 16, and were collagen vascular diseases (CVDs) in 14. According to the classification of IP, the histopathological pattern and underlying systemic diseases of IP were classified as usual interstitial pneumonia (UIP) / IPF in 7 cases, cellular nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) / IIPs in 3 cases, fibrotic NSIP / IIPs in 5 cases, BOOP / IIP in one case, UIP / CVDs in 4 cases, cellular NSIP / CVDs in 7 cases, fibrotic NSIP / CVDs in 2 cases, and diffuse alveolar damage (DAD) / CVD in one case, respectively. The prognoses after the treatment with CsA included 1) improved or unchanged in all cases of cellular NSIP / IIPs, in 86% of cellular NSIP / CVDs, in 60% of fibrotic NSIP / IIPs, in 50% of fibrotic NSIP / CVDs, in 50% of UIP / CVDs and in one case of BOOP / IIP; 2) deteriorated in 0%, 14%, 40%, 50%, 50% of the cases with the above patterns and underlying diseases, in all cases of UIP / IPF, and in a case of DAD / CVD, respectively. One out of four patients with acute exacerbation of UIP / IPF survived for thirteen months. In conclusion, CsA combined with corticosteroids may be effective for the treatment of steroid-resistant IP, or acute exacerbation of IP. Further studies are required to determine the long-term outcome with the treatment.

## 緒 言

最近、ステロイド剤や他の免疫抑制剤に抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) に合併した間質性肺炎 (IP) に対し、シクロスポリン A (CsA) の有効性が報告されている<sup>1,2)</sup>。CsA は主に helper T cell に作用し、IL-2 産生の抑制やそのレセプター発現量を減少させる<sup>3)</sup>。著者らの検討でも急激に呼吸不全に陥った膠原病に合併した IP の急性増悪症例 8 例の全てがステロイド剤に抵抗性を示した中で、うち 4 例に CsA 併用が著効を示した。

そこで原因不明の IP および膠原病に合併した IP の治療において、CsA 投与例の経過・予後を明らかにすることを目的とし臨床病理学的な検討を行った。

## 対象と方法

対象は 1997 年から 2003 年までの 6 年間にステロイド剤と CsA を併用投与し、組織学的診断の得られた活動性 IP30 例 (男性 20 例, 女性 10 例, 平均年齢 61.6 才) であり, IP の組織パターンと CsA 投与後の予後との関連性を臨床病理学的に検討した。胸部 CT 装置は GE 社製の HiSpeed Advantage SG を用いた。撮影条件はスライス間隔 10mm, スライス厚 1-3mm, ウィンドウ幅 1800, ウィンドウレベル 500HU で HRCT は FOV18-20cm, bone algorithm で再構成した。CT の評価は 2 人の検者が各々行い, HRCT で肺野のスリガラス状病変の拡がりや濃さの視覚的な変化を治療反応性の指標とした。統計学的分析方法は統計ソフト Stat View 5.0 を用い, 二群間の比較には  $\chi^2$  独立性の検定, Fisher の直接確率計算法あるいは Mann-Whitney 検定を用い危険率 5% 以下を有意とし, 生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。

1 虎の門病院呼吸器センター内科

2 同 病理部

3 同 放射線診断科

4 東邦大学医学部呼吸器内科

## 成 績

(1) IP30 例の組織パターンと基礎疾患, 性別 (表 1)。

原因不明の症例を IPF あるいは IIPs, 膠原病およびその類縁疾患を CVDs とすると, 以下の 4 群に分けられた。UIP/IPF が 7 例 (全例男性), non-UIP/IIPs が 9 例 (男性: 6 例, 女性: 3 例), 組織パターンは cellular NSIP 3 例, fibrotic NSIP 5 例, BOOP 1 例, UIP/CVDs が 4 例 (男性: 2 例, 女性: 2 例) で CVDs の内訳は関節リウマチ (RA) : 2 例, シェーグレン症候群 (SjS) : 2 例, non-UIP/CVDs が 10 例 (男性: 5 例, 女性: 5 例) で組織パターンは cellular NSIP 7 例, fibrotic NSIP 2 例, DAD 1 例, CVDs の内訳は皮膚筋炎 (DM) : 7 例, RA: 1 例, SjS: 1 例, 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) : 1 例であった。

表 1 IP30 例の組織パターンと基礎疾患。

- UIP/IPF: 7 例 (男: 7, 女: 0)
- Non-UIP/IIPs: 9 例 (男: 6, 女: 3)  
(NSIP(C): 3, NSIP(F): 5, BOOP: 1)
- UIP/CVDs: 4 例 (男: 2, 女: 2)  
(RA: 2, SjS: 2)
- Non-UIP/CVDs: 10 例 (男: 5, 女: 5)  
(NSIP(C): 7, NSIP(F): 2, DAD: 1)  
(DM: 7, RA: 1, SjS: 1, MPA: 1)

CVDs: 膠原病およびその類縁疾患  
(C: cellular, F: fibrotic)

(2) CsA の投与理由, 前治療, 投与量, 投与期間, 副作用。

CsA の投与理由は 1) ステロイド剤無効あるいは減量困難が 21 / 30 例 (70%) 2) 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の診断基準<sup>4)</sup>に基づく IP の急性増悪が 9 / 30 例 (30%) であった。4 群における CsA 投与前のステロイド剤投与期間は平均 1.1 から 19.5 カ月, CsA 併用時の一日投与量は UIP/IPF ではパルス療法施行中もありプレドニン換算で平均 169mg と多く, 他の 3 群では 26mg から 40mg であった。なお, IP の急性増悪に対し全例でステロイド剤のパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日 × 3 日間) が施行されていた。また CsA の初期投与量は 50 ~ 200mg/日 でトラフ値は 100 ~ 150ng/ml に維持されていた。CsA 投与期間は 7 日

～67カ月で平均14.2カ月、副作用は1例(3.3%)のみに肝機能障害が認められたがCsA投与中止後改善した。

(3) 組織パターン/基礎疾患とCsA投与後の経過・予後・生存率。

CsAの効果は投与前後における胸部HRCT上の肺野のスリガラス状病変の拡がりや濃さおよび同一条件下でPaO<sub>2</sub> 10torr以上の変化の比較で判定し、両者共に改善した場合を改善、両者共に悪化した場合を悪化、それ以外を不変とした。その結果、改善は4/30例(13%)で効果発現までの期間は5日～15日で平均10日であった。安定は12/30例(40%)、悪化は14/30例(47%)であった。次に4群におけるCsA投与後の経過・予後を検討した。UIP/IPFは全例が悪化した。non-UIP/IIPs, UIP/CVDs, non-UIP/CVDsでは50%～78%が改善あるいは安定し、22%～50%が悪化した。UIP/IPFは他の3群に比し有意に悪化例が多いことが示された(表2)。

表2 組織パターン/基礎疾患とCsA投与後の経過(4群)。

組織パターン/基礎疾患	改善	安定	悪化
UIP/IPF (n=7例)	0例(0%)	0例(0%)	7例(100%)
Non-UIP/IIPs (n=9例)	1例(11%)	6例(67%)	2例(22%)
UIP/CVDs (n=4例)	0例(0%)	2例(50%)	2例(50%)
Non-UIP/CVDs (n=10例)	3例(30%)	4例(40%)	3例(30%)

\*: p<0.05

CsA投与後生存率の比較でもnon-UIP/CVDs, non-UIP/IIPs, UIP/CVDs, UIP/IPFの順で悪いことが示されUIP/IPFの平均生存期間は約6カ月であった(図1)。

次にNon-UIPを組織型別に細分化しUIPと合わせた計8群の組織パターン/基礎疾患とCsA投与後の経過を検討した。UIP/IPFは全例が悪化した。UIP/CVDsは半数が安定、残りの半数は悪化、cellular NSIPではIIP, CVD共に86%以上の例が改善あるいは安定したがfibrotic NSIPではIIP, CVD共に改善例はなく約半数ずつが安定と悪化を示した。またBOOPは安定、DADは悪化した(表3)。

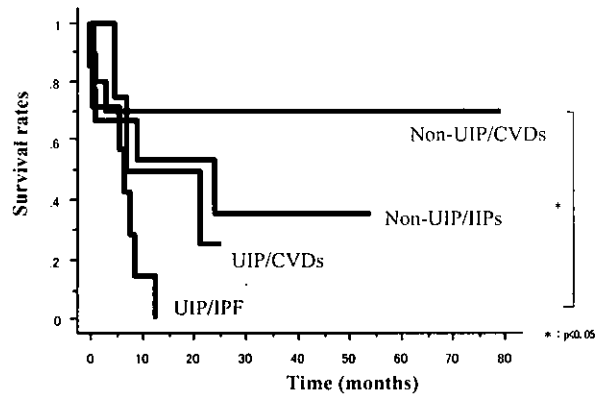


図1 組織パターン/基礎疾患とCsA投与後生存率(4群)。

これら8群におけるCsA投与後の生存率ではcellular NSIP, fibrotic NSIP, UIP共にCVDsの方がIIPsより予後良好であることが示された(図2)。

(4) UIP/IPFの急性増悪症例におけるCsA投与群と非投与群の予後の比較(表4)。過去の報告によるとCsA非投与群では急性増悪後平均1.0から4.2カ月間で97.1%以上が死亡し、一方投与群では平均2.3から5.4カ月間で43%～75%が死亡し<sup>5-7)</sup>、20%～57%が生じた。今回の検討では全例死亡したが急性増悪後死亡までの期間は平均6.2カ月、最長13

表3 組織パターン/基礎疾患とCsA投与後の経過(8群)。

(Autopsy:12, VATS:17, Autopsy+VATS:1)

組織パターン/基礎疾患	改善	安定	悪化
UIP (n=11)	IPF (7) 0例(0%) CVDs (4) (RA:2, SJS:2) 0例(0%)	0例(0%) 2例(50%)	7例(100%) 2例(50%)
C-NSIP (n=10)	IIPs (3) 1例(33%) CVDs (7) (DM:5, RA:1, MPA:1) 3例(43%)	2例(67%) 3例(43%)	0例(0%) 1例(14%)
F-NSIP (n=7)	IIPs (5) 0例(0%) CVDs (2) (DM:1, SJS:1) 0例(0%)	3例(60%) 1例(50%)	2例(40%) 1例(50%)
BOOP	IIP (1) 0例(0%)	1例(100%)	0例(0%)
DAD	CVD (1) (AMD:1) 0例(0%)	0例(0%)	1例(100%)

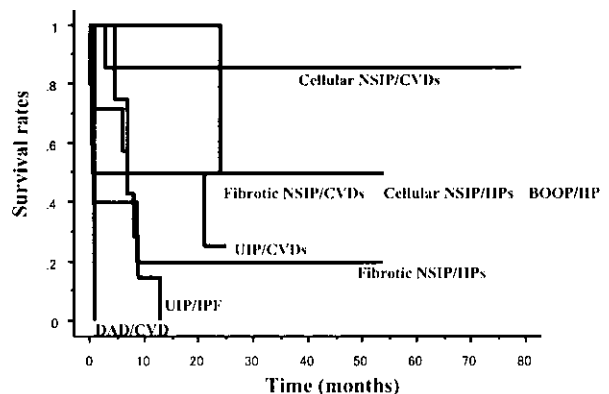


図2 組織パターン/基礎疾患とCsA投与後生存率(8群)。