

表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比較.

報告者	生存 (AE後の期間)	死亡 (AE後の期間)
<b>投与群</b>		
本検討 (n=4例)	0例 (0%)	4例 (100%) 6.2±5.8mo (0.34~13mo)
澤田ら (n=7例)	4例 (57%) 25.5±22.7mo (2~52 mo)	3例 (43%) 5.4±8.0mo (1.0~29 mo)
稲瀬ら (n=20例) 全国調査	4例 (20%)	15例 (75%) 2.3±1.6mo (0.23~6.5 mo)
<b>非投与群</b>		
吉村ら (n=35例)	1例 (2.9%)	34例 (97.1%) 1.0mo (0.1~4 mo)
澤田ら (n=6例)	0例 (0%)	6例 (100%) 4.2±5.5mo (0.5~15 mo)

カ月生存している。これは吉村らの当科における非投与群 34 例での平均 1 カ月、最長 4 カ月の生存と比較すると良好であった。

## 考 察

ステロイド剤抵抗性の PM/DM に合併した IP に対する CsA の有用性は自験例<sup>8)</sup>を含め確認されている。なお、最近 UIP/IPF 症例でもステロイド剤と CsA の併用投与により生存期間の延長あるいはステロイド剤の減量が可能になったことが報告されている<sup>9-13)</sup>。

今回、CsA 投与後の経過は non-UIP/IIPs の 78%、UIP/CVDs の 50%、non-UIP/CVDs の 70% が改善あるいは安定した。UIP/IPF は他の 3 群に比し有意に予後不良であった。なお組織型別では改善例は全例 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。今迄に UIP/IPF と UIP/CVD の予後を比較した報告は殆どないが最近、Bouros らは PSS に合併した UIP と NSIP の 5 生率を比較しそれぞれ 82%、91% と UIP/IPF に比しいずれも良好であったと報告した<sup>14)</sup>。筆者らも過去に UIP/CVD と UIP/IPF を病理組織学的に比較検討したところ胞隔炎を主とする IPF に対し CVD では胞隔以外の広義の間質 (血管・気管支周囲組織、小葉間間質、胸膜固有層など) にも線維化が認められ、蜂巢肺の嚢胞は IPF では径 3mm から 7mm 迄で比較的均等且つ密に分布したが CVD では径 5mm 以下のものが多かった。すなわち、PSS では径 1mm から 3mm 迄の一層小さな嚢胞が均

等に分布するが RA, SLE, PN では嚢胞の大きさは径 1mm から 6mm 迄で不均等且つ限局性に分布する傾向がみられた。また UIP/PSS, UIP/RA は UIP/IPF に比し臨床経過が長い例が多いことを報告した<sup>15)</sup>。さらに健常者、UIP/PSS, UIP/IPF の年間肺活量減少率を比較したところそれぞれ 0.03 l/年、0.05 l/年、0.15 l/年で UIP/PSS は UIP/IPF に比し緩徐な進行を示し、急性増悪も生じにくかった。生存率の比較でも UIP/PSS の 5 生率は 84.4%、10 生率は 72.8% で UIP/IPF の 45.0%、15.4% に比し著しく良好であった<sup>16)</sup>。この様に UIP/IPF と UIP/CVD の予後の差は炎症の主座が組織学的に異なることと拘束性障害の進行度の差などが関与していることが示唆された。

UIP/IPF の急性増悪症例については澤田ら<sup>6)</sup>が、CsA 非投与群では 6 例全例 (100%) が 15 カ月以内に死亡したのに対し投与群では 7 例中 4 例 (57%) に平均 25.5 カ月の生存を報告した。稲瀬ら<sup>7)</sup>も全国調査の結果、投与群の 20 例中 4 例 (20%) の生存を報告している。吉村ら<sup>9)</sup>の当科における非投与群 35 例の検討でも 34 例 (97.1%) が平均 1.0 カ月で死亡した。今回の検討では投与群 4 例全例が死亡したが急性増悪後平均 6.2 カ月、最長 13 カ月生存し、非投与群に比し生存期間の延長を認めた。さらに病理組織パターンは予後を良く反映したので HRCT で蜂巢肺が明らかで臨床的に UIP/IPF として典型的な症例以外の IP では治療方針の決定に際し可能な限り組織学的検討をすることが重要であることが示唆された。

なお、改善例において CsA 投与後臨床的に改善するまでの期間は平均 10 日で他の免疫抑制剤に比し短く、最も早い例では 5 日後より改善が明らかとなった。副作用は 1 例に肝機能障害が認められたが中止後改善しておりトラフ値を 100 ~ 150ng/ml に維持すれば安全に投与できると考えられた。

以上、ステロイド剤抵抗性 IP および IP の急性増悪に対し CsA 併用投与後の経過・予後を明らかにした。今後、IP に対する CsA の有効性を判定するためには更に症例を集積しステロイド剤単独あるいは他の免疫抑制剤併用群との比較検討を期している。

参考文献

- 1) 安藤聡一郎, 小林茂人, 山中健次郎, 他: シクロスポリンの併用が有効と考えられた多発性筋炎に合併した間質性肺炎の2症例. *リウマチ* 1995; 35: 95-99.
- 2) Gruhn WB, Diaz-Buxo JA: Cyclosporin treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. *J Rheumatol* 1987; 14: 1045-1047.
- 3) Bunjes D, Hardt C, Rollinghoff M: Cyclosporin A mediates immunosuppression on primary cytotoxic T cell responses by impairing the release of interleukin 1 and interleukin 2. *Eur J Immunol* 1981; 11: 657-661.
- 4) 佐藤篤彦: 特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成6年度研究報告書, 1995; 9-11.
- 5) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 他: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. *日胸疾会誌* 1984; 22: 1012-1020.
- 6) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野 剛, 他: 特発性間質性肺炎急性増悪に対する CyclosporinA, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 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, 1999年度研究報告書, 2000; 104-107.
- 7) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角 勇樹, 他: 特発性間質性肺炎急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査. 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, 2000年度研究報告書, 2001; 230-232.
- 8) 染谷貴司, 本間 栄, 川畑雅照, 他: ステロイド療法に抵抗性でシクロスポリンの併用が著効を奏した皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の一例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 730-731.
- 9) 大谷義夫, 澤田めぐみ, 海野 剛, 他: 間質性肺炎における CyclosporinA の治療効果の検討. 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, 1999年度研究報告書, 2000; 100-103.
- 10) Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, *et al*: Efficacy of cyclosporin to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 909-914.
- 11) Fukazawa M, Kawano M, Hisano S, *et al*: Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 441-442.
- 12) Alton EFWF, Johnson M, Turner-Warwick M: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989; 83: 277-279.
- 13) Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, *et al*: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46: 592-595.
- 14) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, *et al*: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- 15) 本間 栄: 膠原病肺の病理. *日胸疾会誌* 1985; 23: 332-347.
- 16) Kishi K, Homma S, Tsuboi E, *et al*: Long-term follow up study of pulmonary fibrosis in progressive systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 152S.

# ステロイド抵抗性，ステロイド減量困難の間質性肺炎に対する シクロスポリン A の有効性

大河内真也 海老名雅仁 木村雄一郎 田澤立之  
鯉沼 代造 久田 修 貫和 敏博

間質性肺炎に対する新しい治療の試みとしてシクロスポリン A が注目されている。我々は 2000 年 4 月から 2003 年 11 月までに当科で Cyclosporin A (CyA) を投与された間質性肺炎および膠原病肺 18 例の臨床像を検討し、CyA 投与の意義を考察した。内訳は IPF 9 例、fNSIP 1 例、COP 2 例、CVD-IP 6 例であった。CVD-IP は PM 2 例、PSS, RA, Sjogren Syndrome, Overlap syndrome 各 1 例である。Cyclosporin A は全例トラフ値 100-120ng/ml を維持するように投与されていた。これら症例のカルテ、入院サマリーより臨床経過、各検査値 (KL6, Sp-D, LDH, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、CT 画像の変化を参照しレトロスペクティブに検討した。IPF, fNSIP, COP, CVD-IP とともに CyA が有用と考えられる症例が存在した。特にシクロスポリン単独投与群もしくは少量ステロイド併用群よりも、CyA 併用前にステロイドを十分投与されたにも関わらずコントロールできない症例 (ステロイド抵抗性症例)、あるいはステロイド減量困難のため CyA を併用した症例に対して有効例が多く見られた。CyA の副作用は全体的に軽微であり、現時点でステロイド以外に適切な治療薬がない現状下では、ステロイド抵抗性、減量困難例に対する CyA 投与の効果は許容されると思われた。現時点では観察期間が短いため、長期予後を改善するかどうかについては不明である。さらにプロスペクティブな検討を考慮した症例の蓄積が重要であると考えられた。

## **Cyclosporin A provides a promising therapy for the patients with interstitial pneumonia resistant to steroid therapy**

Ohkouchi S, Ebina M, Kimura Y, Tazawa R  
Koinuma D, Hisata S, Nukiwa T

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

Although cyclosporin A (CyA) is a potent immunosuppressive drug, its therapeutic effect on interstitial pneumonias has not been proved yet. We retrospectively examined 18 patients with interstitial pneumonias resistant to steroid therapy. These patients included nine with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), one with fibrotic type of nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP), two with cryptogenic organizing pneumonia (COP), and six with collagen vascular diseases induced interstitial pneumonia (CVD-IP). The administration dose of CyA for each patient was decided by its serum concentration (trough level, 100-120 ng/ml). The effects of CyA was estimated by the improvement of (1) the clinical symptoms of the patients, (2) the abnormal shadows on high resolution CT (HRCT), (3) pulmonary function tests, (4) the serum levels of SP-D, KL-6, or LDH, and (5) the ratio of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Improvement was approved by the changes over 20% from the values of these factors before treatment. Useful effects were revealed in seven out of nine patients with IPF, one patient with fNSIP(1/1), two patients with COP(2/2) and four of six patients with CVD-IP. Remarkable effects of CyA therapy were shown in the patients taking over 30mg of prednisolone. The side effects of CyA therapy were scarcely observed. Although our observation period of these patients is rather short (1-45 months), these results suggested that the CyA therapy was effective to the patients resistant with steroid therapy, especially in combination with over 30 mg of predonisolone. Further prospective study based on a large number of patients is required to evaluate the clinical effects of CyA therapy on the patients with interstitial pneumonias.

## はじめに

間質性肺炎に対する有用な治療は確立されていない。間質性肺炎に対する治療の中心は、プロスペクティブな臨床試験では有用性が示されていないのにも関わらず、未だにステロイド剤が中心である。ATS/ERS の特発性肺線維症 (IPF) の診断と治療に関する consensus statement では、既存の治療で得られる効果はわずかであることが強調されており、ステロイドに代わりうる、もしくは併用で効果を発揮する薬剤による有用な治療を開発することが急務である<sup>1,3)</sup>。Cyclosporin A (CyA) は土壤真菌から分離された抗生物質様生理活性物質由来の 11 個の疎水性ポリペプチドからなる免疫抑制剤の一種である。その作用は細胞内のシクロフィリンと結合し複合体を作ることにより、カルシニューリンと NF-AT の脱リン酸化の抑制し、IL2 遺伝子の転写をブロックすることにより活性化 T リンパ球を抑制することによる<sup>4)</sup>。前述の ATS/ERS の consensus statement では、IPF に対して検討された、あるいは検討されている薬としてステロイド、他の免疫抑制薬 (azathioprine, cyclophosphamid, methotrexate 等)、コラーゲン形成抑制作用のあるコルヒチン、抗線維化薬としてのインターフェロン- $\gamma$ 、ピルフェニドン等とともに挙げられているが、効果に関しては毒性などから積極的な評価は

受けていない<sup>2)</sup>。しかしながら近年、血中濃度のばらつきを改善したマイクロエマルジョン製剤が開発され、トラフ値を守って投与すれば、肝腎障害、骨髄抑制、発がん等の副作用は軽微となった<sup>5,6)</sup>。また DM に合併した急性進行性間質性肺炎に対する CyA の早期投与の有用性などが最近頻繁に報告されるようになり、IPF を含めた他の間質性肺炎に対しても新たに効果を検証する必要がある<sup>7)</sup>。今回、我々は当科で Cyclosporin A (CyA) を投与された特発性間質性肺炎および膠原病肺 18 例の臨床像を検討し、間質性肺炎に対する CyA 投与の意義を考察した。

## 対象と方法

症例は 2000 年 4 月から 2003 年 11 月までに東北大学加齢医学研究所附属病院呼吸器内科および東北大学医学部附属病院遺伝子呼吸器内科 (前述加齢研附属病院呼吸器内科の改組により設置) において Cyclosporin A (CyA) を投与された間質性肺炎および膠原病肺 18 例である。18 例の内訳は IPF 9 例、fNSIP 1 例、COP 2 例、CVD-IP 6 例である (表 1)。IPF 9 例のうち 1 例が VATS 下肺生検により診断を受けたが、残り 8 例は一般状態の悪化のため肺生検を施行せずに、画像等を参考に診断した。fNSIP の症例は VATS 下肺生検により診断され、い

表 1 症例の内訳

No.	Age / Sex	診断名	前治療	問題合併症	CyA 導入理由
1	64 F	IPF(SLB)	pulse(mPSL)/PSL30	ステロイド依存	PSL 抵抗性 (急性増悪の進行)
2	63 M	IPF(clinical)	pulse(mPSL)/*2/PSL60	糖尿病	PSL 抵抗性 (急性増悪の進行)
3	56 M	IPF(clinical)	pulse(mPSL)/PSL60	ステロイド精神障害	PSL 減量困難 (減量中再増悪)
4	69 M	IPF(clinical)	pulse(mPSL)/PSL30	糖尿病	PSL 抵抗性 (急性増悪の進行)
5	67 F	IPF(clinical)	PSL20	骨粗鬆症	PSL 減量困難 (減量中再増悪)
6	63 M	IPF(clinical)	PSL10		CyA 優先投与
7	73 F	IPF(clinical)	PSL10(隔日)	耐糖能異常	CyA 優先投与
8	54 M	IPF(clinical)	none		CyA 優先投与
9	55 M	IPF(clinical)	PSL25	耐糖能異常	CyA 優先投与
10	65 F	f-NSIP	pulse(mPSL)/PSL50	小腸潰瘍	PSL 抵抗性 (呼吸不全進行)
11	60 F	COP	pulse(mPSL)/PSL30		PSL 抵抗性 (呼吸不全遷延)
12	73 M	COP	pulse(mPSL)/PSL30	腹肺、膀胱癌	PSL 抵抗性 (呼吸不全遷延)
13	77 F	CVD-IP(PM)	PSL17.5	骨粗鬆症	PSL 減量困難 (減量中再増悪)
14	71 F	CVD-IP(PM)	CsA/PSL2.5/ pulse(mPSL)		PSL 減量困難 (減量中再増悪)
15	49 M	CVD-IP(OL)	none		CyA 優先投与
16	48 M	CVD-IP(PSS)	none		CyA 優先投与
17	71 F	CVD-IP(RA)	PSL10	圧迫骨折	CyA 優先投与
18	70 F	CVD-IP(SS)	none		CyA 優先投与

CVD-IP は PM 2 例, PSS, RA, Sjogren Syndrome, Overlap syndrome 各 1 例であり, VATS 下肺生検で診断を行ったのは, PSS 症例一例で後の症例は TBLB と臨床像をあわせ診断した. CyA は全例トラフ値 100-120ng/ml を維持するように投与した. 薬物治療の有効性を判断する基準は, 間質性肺疾患全体に適応できるものは存在しないことが現状である<sup>2)</sup>. そのため我々は治療効果をレトロスペクティブな検討, すなわちカルテ, 入院記録より臨床経過, 各検査値 (KL6, Sp-D, LDH, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), 画像, 自覚症状の改善等により総合的に判断し, CyA 投与の意義を考察した. KL6, Sp-D, LDH, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の評価は以下のように行った. CyA 投与

前後 1 ヶ月の間に測定され, 導入時の検査値として適切と判断した検査値を基準値とし, KL6, Sp-D, LDH は 3 か月および 6 ヶ月, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> は 1 ヶ月から 2 ヶ月の間の値を参考にし, 基準値と比べ 20% 以上の増減があった場合に改善もしくは悪化と判断した. KL6, Sp-D, LDH は低下した場合, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> は増加した場合に改善と判断した. また, CyA がどのような状況下で使われることに適するかを検討するため, CyA 導入理由別に①十分量のステロイドを投与したものの奏功しなかったため投与された群 (ステロイド抵抗性群), ②再燃等によりステロイド減量 (テーパリング) がうまくいかなかったために投与された群 (ステロイド減量困難群),

表 2 CyA 投与効果のまとめ

No./Age/Sex	診断名	前S/PD作治療		C <sub>2</sub> A導入理由	C <sub>2</sub> A臨床効果	KL6 <sup>1)</sup>		SpD <sup>1)</sup>		LDH <sup>1)</sup>		PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <sup>2)</sup> 転帰 <sup>2)</sup> (期間)			
		パルス <sup>3)</sup>	経口PSt.			3ヶ月	6ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	3ヶ月	6ヶ月		
1	64 F	IPF(SLB)	1回	30mg	PSI抵抗性	急性増悪軽快	改善	NT	不変	NT	悪化	NT	改善	死亡	15ヶ月
2	63 M	IPF(cinical)	2回	60mg	PSI抵抗性	急性増悪軽快	改善	改善	改善	悪化	悪化	悪化	改善	死亡	8ヶ月
3	56 M	IPF(cinical)	1回	60mg	PSI減量困難	PSI減量成功	改善	NT	NT	NT	悪化	NT	改善	死亡	3ヶ月
4	69 M	IPF(cinical)	1回	30mg	PSI抵抗性	急性増悪軽快	改善	改善	改善	悪化	悪化	悪化	不変	生存	10ヶ月
5	67 F	IPF(cinical)	なし	20mg	PSI減量困難	PSI減量成功	改善	悪化	不変	不変	不変	不変	NT	生存	6ヶ月
6	63 M	IPF(cinical)	なし	10mg	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	不変	改善	不変	不変	不変	不変	NT	生存	5ヶ月
7	73 F	IPF(cinical)	なし	10mg隔日	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	悪化	不変	不変	不変	不変	悪化	悪化	生存	4ヶ月
8	54 M	IPF(cinical)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	NT	NT	NT	NT	不変	NT	NT	生存	1ヶ月
9	55 M	IPF(cinical)	なし	25mg	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	悪化	NT	NT	NT	不変	NT	NT	生存	3ヶ月
10	65 F	G-SNIP	1回	50mg	PSI抵抗性	呼吸不全軽快	改善	改善	NT	NT	不変	改善	NT	生存	34ヶ月
11	60 F	COP	1回	30mg	PSI抵抗性	呼吸不全軽快	改善	改善	改善	改善	悪化	不変	改善	生存	45ヶ月
12	73 M	COP	1回	30mg	PSI抵抗性	呼吸不全軽快	不変	不変	不変	改善	不変	不変	改善	生存	9ヶ月
13	77 F	CVD-IP(PM)	なし	17.5mg	PSI減量困難	PSI減量成功	不変	悪化	NT	NT	改善	改善	NT	生存	24ヶ月
14	71 F	CVD-IP(PM)	1回	2.5mg	PSI減量困難	PSI減量成功	改善	改善	改善	改善	改善	不変	不変	生存	7ヶ月
15	49 M	CVD-IP(OL)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	NT	NT	NT	NT	改善	改善	NT	生存	7ヶ月
16	48 M	CVD-IP(PSS)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	NT	NT	NT	NT	改善	改善	NT	生存	27ヶ月
17	71 F	CVD-IP(RA)	なし	10mg	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	NT	NT	NT	NT	改善	改善	NT	生存	1ヶ月
18	70 F	CVD-IP(SS)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	改善	改善	改善	改善	改善	改善	NT	生存	7ヶ月

1.CyA投与前後1ヶ月の測定値より20%以上、値が動いた場合を改善もしくは悪化と規定した。  
 2.No.1,3の死亡原因は急性増悪、No.2の死亡原因は原因不明の突然死であった。副作用としてNo.1に肝機能障害、No.2にCMV感染症、No.10に帯状疱疹、No.14の倦怠感であるがいずれも経過観察もしくは薬物療法で軽快した。  
 3.パルスに用いた薬剤はメチルプレドニゾンである。

表 3 CyA 投与効果のまとめ (導入理由別)

No./Age/Sex	診断名	前S/PD作治療		C <sub>2</sub> A導入理由	C <sub>2</sub> A臨床効果	KL6 <sup>1)</sup>		SpD <sup>1)</sup>		LDH <sup>1)</sup>		PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <sup>2)</sup> 転帰 <sup>2)</sup> (期間)			
		パルス <sup>3)</sup>	経口PSt.			3ヶ月	6ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	3ヶ月	6ヶ月				
<b>A. IPF: PSI抵抗性もしくは減量困難例</b>															
2 <sup>4)</sup>	63 M	IPF(cinical)	2回	60mg	PSI抵抗性	急性増悪軽快	改善	改善	改善	悪化	悪化	悪化	改善	死亡	8ヶ月
3	56 M	IPF(cinical)	1回	60mg	PSI減量困難	PSI減量成功	改善	NT	NT	NT	悪化	NT	改善	死亡	3ヶ月
1	64 F	IPF(SLB)	1回	30mg	PSI抵抗性	急性増悪軽快	改善	NT	不変	NT	不変	NT	改善	死亡	15ヶ月
4	69 M	IPF(cinical)	1回	30mg	PSI抵抗性	急性増悪軽快	改善	改善	改善	悪化	悪化	悪化	不変	生存	10ヶ月
5	67 F	IPF(cinical)	なし	20mg	PSI減量困難	PSI減量成功	改善	悪化	不変	不変	不変	不変	NT	生存	6ヶ月
10	65 F	G-SNIP	1回	50mg	PSI抵抗性	呼吸不全軽快	改善	改善	NT	NT	不変	改善	NT	生存	34ヶ月
11	60 F	COP	1回	30mg	PSI抵抗性	呼吸不全軽快	改善	改善	改善	改善	悪化	不変	改善	生存	45ヶ月
12	73 M	COP	1回	30mg	PSI抵抗性	呼吸不全軽快	不変	不変	不変	改善	不変	不変	改善	生存	9ヶ月
<b>B. CVD-IP: PSI抵抗性もしくは減量困難例</b>															
13	77 F	CVD-IP(PM)	なし	17.5mg	PSI減量困難	PSI減量成功	不変	悪化	NT	NT	改善	改善	NT	生存	24ヶ月
14	71 F	CVD-IP(PM)	1回	2.5mg	PSI減量困難	PSI減量成功	改善	改善	改善	改善	改善	不変	不変	生存	7ヶ月
<b>C. IPF: 症状悪化傾向例</b>															
9	55 M	IPF(cinical)	なし	25mg	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	悪化	NT	NT	NT	不変	NT	NT	生存	3ヶ月
6	63 M	IPF(cinical)	なし	10mg	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	不変	改善	不変	不変	不変	不変	NT	生存	5ヶ月
7	73 F	IPF(cinical)	なし	10mg隔日	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	悪化	不変	不変	不変	不変	悪化	悪化	生存	4ヶ月
8	54 M	IPF(cinical)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	NT	NT	NT	NT	不変	NT	NT	生存	1ヶ月
<b>D. CVD-IP: 症状悪化傾向例</b>															
17	71 F	CVD-IP(RA)	なし	10mg	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	生存	1ヶ月
15	49 M	CVD-IP(OL)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	確認できず	NT	NT	NT	NT	改善	改善	NT	生存	7ヶ月
16	48 M	CVD-IP(PSS)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	NT	NT	NT	NT	改善	改善	NT	生存	27ヶ月
18	70 F	CVD-IP(SS)	なし	なし	C <sub>2</sub> A優先投与	症状軽快	改善	改善	改善	改善	改善	改善	NT	生存	7ヶ月

1.CyA投与前後1ヶ月の測定値より20%以上、値が動いた場合を改善もしくは悪化と規定した。  
 2.No.1,3の死亡原因は急性増悪、No.2の死亡原因は原因不明の突然死であった。副作用としてNo.1に肝機能障害、No.2にCMV感染症、No.10に帯状疱疹、No.14の倦怠感であるがいずれも経過観察もしくは薬物療法で軽快した。  
 3.パルスに用いた薬剤はメチルプレドニゾンである。  
 4.症例は疾患、C<sub>2</sub>A導入理由別に分類し、前治療で用いた経口PSt.量の順に並べた。

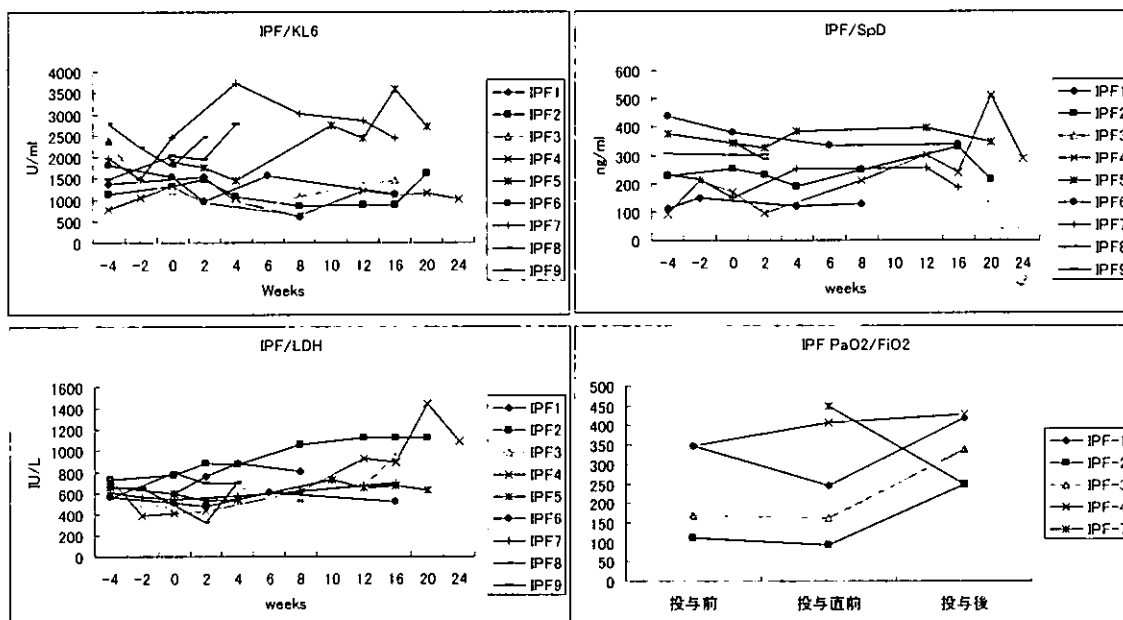
③ステロイドの治療が行われていないか少量である症例の症状悪化時に、ステロイド増量より CyA 投与優先したもの (CyA 優先投与群) の 3 群に分けて検討した (表 1)。

## 結 果

前治療としてはプレドニンを服用していたものが 14 例であり、プレドニン投与を事前に受けていなかった 4 例のうち 1 例は IPF, 3 例は CVD-IP 症例であった。呼吸不全の進行もしくはテーパリング中の再増悪によりメチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法を受けたものは IPF 4 例, fNSIP 1 例, COP 2 例であった。前治療のステロイド投与の際、問題となったステロイドによる合併症は耐糖能異常 4 例および骨粗鬆症, 圧迫骨折等の整形外科的合併症 3 例などでありこれらも CyA を投与する理由となった (表 1)。IPF 9 例中 7 例, fNSIP 1 例中 1 例, COP 2 例中 2 例, CVD-IP 6 例中 4 例の治療で臨床症状が軽快したと考えられた (表 2)。有用と考えられた所見は臨床効果もしくは KL6, Sp-D, LDH, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の軽快などである。IPF 9 例のうち臨床症状の軽快を見た 7 例の内訳は急性

増悪の軽快を見たもの 3 例, PSL の安全な減量を可能としたものが 2 例, 咳嗽・労作時息切れなどの改善をみたもの 2 例であった。3 ヶ月の時点で KL6 は 9 例中 5 例で改善 (減少), SpD は 8 例中 2 例で改善 (減少), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> は 5 例中 3 例で改善 (増加) した。しかしながら IPF ではこれらの値が 6 ヶ月の時点で再び悪化に転じている例もあった。fNSIP は 1 例のみであるが、呼吸不全の軽快および、3 ヶ月の時点から KL6 が改善 (減少) と 6 ヶ月の時点での KL6, LDH の改善 (減少) をみた。COP 2 例は特に臨床症状の改善に有効性を認めた疾患群であり、PSL 抵抗性の呼吸不全が投与翌日より著明に改善した。3 ヶ月の時点で KL6 は 1 例, SpD は 1 例の改善 (減少) が見られ 6 ヶ月の時点で KL6 は 1 例で改善 (減少), SpD は 2 例で改善 (減少) した。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> は 2 例で改善 (増加) した。CVD-IP では 6 例中 4 例で臨床的に有効であった。内訳は PSL の安全な減量を可能としたものが 2 例, 咳嗽・労作時息切れなどの改善をみたもの 2 例であった。3 ヶ月の時点で KL6 は 3 例中 2 例で改善 (減少), SpD は 3 例中 2 例で改善 (減少), LDH も 6 例中 5 例改善し, 6 ヶ月の時点でもその傾向は変わらなかった。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> は 1 例中 1 例で不変であった。

## IPFにおける各マーカーの推移



CyA開始時を0週とし、一ヶ月前より半年後までの各症例のマーカーの経時的変化を示した。

図 1 IPF 症例における各マーカーの推移。KL6, Sp-D の反応は CyA 投与後、数週間してから減少に転じることが多い。特に KL6 でその傾向が著明である。IPF 以外の疾患群でも同様であった。

CVD-IP 群では LDH の改善が IIPs 群より著明であった。18 例のうち IPF の 3 例が死亡したが、2 名は急性増悪の再燃、1 名は原因不明の突然死であった。次に 18 名を CyA 導入理由およびステロイド投与量で分類しなおして検討した。IPF、NSIP、COP からなる IIPs 群および CVD-IP 群ともに PSL 抵抗もしくは減量困難を理由に投与された群で臨床効果、各検査値の改善がより多く見られた。PSL の併用量はより多い群で有効性が高い傾向が認められた (表 3)。CyA 投与において KL6、SpD の減少が見られた場合でもその動きは遅れる傾向があり特に KL6 で顕著であった (図 1)。副作用については肝機能障害、CMV 感染、帯状疱疹などが見られたが、いずれも薬物療法で軽快し、耐容可能であった (表 2)。PSL 抵抗性で CyA 併用の効果があった典型例 (症例 No.2) を図 2 に、PSL 減量困難で CyA 併用の効果があった典型例 (症例 No.10) を図 3 に示した。

#### 考察・結論

呼吸器疾患では CVD-IP、COP、fNSIP に関してわが国を中心に CyA の有効例が報告されている<sup>7,9)</sup>。我々の経験からも fNSIP、COP、CVD-IP いずれの群でも CyA が有用と考えられる症例が存在すると考えられた。有効と考えた所見は臨床症状の軽快、KL6、Sp-D の減少、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の改善、画像所見の改善などである。しかしながら CyA の効果が一時的と考えられる例 (特に IPF 群) もあり、病型の違いにより CyA の効果に差異がある可能性が示唆された。CyA が間質性肺炎群の長期予後を改善するかどうかも現時点では不明であり、臨床的な意義をさらに様々な症例別に詳細に検討する必要がある。IPF の死亡例 3 例はいずれも CyA 併用で効果を認めた群であり、短期間の臨床効果と長期予後は必ずしも相関し得ないことを示しているのかもしれない。間質性肺炎の病態において KL6、SpD、LDH の増減がどのような意味を持っているかも今後検討する必要があると考えられた。また今回の分析からステロイド抵抗性、減量困難例での CyA 使用群において有効例がより多く見られる傾向が浮き上がってきた。CVD-IP 群では IPF、fNSIP、COP に比べ CyA の臨床効果ははっきりしない印象があったが、これは病型の違いを反映しているよ

りもむしろステロイドを併用していないものが 3 例と他の群に比べて多く、ステロイド併用を十分量行っているかどうかは症状の緩和に反映していると考えられた。CyA の副作用は我々の経験では軽微であった。難治性間質性肺疾患にステロイド以外の適切な治療薬がない現在の状況では、ステロイド抵抗性、減量困難例、ステロイドによる副作用が問題となる症例に対しては CyA の投与は許容されると考える。その際、ステロイドを十分量加えることが必要だろうと思われる。これらの背景をふまえ、プロスペクティブな症例の蓄積と検討が重要である。

#### 参考文献

- 1) American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:277-304.
- 2) 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.
- 3) Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32: 69s-80s.
- 4) 門田淳一：抗炎症薬、免疫抑制薬。呼吸器疾患最新の治療。76-80。2004
- 5) Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P, Helderma H; CONSENT: Consensus on Substitution in European Transplantation. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001. *Clin Ther.* 2003; 25 (6) : 1654-69.
- 6) Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderma H, Bunnapradist S, Leichtman A, Bennett MW, Tejani A, Takemoto SK. Report of the American Society of Transplantation conference

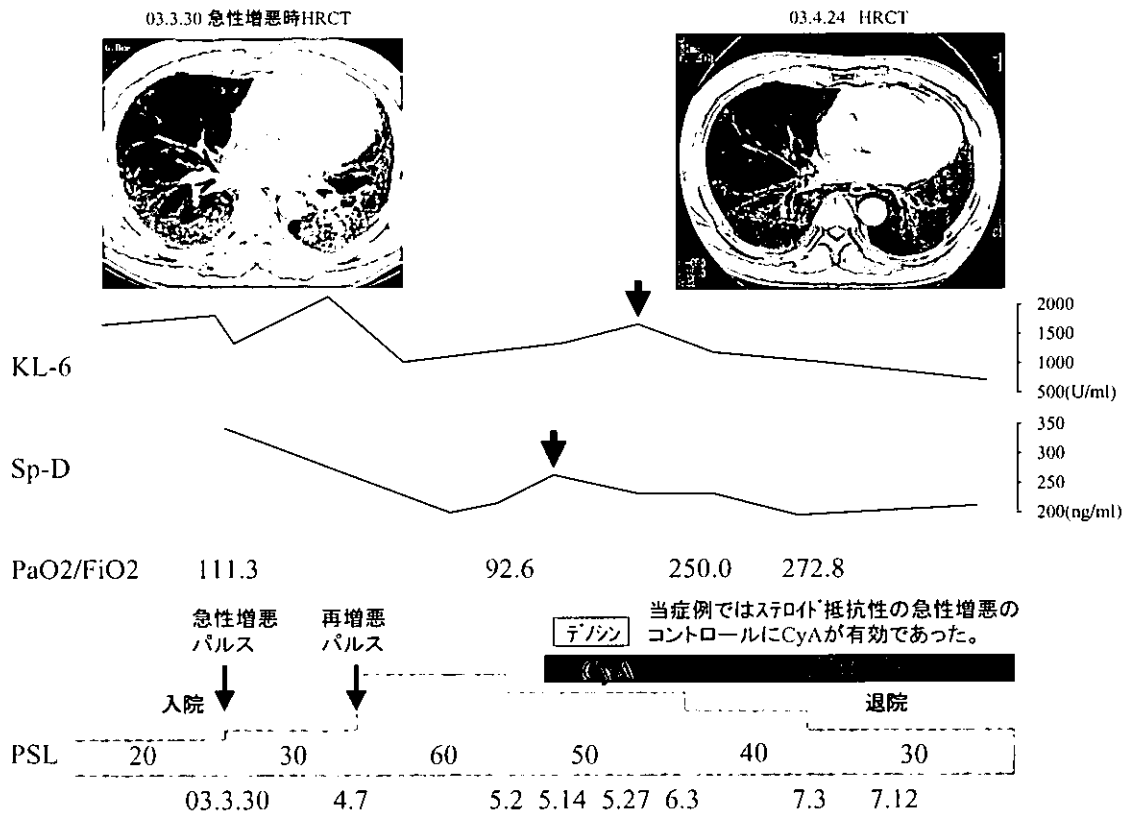
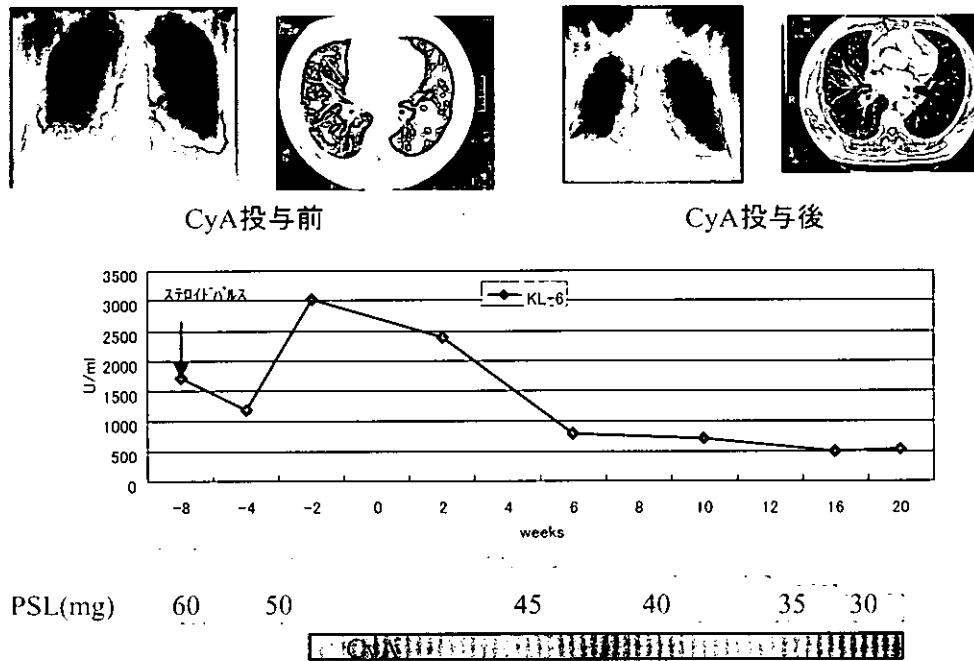


図2 ステロイド抵抗性病勢にCyA投与が有効であった例(症例2:IPF)。ステロイドパルス療法を2回試行しても病勢コントロールが不能であったが、CyA投与後著明に臨床症状が改善した。CyA併用下に安全にプレドニンを減量可能であった。途中、サイトメガロ感染症を合併したがデスミン投与で軽快した。



PSLによる小腸潰瘍のため減量(60→50)したが、呼吸状態悪化のためCyA併用。その結果、PSL減量・中止が可能であった症例。

図3 ステロイド減量困難例にCyA投与が有効であった例(症例10:NSIP)。この例ではプレドニン減量中、症状の急激な再燃を見たがCyA併用で安全にテーパリングが可能であった。



on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant*. 2003; 3: 1211-5.

- 7) 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 中谷龍王, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎 *日呼吸会誌*, 2003; 41: 427-433.
- 8) Inase N, Sawada M, Ohtani Y, Miyake S, Isogai S, Sakashita H, Miyazaki Y, Yoshizawa Y. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med*. 2003; 42: 565-70.
- 9) Koinuma D, Miki M, Ebina M, Tahara M, Hagiwara K, Kondo T, Taguchi Y, Nukiwa T. Successful treatment of a case with rapidly progressive Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern Med*. 2002; 41: 26-9.

# 間質性肺炎症例に対するシクロスポリン使用経験と 血中濃度モニタリング

千田 金吾<sup>1</sup> 榎本 紀之<sup>1</sup> 須田 隆文<sup>1</sup> 宮本 康敬<sup>2</sup>  
松本 一彦<sup>2</sup> 橋本 久邦<sup>2</sup>

近年、ステロイド抵抗性の間質性肺炎症例に対しシクロスポリン (CsA) の効果が期待されているが、CsA 投与においては安全性と効果の指標として血中濃度モニタリングが不可欠である。当院において CsA を投与した全 58 例において、投与前の血中濃度 C0、投与 2 時間後の血中濃度 C2 および投与 5 時間までの area under the concentration-time curve (AUC) : AUC0-5 を測定し検討したところ、治療効果の指標となる AUC0-5 と最も良い相関を示したのは C2 であった。また CsA を投与した間質性肺炎症例 11 例において CsA 投与にも関わらず増悪した 5 例のうち 3 例は C2 および AUC0-5 が低値であり、吸収遅延型や吸収不良型と考えられた。間質性肺炎症例においても CsA の吸収遅延型や吸収不良型を示す症例が認められるため、CsA 投与後も悪化した症例においては治療効果判定の前に C2 による血中濃度モニタリングを行うことが重要であると考えられた。

## Cyclosporin treatment of interstitial pneumonia and monitoring of serum concentration

Kingo Chida<sup>1</sup>, Noriyuki Enomoto<sup>1</sup>, Takafumi Suda<sup>1</sup>, Yasunori Miyamoto<sup>2</sup>  
Kazuhiko Matsumoto<sup>2</sup>, Hisakuni Hashimoto<sup>2</sup>

*1 Second Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine*  
*2 Pharmacy Department, Hamamatsu University School of Medicine*

Recently, cyclosporin has been reported to be a promising drug for the treatment of interstitial pneumonia. The monitoring of serum cyclosporin concentration is significant for its safety and efficacy. We measured the concentrations of this drug just before administration (C0), at 2 hours after administration (C2) and area under the concentration-time curve from administration to 5 hours later (AUC 0-5) in 58 patients. We found that C2 has strongest correlation to AUC 0-5, which indicate the efficacy of cyclosporin. In 11 cases of interstitial pneumonia, 5 cases deteriorated despite of cyclosporin treatment. Three of those 5 cases have low C2 and AUC 0-5 levels, indicating that they were a low absorber and slow absorber, which may be associated with poor response. Therefore, the monitoring of cyclosporin concentration is important especially in progressive cases of interstitial pneumonia despite of cyclosporin treatment.

はじめに

近年、多発性筋炎／皮膚筋炎 (PM/DM) を中心にステロイド抵抗性の間質性肺炎に対するシクロスポリン (CsA) の効果が多く報告されている<sup>1-3)</sup>。さらに、ステロイド抵抗性の特発性間質性肺炎 (HPS) に対する有効性も多く検討されている<sup>4-10)</sup>。CsA 投与にあたっては、その安全性と有効性の評価のため血中濃度モニタリングが必要であるが、近年その剤型がマイクロエマルジョン製剤 (ネオオラル®) に変更されたことにより薬物吸収がより安定し、モニタリングの方法も変化してきている。今回我々は CsA 投与例における血中濃度および CsA 無効の間質性肺炎症例における血中濃度との関連を検討した。

対象と方法

(I) 当院において CsA を投与し血中濃度を測定した血液疾患や腎疾患など全 58 症例において、CsA 投与前の血中濃度 C0、投与 2 時間後の血中濃度 C2 および投与 5 時間までの area under the concentration-time curve (AUC) : AUC0-5 を測定しそれぞれの相関性を検討した。AUC0-5 は台形近似法により算出した。また CsA 測定は EDTA 添加全血にて行い、測定方法は affinity column mediated immunoassay : ACMIA (デイドベーリング社) を用いた。

(II) 当院において CsA を投与した間質性肺炎症例 13 例において C0、C2、AUC0-5 と臨床効果および副作用との関連性を検討した。CsA は 2～4mg/kg/day より開始し、目標血中濃度を 80～120ng/ml として投与量の調整を行った。臨床効果判定は (1) 呼吸器症状、(2) High Resolution Computed Tomography (HRCT) 所見、呼吸生理機能の変化 (FVC ≥ 10% or DLCO ≥ 10% or PaO<sub>2</sub> ≥ 10Torr) の 3 項目中 2 項目以上の改善を改善例、2 項目以上の悪化を悪化例、それ以外を安定例とした。2 週間以上 CsA 投与が可能であった症例を対象とし、投与 3 ヶ月にて判定した。

相関関係の検定は Pearson の相関係数を用いた。

結 果

(I) 全投与例における CsA 血中濃度の評価

投与量と C0 および C2 間に明らかな強い相関性は認められなかった (Fig. 1 (a) :n=377, p<0.001, r=0.48, (b) :n=156, p<0.001, r=0.59)。また C0 と C2 間も同様であった (Fig. 1 (c) :n=125, p<0.001, r=0.44)。AUC0-5 と C0 間には比較的良い相関性がみられた (Fig. 1 (d) :n=154, p<0.001, r=0.78) が C0 高値にも関わらず AUC0-5 低値の症例が散見された。AUC0-5 と C2 間には C0 よりも更に強い相

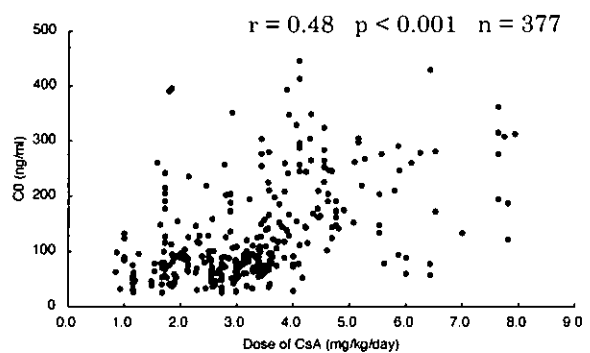


Fig. 1 (a) 投与量と C0 の関係

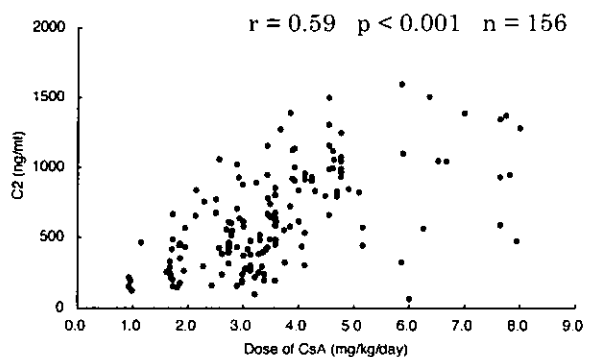


Fig. 1 (b) 投与量と C2 の関係

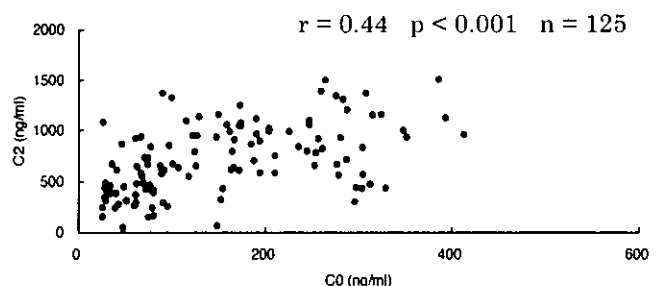


Fig. 1 (c) C0 と C2 の関係

1 浜松医科大学第 2 内科  
2 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

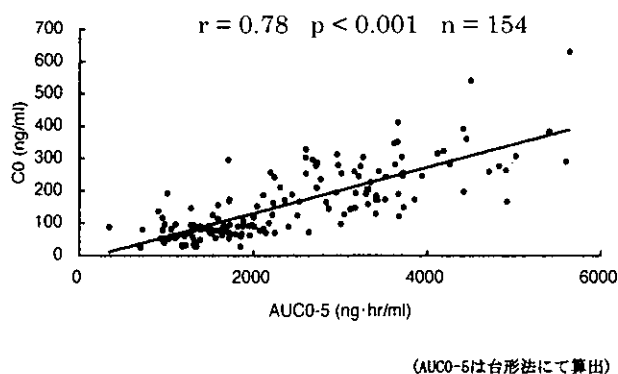


Fig. 1 (d) AUC0-5 と C0 の関係

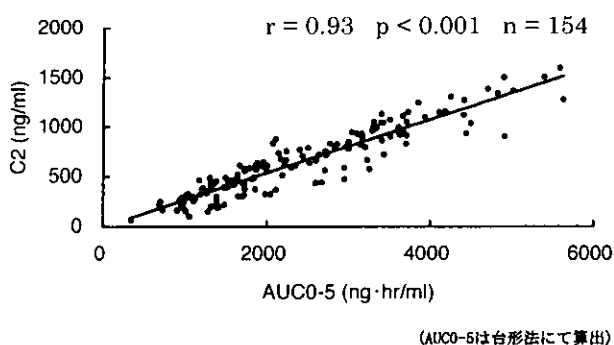


Fig. 1 (e) AUC0-5 と C2 の関係

関性が認められた (Fig. 1 (e) : n=154, p<0.001, r=0.93).

(II) 間質性肺炎症例における CsA 血中濃度と効果および副作用の検討

CsA を投与した間質性肺炎 13 例 (Table. 1) の内訳は皮膚筋炎 (DM) 5 例, DM+ 関節リウマチ 1 例, 組織型不明の IIP 1 例, 特発性肺線維症 (IPF) 4 例, ANCA 関連血管炎 1 例, ゴムの吸入による職業性肺疾患 1 例であった。DM 6 例のうち 3 例が筋炎所見の乏しい amyopathic DM (ADM) であった。前治療として 11 例がステロイド単独またはステロイド + 免疫抑制剤の投与を行っていたが, 全例が悪化したため CsA へ変更または追加した。2 例は当初から CsA とステロイドの併用療法を開始した。効果判定が可能であった 11 例中 6 例が改善または安定となり有効例と考えられた (Table. 2)。有効 6 例のうち 4 例が DM 症例であり, DM 症例に高い有効性が認められた。また死亡例は 4 例であったが, 改善または安定例において死亡例は認められなかった。副作用は肝障害 1 例, 高血圧 1 例, 多毛 2 例であり肝障害例は投与を中止し, 高血圧例は CsA 減量により改善した。副作用の出現した症例のうち C0

高値の症例はなかった。悪化 5 例のうち 3 例が C2, AUC0-5 共に低値であった (Table. 2 : 症例 5, 9, 12)。以下にこの 3 例の血中濃度の変遷を提示する。

悪化例 1 : clinical IPF, 64 才, 男性 (症例 9, Fig. 2 (a))。当初 CsA 200mg/day より開始したが C0 197ng/ml と高値であったため CsA 100mg/day へ減量した。しかし C0 は目標値となったが C2 444ng/ml, AUC0-5 1054ng · h/ml と低値となってしまった。血中濃度曲線を描くと C0 は保たれているが 2 時間後のピーク (C2) が低い吸収遅延型 (slow absorber) と考えられた。

悪化例 2 : ANCA 関連血管炎, 65 才, 男性 (症例 12, Fig. 2 (b))。CsA 200mg/day より開始したが C2 175ng/ml, AUC0-5 1625ng · h/ml と低値であった。しかし C0 182ng/ml と高値であったため CsA 150mg/day へ減量したところ C2 118ng/ml, AUC0-5 936ng · h/ml と更に低下してしまった。血中濃度曲線を描くと C0 は保たれているが低いピークが内服 5 時間以降に出現する吸収遅延型 (slow absorber) と考えられた。

table 1 CsA を投与した間質性肺炎症例

症例	年齢(才)	性別	疾患	組織型	前治療
1.	62	女	DM	—	PSL 40mg
2.	51	女	DM	—	PSL 40mg
3.	59	女	DM	NSIP(G2)	PSL 20mg
4.	44	女	ADM	NSIP(G2)	PSL 60mg
5.	53	女	ADM	—	PSL 20mg + CsA 125mg
6.	66	男	ADM + RA	UIP	—
7.	79	男	IPF	UIP	—
8.	74	女	IPF	UIP	PSL 20mg
9.	61	男	Clinical IPF	—	PSL 60mg + CPA pulse
10.	50	男	Clinical IPF	—	PSL 60mg + CPA pulse
11.	72	男	IIPs	—	PSL 12.5mg + CPA 100mg
12.	65	男	ANCA関連血管炎	UIP	PSL 20mg + CPA pulse
13.	53	男	職業性肺疾患 (ゴム)	UIP 細気管支炎	PSL 15mg + CPA pulse

ADM:amyopathic dermatomyositis, IPF:idiopathic pulmonary fibrosis, IIPs:idiopathic interstitial pneumonias, NSIP:nonspecific interstitial pneumonia, UIP:usual interstitial pneumonia, PSL:prednisolone, CPA:cyclophosphamide

table 2 CsA 血中濃度と治療効果

症例	疾患	CsA(mg/day)	C0(ng/ml)	C2(ng/ml)	AUC0-5(ng · h/ml)	副作用	効果	転帰
1.	DM	125	130	721	2519	多毛	改善	生存
2.	DM	200	206	797	2951	—	悪化	死亡
3.	DM	200	96	854	3002	—	安定	生存
4.	ADM	200	135	686	2463	—	改善	生存
5.	ADM	175	80	163	724	多毛	悪化	生存
6.	ADM + RA	150	161	786	2735	—	安定	生存
7.	IPF	125	125	371	1718	—	改善	生存
8.	IPF	75	55	464	1776	高血圧	—	不明
9.	Clinical IPF	100	113	444	1054	—	悪化	死亡
10.	Clinical IPF	200	108	—	—	肝障害	—	死亡
11.	IIPs	200	131	630	2263	—	悪化	死亡
12.	ANCA関連血管炎	150	125	118	936	—	悪化	生存
13.	職業性肺疾患 (ゴム)	125	125	653	2216	—	安定	生存

症例9：61才、男性 clinical IPF

CsA (mg/day)	200	CsA減量 →	100
C0 (ng/ml)	197		113
C2 (ng/ml)	1272		444
AUC0-5 (ng · h/ml)	2652		1054

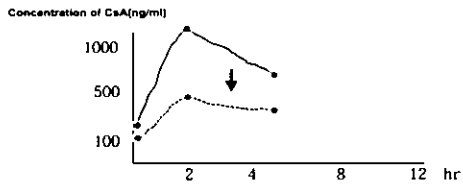


Fig. 2 (a) 悪化例 1

症例12：65才、男性 ANCA関連血管炎(UIP)

CsA (mg/day)	200	CsA減量 →	150
C0 (ng/ml)	182		125
C2 (ng/ml)	175		118
AUC0-5 (ng · h/ml)	1625		936

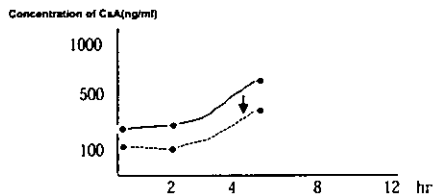


Fig. 2 (b) 悪化例 2

症例5：53才、女性 ADM

CsA (mg/day)	125	食前投与へ変更 →	200
C0 (ng/ml)	80		126
C2 (ng/ml)	163		948
AUC0-5 (ng · h/ml)	724		3042

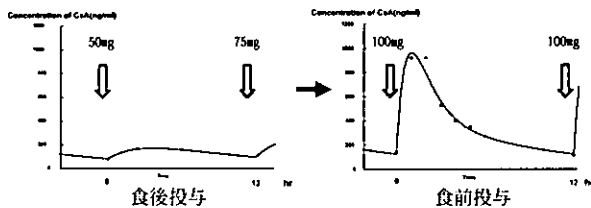


Fig. 2 (c) 悪化例 3

悪化例3：amyopathic DM, 53才、女性(症例5, Fig. 2 (c)). CsA 125mg/day を継続していたがC0 80ng/ml, C2 163ng/ml, AUC0-5 724ng · h/ml といずれも低値であり、ピークが著しく低い吸収不良型 (low absorber) と考えられた。CsA 200mg/day へ増量し食前の内服に変更したところ高いピークが出現しC0 126ng/ml, C2 948ng/ml, AUC0-5 3042ng · h/ml と良好な血中濃度が得られ間質性肺炎も改善が認められた。

考 案

CsA はその剤型がマイクロエマルジョン製剤(ネオオーラル®)に変更されて以降、測定方法が変遷し、また血中濃度モニタリングの研究も腎移植、肝移植などを中心に行われている<sup>11-15)</sup>。

測定方法に関しては近年 radioimmunoassay (RIA) や fluorescence polarization immunoassay (FPIA) が多く用いられてきたが、代謝物との交叉反応が問題となっている<sup>16-18)</sup>。全血中のCsA未変化体はわずか27%であり、その他を占める代謝物の影響は大きいと考えられる<sup>16)</sup>。この点においてACMIA法は代謝物との交叉反応が少なく、また操作も簡便であるため普及してきており、当院においても近年FPIA法から変更した。

血中濃度モニタリングにおいてはC0モニタリングが安全性の指標として広く普及しているが、効果を必ずしも反映しないためC2やAUCモニタリングが重視されている<sup>11-15, 19)</sup>。内服12時間までのAUC (AUC0-12) が薬効と安全性の最も優れた指標であるが8回以上の採血が必要であるため、その簡易型である4時間までのAUC (AUC0-4) およびAUC0-4を反映するとされるC2が注目されている<sup>11, 14, 15)</sup>。当院では当初からAUC0-5を用いていたが、血中濃度のピークは多くが2時間付近であるためAUC0-4とはほぼ同等の薬物動態を反映していると考えられる。今回の検討においてはC2が最もAUC0-5と相関性が高く、またC0高値例においてAUC0-5低値の症例が散見されたため、C0のみでなく吸収を良く反映するC2の測定も重要であると考えられた。当科ではCsAを内服せずに持参して頂き、朝の採血直後に内服して2時間後の診察終了後に再び採血を行っている。

間質性肺炎に対するCsAの有効性はその基礎疾患により様々であるがPM/DMにおいて有効例が多く報告されている<sup>1-3)</sup>。今回の検討においてもDM症例において良好な効果が認められた。しかしCsA無効例と判定する際にはまずCsA血中濃度が十分上昇していることを確認する必要がある。今回CsA投与後も悪化した5例中3例ではC2, AUC0-5が共に低値であり、移植症例のみでなく間質性肺炎症例においてもslow absorberやlow absorberが存在することが示された (Fig. 3)。また特にslow

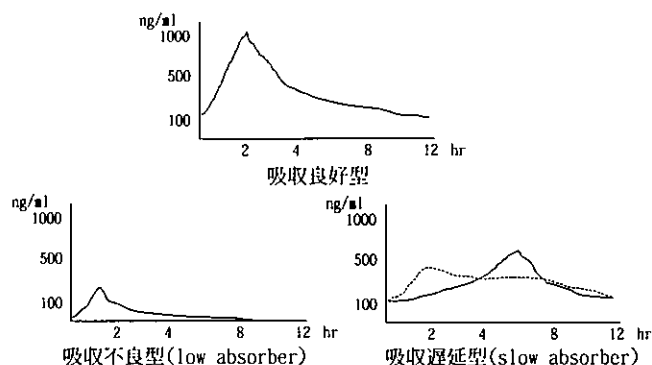


Fig. 3 吸収効率によるCsA血中濃度の変化

absorberではC0がlow absorberほど低下しないため、C2の測定が吸収障害の発見には重要であると考えられた。さらに悪化例2のように低いピークが内服4時間以降に出現する症例があるため、slow absorberではAUC<sub>0-12</sub>による薬物動態の把握も必要であると思われた。

CsAの剤型がサンディミュン®からネオーラル®へと変更されてからは食事や胆汁酸の影響を受けにくく吸収がより安定したとされるがそれでも尚、食前投与の方がより吸収は良好であり<sup>20)</sup>、slow absorberやlow absorberには試みるべきである。

間質性肺炎における至適投与量や目標血中濃度を検討した報告は我々の知る範囲ではみられなかったが腎移植および肝移植の維持期をモデルとすると<sup>14,15)</sup>、初期投与量2~4mg/kg/day、ターゲットC2 600~800ng/ml、ターゲットAUC<sub>0-4</sub> 2000~3000ng・h/mlが妥当であると考えられた。

CsAの作用機序としてはCD4陽性Tリンパ球におけるIL-2産生阻害とされているが、TGF-βの阻害作用も報告されている<sup>21,22)</sup>。またステロイド長期投与例においては末梢血リンパ球にP-糖タンパクが高率に発現しておりステロイド抵抗性の原因の一つと考えられているが、CsAはこのP-糖タンパクと拮抗的に結合しステロイドの細胞内濃度を高めステロイド抵抗性を改善する可能性が示されている<sup>23)</sup>。このため特にステロイド投与にても悪化のみられた間質性肺炎症例にはCsA併用の有効性が期待される。予後不良である特発性肺線維症(IPF)の治療においても、適切な血中濃度モニタリングを用いてCsAの効果判定を行い、シクロフォスファミドやアザチオプリンとの比較検討が望まれる。

## 参考文献

- 1) 宮坂信之：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。平成11年度第4分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究 2000：10-17。
- 2) 針谷正祥，原まさ子，鎌谷直之，柏崎禎夫：多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対するシクロスポリンA療法に関するアンケート調査。リウマチ 1999；39(6)：819-828。
- 3) Khalid A. Qushmaq, Andrew Chalmers and Jhon M. Esdaile：Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. The Journal of Rheumatology 2000; 27(12)：2855-2859。
- 4) Federico Venuta, M. D, Erino A. Rendina, M. D, Paola Ciriaco, M. D American J Respir Crit Care Med, et al: The Journal of Heart and Lung Transplantation 1993; 12: 909-914。
- 5) E. W. F. W. Alton, M. Jhonson and M. Turner-Warwick: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. Respiratory Medicine 1989; 83: 277-279。
- 6) 稲瀬直彦，大谷義夫，角 勇樹，他：特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査。びまん性肺疾患研究班 平成12年度研究報告書 2001：230-232。
- 7) 稲瀬直彦，吉澤靖之：特発性間質性肺炎(特発性肺線維症)におけるシクロスポリン。治療学 2002；36(6)：99-100。
- 8) K. van Oortegem, B. Wallaert, C. H. Marquette, et al：Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal 1994; 7: 1950-1957。
- 9) 本間 栄，川畑雅照，岸 一馬，他：間質性肺炎に対するシクロスポリンA投与例の検討。日本呼吸器学会雑誌 2003；41(7)：427-433。
- 10) 大谷義夫，澤田めぐみ，海野 剛，他：間質性肺炎における Cyclosporin A の治療効果の検討。びまん性肺疾患調査研究班 平成11年度研究報告書 2000：100-103。

- 11) Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, *et al*: Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation* 1999; 68 (1) : 55-62.
- 12) Balram C, Sivathasan C, Yin Bun Cheung, *et al*: A limited sampling strategy for the estimation of 12-hour neoral systemic drug exposure in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2002; 21 (9) : 1016-1021.
- 13) Barakat O, Peaston R, Rai R, *et al*: Clinical benefit of monitoring cyclosporine C2 and C4 in long-term liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1535-1537.
- 14) Perner F: Cyclosporine microemulsion (NeoralR) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 148-156.
- 15) Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K: Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73 (9 Supplement) : S12-18.
- 16) 打田和治: シクロスポリンの薬物動態と TDM. シクロスポリンの実. 国際医学出版, 1996;17-32.
- 17) 高原史郎, 奥山明彦: 免疫抑制剤の血中濃度測定. *臨床病理* 1995 ; 7 : 154-162.
- 18) 落合武徳, 磯野可一: 臓器移植における免疫抑制法の臨床的モニタリング法. *最新医学* 1995; 50 (12) : 52-57.
- 19) 井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 他: 間質性肺炎におけるシクロスポリン (ネオーラル) の血中濃度モニタリングに関する検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2004 ; 42 (2) : 153-157.
- 20) 君川正昭, 関島光裕, 安藤哲朗, 他: 腎移植におけるネオーラルの投与方法と血中濃度モニタリング- 食前投与と食後投与の比較. *今日の移植* 2002 ; 15 (6) : 600-602.
- 21) Oliver Eickelberg, Andreas Pansky, Eleonore Koehler, *et al*: Molecular mechanisms of TGF- $\beta$  antagonism by interferon  $\gamma$  and cyclosporine A in lung fibroblasts. *The FASEB Journal* 2001; 15: 797-805.
- 22) Yasuko Yoshioka, Akihiko Ohwada, Takashi Dambara, Yoshinosuke Fukuchi: CD4+T cells in lung tissue predict responsiveness to cyclosporine A in interstitial pneumonia. *Respirology* 2002; 7: 299-304.
- 23) 田中良哉, 栗津雄一郎, 河野公俊: 膠原病と多剤耐性遺伝子. *日本内科学会雑誌* 2001;90(1): 151-158.

# 外科的肺生検により診断した IPF および fibrosing NSIP に対する ステロイド薬＋シクロスポリン療法の効果 —ステロイド薬＋シクロフォスファミド療法との比較検討—

谷口 博之 近藤 康博 木村 智樹 西山 理

外科的肺生検により診断した IPF 3 例および fibrosing NSIP 7 症例に対するステロイド薬＋シクロスポリン療法 (CsA 療法) の効果の検討を行い、さらに fibrosing NSIP 症例においては従来行ってきたステロイド薬＋シクロフォスファミド療法 (CPA 療法) 施行 12 例との比較検討を行った。IPF 症例は、mPSL による 1 ヶ月後の効果判定では、2 例が不変、CsA 療法 6-12 ヶ月後の効果判定で、1 例は不変、2 例は悪化であったが、症例数が少ないため、有効性については更なる検討が必要であると考えられた。これに対し fibrosing NSIP 症例では、mPSL による 1 ヶ月後 5 例中 2 例が改善、2 例が不変、1 例が悪化であった。CsA 療法 6-12 ヶ月後の効果判定では、2 例が改善、4 例は不変、1 例は悪化であった。Fibrosing NSIP 症例における CsA 療法と CPA 療法の比較では、%VC は、前者で治療前 67.7% から治療後 84.0% ( $p<0.05$ ) と、後者で治療前 56.7% から治療後 77.2% ( $p<0.005$ ) と、いずれも有意な増加を認め、改善の程度に有意差を認めなかった。Fibrosing NSIP 症例においては CsA 療法は、CPA 療法と同様に有効な治療法と思われる。

## Cyclosporine with low-dose prednisolone therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia — comparative study with cyclophosphamide with low-dose prednisolone therapy —

Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, Tomoki Kimura, Osamu Nishiyama

*Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital*

This study was aimed to evaluate the efficacy of cyclosporine combined with low-dose prednisolone therapy (CsA therapy) in treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and idiopathic fibrosing nonspecific interstitial pneumonia (fibrosing NSIP). We also compare the efficacy of CsA therapy with those of cyclophosphamide combined with low-dose prednisolone therapy (CPA therapy) in patients with fibrosing NSIP. All patients had undergone surgical lung biopsy and the diagnose were confirmed. Therapeutic responses were evaluated by the criteria of the international consensus statement for IPF. After 1 year of CsA therapy, 2 of 3 patients with IPF remained unchanged, and 1 had worsened. After 1 year of CsA therapy, 2 of 7 patients with fibrosing NSIP had improved, 4 remained unchanged, and 1 worsened. In fibrosing NSIP patients, %VC improved significantly from pretreatment values after 1 year of CsA therapy (67.7% vs. 84.0%,  $p<0.05$ ), which effect was compatible with that of CPA therapy (56.7% vs. 77.2%,  $p<0.005$ ). We conclude that patients with fibrosing NSIP have a favorable response to CsA therapy as well as CPA therapy.



はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: 以下 IPF) は、慢性進行性の予後不良な疾患であるが、ステロイド単独療法の効果は限定的であるため ATS/ERS の合意声明ではステロイドと免疫抑制薬との併用療法が推奨されている<sup>1)</sup>。一方、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: 以下 NSIP) は当初はステロイドに対する反応性は良好とされていたが、その後の検討において進行性に悪化する場合や IPF 同様に予後不良の場合があることが報告されつつある<sup>2-4)</sup>。また、fibrosing NSIP は外科的肺生検によっても通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: 以下 UIP) との鑑別が困難な場合がありうる。これらの点を勘案すれば、fibrosing NSIP に対しては IPF 同様にステロイドと免疫抑制薬の併用療法の効果を検討してゆく必要性があろう。われわれは、以前より IPF および NSIP 症例に対してステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法を行ってきたが、今回は外科的肺生検により診断した IPF および fibrosing NSIP 症例に対するステロイド薬 + シクロスポリン療法の効果の検討を行い、さらに fibrosing NSIP 症例においては従来行ってきたステロイド薬 + シクロフォスファミド療法との比較検討を行ったので、報告する。

## 対象と方法

公立陶生病院において外科的肺生検にて IPF あるいは特発性の fibrosing NSIP と診断し、ステロイド薬とシクロスポリン A (cyclosporine A: CsA) による併用療法を行った症例、およびステロイド薬とシクロフォスファミド (cyclophosphamide: CPA) による併用療法を行った症例を対象とした。

### ステロイド薬とシクロスポリン A 併用療法 (CsA 療法)

外科的肺生検後、ステロイド高用量投与の反応性を検討する目的でメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) 2mg/kg/day から開始し 4 週間で漸減する漸減療法により初期の治療反応性を評価した。4 週間後の効果判定の後、ステロ

イド薬はプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 20mg/隔日とし、CsA の併用を行った。CsA は血中濃度をモニターし、トラフレベル 100 ~ 150 ng/ml を目標に投与量を設定し、6-12 ヶ月後に効果判定を行った。この治療を行った 7 症例 (IPF/UIP 2 例、NSIP 5 例) の他、初期から PSL 20mg 隔日投与と CsA を併用投与を行った 3 症例 (IPF/UIP 1 例、NSIP 2 例) も併せて検討した。

### ステロイド薬とシクロフォスファミド併用療法 (CPA 療法)

初期の治療反応性を評価するため、パルス療法 (mPSL 0.5g × 2/day, 3 日間) が 1 週毎に 4 回施行された。その後、維持療法として、cyclophosphamide (CPA) 1 ~ 2mg/kg/day と PSL 20mg/隔日の併用療法が導入された fibrosing NSIP 12 症例を比較対象とした。

### 治療効果判定

CsA 療法の効果判定は、IPF に関する国際合意声明の判定基準に準じて 6-12 ヶ月後に行ったり。治療効果判定基準では、1) 症状の変化：特に呼吸困難、あるいは咳嗽、2) 画像所見の変化：胸部レ線あるいは HRCT での陰影、3) 呼吸機能の変化 (i) TLC あるいは VC の 10% 以上の変化 (あるいは 200mL 以上の変化)、ii) DLco の 15% 以上の変化 (あるいは 3mL/分/mmHg 以上の改善)、iii) 運動負荷試験時の SpO<sub>2</sub> 4% 以上や PaO<sub>2</sub> の 4mmHg 以上の変化、の 2 項目以上)、の 3 項目のうち 2 項目以上の改善、悪化を各々改善、悪化と判定し、その他を不変とした。CsA 群と CPA 群との比較では、% VC を用いて比較検討した。

## 結 果

### CsA 療法の検討

IPF 3 症例と fibrosing NSIP 7 症例の患者背景・検査所見を表 1 に示す。男性 6 例、女性 4 例、非喫煙者 7 例、現喫煙者 3 例。呼吸困難の自覚は、Hugh-Jones II 度 6 例、III 度 3 例、IV 度 1 例であった。KL-6 は全例上昇を認めた。BALF 所見では、リンパ球比率の 20% 以上の増加は 5 例 (IPF 1 例、NSIP 4 例) に認めた (表 2)。IPF 症例は、1 ヶ月での効果判定では、2 例が不変、6-12 ヶ月後の効果判定で、1 例は不変、2 例は悪化であった (表 3)。Fibrosing

NSIP 症例は、1カ月の初期治療を施行した5例中2例が改善、2例が不変、1例が悪化であった。6-12ヵ月後の効果判定では、2例が改善、4例は不変、1例は悪化であった(表3)。Fibrosing NSIP 6例における KL-6 値の推移では、改善した2症例で治療後に KL-6 値の低下を認めた(図1)。Fibrosing NSIP 症例における CsA 療法と CPA 療法の比較

Fibrosing NSIP の患者背景と検査所見を表4に示す。前罹病期間は、CsA 群では 10.7 ± 2.9 カ月、CPA 群では 5.1 ± 1.5 カ月であったが、両群間に明らかな差を認めなかった。BALF 所見では、リンパ球比率は、CsA 群 26.4 ± 8.2%、CPA 群 30.6 ± 7.7%といずれも増加を認めた(表4)。%VC の推移では、CsA 治療では治療前 67.7%から治療後 84.0% (p<0.05) と、CPA 療法では治療前 56.7%から治療後 77.2% (p<0.005) と、いずれも有意な増加を認めた(図2)。副作用では、CsA 群では、7例中、糖尿病と帯状疱疹を各1例の2例29%に認め、CPA 群では、12例中、骨粗鬆症2例、糖尿病、出血性膀胱炎、帯状疱疹各1例の5例42%に認めた。

## 考 案

IPF に対して免疫抑制薬を併用する意義については、無治療の IPF を対象にプレドニゾン(60mg/日)で開始し、1週毎に 5mg 減量して 20mg/隔日にする)単独群と、CPA (100 ~ 150mg) +プレドニゾン (20mg/隔日) 併用群の無作為比較試験では後者で予後良好な傾向があったと報告されている<sup>5)</sup>。これを根拠に IPF の診断と治療に関する国際合意声明では、シクロフォスファミドの使用を推奨療法の一つとしている。一方、CsA に関しては使用経験も乏しく治療薬として用いることを支持する報告はないとしている<sup>6)</sup>。しかしながら本邦で

表1 患者背景・検査所見

診断	年齢	性別	喫煙歴	自覚症状	WBC	CRP	KL-6	PaO2	%VC	%DLco	
M.K.	IPF	69	f	never	H-J III	5600	0.1	2270	73.9	50.7	21.1
Y.Y.	IPF	60	m	current	H-J II	7400	0.2	727	78.5	56.7	75.2
T.H.	IPF	60	m	never	H-J II	5800	0.1	1390	86.3	78.4	75.0
I.J.	f-NSIP	34	m	never	H-J III	8600	1.0	2120	67.1	71.2	48.6
N.K.	f-NSIP	65	f	never	H-J II	7800	0.1	1900	56.0	91.5	91.0
H.T.	f-NSIP	25	f	never	H-J III	6400	0.1	935	110.1	63.9	39.4
A.T.	f-NSIP	70	m	never	H-J II	5600	0.1	8200	63.2	75.1	63.2
U.H.	f-NSIP	63	m	never	H-J II	7700	0.4	1140	41.7	41.7	23.2
H.Y.	f-NSIP	52	m	current	H-J II	4100	0.1	767	87.3	69.4	69.7
N.T.	f-NSIP	39	m	current	H-J IV	8600	0.1	2730	71.2	76.2	54.4

表2 BALF 所見

	Cell counts(X10 <sup>6</sup> /ml)	%Ma	%Ne	%Ly	%Eo	OKT4/8	
M.K.	IPF	3.45	75.1	1.5	21.8	1.6	5.00
Y.Y.	IPF	0.69	92.6	1.7	4.0	1.7	1.70
T.H.	IPF	3.10	94.9	0	5.1	0	2.34
I.J.	f-NSIP	2.60	68.0	10.7	20.3	1.0	0.34
N.K.	f-NSIP	2.10	30.0	0	66.4	0	0.31
H.T.	f-NSIP	1.67	79.6	4.4	10.1	5.9	0.64
A.T.	f-NSIP	3.30	73.3	1.9	24.4	0.4	9.95
U.H.	f-NSIP	3.73	46.9	9.4	43.6	0.1	1.02
H.Y.	f-NSIP	1.83	85.6	2.4	0.6	11.4	2.35
N.T.	f-NSIP	1.69	81.1	2.3	10.3	0.3	0.60

表3 治療効果判定

		1ヵ月		6-12ヵ月		
		総合評価	症状	画像	肺機能	総合評価
M.K.	IPF	不変	不変	不変	不変	不変
Y.Y.	IPF	不変	悪化	悪化	悪化	悪化
T.H.	IPF	-	悪化	悪化	悪化	悪化
I.J.	f-NSIP	改善	改善	改善	改善	改善
N.K.	f-NSIP	改善	改善	改善	改善	改善
H.T.	f-NSIP	不変	不変	不変	不変	不変
A.T.	f-NSIP	-	不変	不変	不変	不変
U.H.	f-NSIP	-	不変	不変	不変	不変
H.Y.	f-NSIP	不変	不変	不変	不変	不変
N.T.	f-NSIP	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化

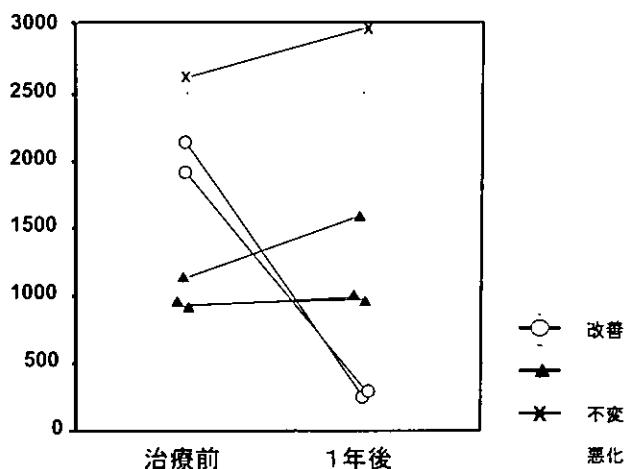


図1 治療前後の KL-6 値の推移

表4 Fibrosing NSIP 症例における CsA と CPA の比較

	CsA (7)	CPA (12)	p
Age, yr	52.8±7.6	55.3±1.9	NS
Sex M/F	5/2	3/9	NS
H-J	2.7±0.5	2.5±0.2	NS
Crackle, %	100	100	NS
Digital clubbing, %	0	9.1	NS
Prodrome, mo	10.7±2.9	5.1±1.5	NS
WBC	6971±636	7675±806	NS
CRP	0.4±0.2	0.6±0.13	NS
LDH elevation, %	28.6	50.0	NS
ANA positive, %	14.2	25.0	NS
RA positive, %	42.9	33.3	NS
VC, % predicted	67.7±6.7	59.7±3.9	NS
DLco, % predicted	56.9±10.0	68.7±6.9	NS
PaO <sub>2</sub>	79.3±8.5	77.43±0.6	NS
Cell counts (X10 <sup>4</sup> /ml)	2.2±0.4	3.2±0.7	NS
% Ma	68.0±8.2	60.5±7.2	NS
% Ne	4.1±1.6	3.7±0.8	NS
% Ly	26.4±8.2	30.6±7.7	NS
% Eo	1.6±0.9	3.9±1.3	NS
OKT4/8	2.7±1.4	1.0±0.4	NS

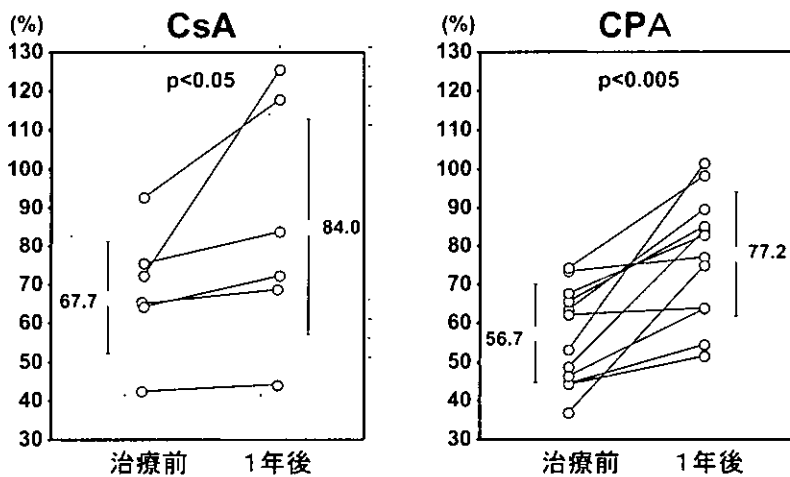


図2 Fibrosing NSIP 症例における CsA と CPA の比較：%VC

は種々の間質性肺炎に対してステロイド薬にCsAを併用する治療法が試みられつつある<sup>6-10)</sup>。CsAは、細胞質内でシクロフィリンと結合しT cellの増殖、活性化に比較的選択的に抑制することで効果を発揮する。遅発型の過敏反応、移植における拒絶反応、T cell依存性の抗原抗体反応を抑制することが知られており、各種自己免疫疾患の治療に用いられている。CsAはCPAやアザチオプリンに比べ骨髄抑制は軽度とされている。今回の検討では、IPF症例に対するCsA投与は1例が不変、2例が悪化という結果であった。本問では、肺生検で確認したUIP 10例にCsA療法を施行し、8例が悪化したものの2例で改善したと報告している<sup>10)</sup>。今後IPFに対するCsA療法の意義について症例を重ねて、更に検討してゆく必要がある。

一方、fibrosing NSIPの長期予後は必ずしも良好

でなく10年を想定すると、IPFと同程度との報告も見られる<sup>2)</sup>。NSIPの疾患概念成立以前にはNSIPはIPFとして治療されていたと考えられている。従ってfibrosing NSIPに対してはIPF同様に免疫抑制薬併用の意義を検討してゆく必要がある<sup>11)</sup>。今回のfibrosing NSIP 7症例におけるステロイド薬+CsA併用療法の有効性の検討においては、6-12ヵ月後の国際合意声明の判定基準による効果判定で2例が改善、4例が不変、1例が悪化(死亡)であった。呼吸機能検査でも、%VCは、治療前67.7%から治療後84.0%と有意な改善を認めた。この結果はCPA併用療法による肺機能の改善効果と比較しても遜色ない結果であった。副作用は、CPA群では12例中5例(42%)であり、CsA群では7例中2例(29%)であった。CsA療法は比較的安全に施行可能と思われる。

Fibrosing NSIPの治療反応性予測にどのような血清マーカーが有用かは未だ明らかではないが、今回の検討では改善例においては経過中

にKL-6値の有意な低下が認められていることから、KL-6は病状のモニタリングに応用できる可能性がある。今後、間質性肺炎における再燃・悪化の早期診断や、薬物治療計画におけるKL-6測定の意義につき更なる検討が必要であろう。

以上、IPFおよびfibrosing NSIPに対するCsA療法の意義について検討した。今回の結果では、fibrosing NSIPにおけるCsA療法は、CPA療法と同様に有効な方法と思われた。今後、CsA療法の長期的な有効性について、他施設での前向きな検討が必要と思われる。

## 参考文献

- 1) 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: 646-664
- 2) Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 19-33.
- 3) Nicholson AG, Colby TV, duBois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 2213-7.
- 4) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 531-7.
- 5) Johnson, M. A, S.Kwan, N.J.C.Snell, A.J.Nunn, J.H.Darbyshire, and M.Turner-Warwick: Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44: 280-288
- 6) Fukazawa, M., M. Kawano, S. Hisano, K. Ueda, and K. Matsuba: Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149: 441-442
- 7) Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis; is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 24-29
- 8) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野 剛, 稲瀬直彦, 三宅修司, 吉澤靖之: 特発性間質性肺炎急性増悪に対する CyclosporinA, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み びまん性肺疾患研究班 平成 11 年度研究報告書 2001: 104-107
- 9) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角 勇樹, 海野 剛, 澤田めぐみ, 三宅修司, 吉澤靖之: 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査 びまん性肺疾患研究班 平成 12 年度研究報告書 2001: 230-232
- 10) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 中谷龍王, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎: 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討 日呼吸会誌 2003; 41: 427-433
- 11) 谷口博之, 近藤康博, 横井豊治, 高木健三: 特集 NSIP 治療 分子呼吸器病 1999; 3: 272-278