

間質性肺炎にたいするシクロスポリン治療における副作用について

田口 善夫 及川 晴子 井上 哲郎 寺田 邦彦
田中 栄作 櫻本 稔 水口 正義 前田 勇司
馬庭 厚 後藤 俊介 竹田 知史

近年膠原病肺のみならず特発性間質性肺炎にたいしてもシクロスポリン (CsA) の投与が積極的に行われてきている。今回我々は間質性肺炎にたいする CsA 治療における副作用を明らかにするため自験例 100 例を対象に retrospective に診療録を参考にして副作用を検討した。副作用は 26 症例 29 件に認められた。内訳は腎機能障害 20 例、高血圧 3 例、肝障害 3 例、眼痛、TTP、高 K 血症各 1 例であった。このうち中止例は 8 例で腎機能障害 6 例、肝障害 2 例であった。副作用のあるなしについて年齢、性別、ステロイド併用の有無、特発性の有無、投与期間については比較したが有意差を認めたのは年齢で、副作用ありの場合に高齢であった。また TTP については高容量のステロイドによる CsA 血中濃度上昇が引き金になる可能性が考えられ、パルス療法併用には注意が必要である。

Evaluation about side effects of Cyclosporine A for interstitial pneumonias

Y Taguchi, H Oikawa, T Inoue, K Terada
E Tanaka, M Sakuramoto, M Minakuchi, Y Maeda
K Ko, S Goto, T Takeda

Department of Respiratory Medicine, Tenri Hoapital, Nara, Japan

Recently not only interstitial pneumonias of collagen vascular diseases but idiopathic interstitial pneumonias was treated with Cyclosporine A. So we investigated retrospectively 100 medical records which were treated with CsA for interstitial pneumonias. There were 29 events of 26 cases. These were 20 events of renal dysfunction, each 3 events hypertension and liver dysfunction, each 1 event ophthalmic pain, hyperkalemia and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Discontinuations of CsA were 8 cases which were 6 cases of renal dysfunction and 2 cases of liver dysfunction. Statistic analysis of sex, age, steroidal treatment, idiopathic disease, and administrated duration with or without side effects were calculated. Age was only significant. (p value < 0.001) As TTP was occurred by significant side effect related with high concentration of CsA induced high dose corticosteroid, we should be careful at combination with CsA and steroid pulse therapy.

はじめに

間質性肺炎(以下 IP)の治療薬としてステロイドと免疫抑制剤の併用療法が標準的な治療として認識¹⁾されてきており一般に免疫抑制剤として CsA はその効果ならびに副作用の点から比較的使用しやすい薬剤として認識されている。しかし本薬剤では他の薬剤との相互作用を含め、様々な副作用が知られていることも事実である。

目 的

特発性間質性肺炎(以下 IIPs)を含めた IP にたいする CsA 投与における副作用について明らかにする。

方 法

1992 年から当科で IP 治療目的で CsA 投与された症例 104 例について後方的検索により副作用について検討した

結 果

対象症例は 104 例で内訳は IIPs 71 例、膠原病 IP (以下 CVD-IP) 33 例であった。

このうちカルテ評価可能症例は 100 例であり、平均年齢 64.9 ± 10.5 歳、平均投与期間は 16.0 ± 15.6 ヶ月であった。副作用については正常値を越えかつカルテ上主治医が副作用と判断したものとした。この結果、副作用ありは 26 例、なしは 76 例であり、副作用の有無で、年齢、性別、ステロイドの有無、特発性の頻度、投与期間について検討したが有意差を認めたのは年齢のみであった。

(表 1)

副作用を認めた 26 症例での内容は腎障害 20 例、高血圧、肝障害が各 3 例、眼痛、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、高 K 血症が各 1 例であった。このうち副作用のため投与中止となった症例は 8 例あり、腎障害 6 例、肝障害 2 例で、副作用の中止時期は腎障害では 3 例が 2 ヶ月以内で、残りの

3 例は 15, 19, 26 ヶ月であり、肝障害例では 1, 4 ヶ月であった。

表 1

副作用	あり	なし
症例数	26	74
年齢*	70.1 ± 7.2	63.0 ± 10.8
F/M	9/17	28/46
PSL(+)/(-)	21/5	46/28
IIPs/CVD	18/8	50/24
投与期間(Mo)	13.7 ± 10.8	16.8 ± 17.0

* p=0.002

表 2

	発現数	中止例 (内は投与月数)
腎機能障害	20	6 (1, 2, 2, 15, 19, 26)
高血圧	3	
肝障害	3	2 (1,4) (いずれも3桁以上の上昇)
眼痛	1	
TTP	1	
高K血症	1	

重複症例あり合計症例数26例

考 案

IP にたいする治療としてステロイド単剤での有効性は否定され、現時点では ATS/ERS での合意²⁾によればステロイドと CPA (Cyclophosphamide) や AZP (Azathioprine) などとの併用療法が示されている。しかしながらこれらの療法の有効性も明らかではなく、IPF の治療については pirfenidone³⁾ や interferon γ ⁴⁾ などの薬剤でわずかに有用性が示されているだけである。

一方我が国では CsA の有用性が少ないながら報告⁵⁾されてきており、なかでも PM/DM での有用性⁶⁾が認識されている。

CsA においては移植はもちろん難治性ネフローゼ症候群での使用が認可されており、副作用についても様々なものが報告されている。今回我々の検討では後方的なカルテによるものであったことから、血液検査上の副作用が主なものであった。なかでも腎機能障害は本薬剤による腎血管攣縮に

よると思われるクレアチニン上昇は頻度の高いものであり、本検討でも腎機能障害は20例に認められ、6例が中止となっていた。また肝障害3例中ではGOT、GPTが3桁以上の上昇のため2例が中止となっていた。

今回最も注目すべき副作用としてTTPが認められたことである。CsAの副作用としてTTPは腎移植などでは比較的知られている⁶⁾ものであるが、IPの治療における副作用の報告^{7,8)}としてはまだ少ない。これは移植に用いるCsAの量つまり血中濃度がIP時の量に比し多いことが大きな要因であると考えられる。

IPに対するCsA治療において、副作用のためCsAの中止や減量はIPの増悪をきたし、生命的予後に関係する可能性もあるため十分な注意が必要であるものと考えられる。実際、TTP発症のためCsAの投与中止をし、IPの増悪をきたし死亡した症例⁷⁾も報告されている。

またTTPはメチルプレドニゾロンによるパルス療法を併用したことで発症しており、これまでの報告のようにステロイド大量投与によって一時的にCsAの血中濃度が上昇^{9,10)}したことも関係したものと考えられ、CsA投与はパルス療法時には中止しておくことも必要である。

参考文献

- 1) 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, 中田絃一郎: 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 41: 427-433 2003.
- 2) American thoracic society : European Respiratory Society : ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. Am J Crit Care Med 165 : 277-304 2002.
- 3) 菅 守隆, 吾妻安良太, 阿部庄作, ほか: 特発性間質性肺炎慢性型における Pirfenidone (S-7701) の臨床成績—多施設二重盲検比較臨床試験による検討—日呼吸会誌 40 (増) : 148 2002.
- 4) Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z., et al: A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 350:125-133 2004.
- 5) 針谷正祥, 原まさ子, 鎌谷直之, ほか: 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 39: 819-828 2000.
- 6) Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, et al: Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allograft. Kidney Int 55: 2457-2466 1999.
- 7) 小澤義典, 黒坂大太郎, 横山 徹, ほか: 急速進行性間質性肺炎を合併した Amyopathic Zdermatomyositis に対するシクロスポリンAの有効性についての検討. リウマチ 40: 798-809 2000.
- 8) 和気弘明, 杉浦芳樹, 難波大夫, ほか: MMF投与により改善した Amyopathic dematomyositis に伴う間質性肺炎の一例. 第186回日内会東海地方会抄録集 p61 2002.
- 9) Klintman G, Sawe J: High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin levels in renal transplant recipients Lancet 1: 731 1984.
- 10) Ubhi C S, Woodhouse L, Giles GR: Interaction of intravenous methylprednisolone with oral cyclosporin. Nephrol Dial Transplant 5: 376-378 1990.

間質性肺炎に対するシクロスポリン A の効果： Prospective Study

一門 和哉 彌永 和宏 一安 秀範 村中 裕之
岡本 竜哉 菅 守隆

我々は、線維化型の非特異性間質性肺炎症例において、シクロスポリン A (CsA) のステロイドとの併用効果を、血清マーカーおよび肺機能指標の改善率について、特発性症例の CsA 併用群 7 例と、(1) ステロイド単独治療群 12 例および、(2) 膠原病合併例の CsA 併用 12 例との比較検討を行った。治療後 3 カ月の短期効果では、ステロイド単独症例に比し、動脈血酸素分圧の有意な改善を認め、他の指標も改善率は高い傾向であった。膠原病合併例では、PM/DM 症例で特発例より改善率が高い傾向であった。ステロイド抵抗性の間質性肺炎群に対する CsA の有用性が示唆された。

はじめに

非特異性間質性肺炎 (Nonspecific interstitial pneumonia : NSIP) の線維化型 (fibrosing type) の予後は、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, 以下 IPF) と比較すると治療反応性は期待されるものの、欧米の成績では、5 年生存率は約 50% と決して予後は良好とは言えず、また治療法に関しても、IPF と同様に、生存期間を延長するような有効性が確認された薬剤はないのが現状である^{1,5)}。我々の施設において、外科的肺生検により確定された fibrosing NSIP 12 症例の検討において、ステロイド単独治療による効果は、3 ヶ月における短期効果は良好ながら、約 40 ヶ月後の長期効果については、肺機能の明らかな低下例が認められ、ステロイド単独の治療効果は十分ではないことを報告した (図 1)⁶⁾。fibrosing NSIP 症例は、その概念が提唱されて以後、特発性症例だけでなく、膠原病症例においても近年報告例が増えており⁷⁾、その治療法については、実際の臨床の場において問題点となっている。我々の施設では、fibrosing NSIP を含むステロイド抵抗性と考えられる間質性肺炎に対し、2002 年 11 月よりシクロスポリン A (CsA) のステロイドとの併用効果について、当院先進医療に申請し、前向き検討を行っている。今回は、特発性症例および膠原病性の fibrosing NSIP に対する CsA の効果を、ステロイド単独使用例と比較検討を行った。

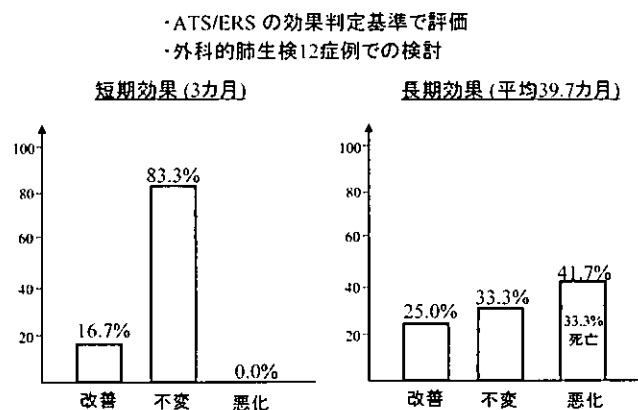


図 1 特発性症例におけるステロイド単独の効果・外科的肺生検症例 12 例での検討

熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野

対象と方法

今回の治療効果の判定については、血清マーカー (KL-6, SP-D) と肺機能指標 (PaO₂, %FVC, %DLco) の治療前後の改善率、および ATS/ERS の効果判定基準に基づいて行った。

(1) 特発性 fibrosing NSIP 症例における CsA のステロイド併用効果

CsA 併用症例 7 例 (男性 2 例, 女性 5 例, 平均年齢 65.6 ± 5.6 歳) と、ステロイド単独 (以下ス剤単独) 治療例 12 例 (男性 2 例, 女性 10 例, 平均年齢 53.6 ± 11.5 歳) について、治療後約 3 ヶ月の短期効果 (治療期間: CsA 例 2.0 ± 0.8 ヶ月, ス剤単独例 3.1 ± 1.9 ヶ月, 治療期間に有意差なし) を比較検討した。治療内容は、初期投与量として、CsA 併用例は PSL 0.75mg/kg に CsA 100-150mg/日 (目標トラフ 90-120ng/ml) であり、ス剤単独例は、PSL 0.75-1 mg/kg (mPSL パルス 2 例) であり、両群ともに、PSL は 5mg/2-4 週ごとに減量した。組織学的な確定診断例は、CsA 併用例で 7 症例中 3 例 (外科的生検 2 例, 剖検例 1 例)、ス剤単独例は、すべて先に報告した外科的生検例 12 例を対象とした⁶⁾。

(2) 膠原病合併 fibrosing NSIP 症例で CsA のステロイド併用効果

(1) で検討した CsA 併用治療した特発性症例 7 例と、膠原病合併 fibrosing NSIP 症例 12 例 (男性 2 例, 女性 10 例, 平均年齢 59.0 ± 11.0 歳) について、治療後 3 ヶ月 (観察期間 2.7 ± 1.5 ヶ月) の短期効果を比較検討した。さらに、膠原病合併例については、治療後 24 ヶ月の長期効果についても、ATS/ERS の治療判定基準にて検討した。膠原病の内訳は、皮膚筋炎 (DM) 6 例, 多発性筋炎 (PM) 1 例, 関節リウマチ (RA) 3 例, 強皮症 (SSc) 1 例, 顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) 1 例であった。初期投与量として、PSL 0.75-1 mg/kg に CsA 100-150mg/日 (目標トラフ 90-120ng/ml) とした。

結 果

1. 特発性 fibrosing NSIP 症例における CsA のステロイド併用の短期効果

(1) 血清マーカーの改善率

KL-6 の改善率は、PSL 単独群 (12.4 ± 28.0%) に比

較して, CsA 併用群 (17.4 ± 4.1%) で高い傾向があり, SP-D 改善率も, CsA 併用群 (25.9 ± 13.3%) で, PSL 単独群 (23.0 ± 27.6%) より高かったが, 統計学的な有意差は見出せなかった (図 2).

(2) 機能的指標の改善率

PaO₂ の改善率は, PSL 単独群 (4.4 ± 7.8%) に比し, CsA 併用群 (21.3 ± 13.4%) で有意に高かった (図 3). 一方 %FVC および %Dlco の改善率は同等もしくは, CsA 併用群でやや高い傾向が認められた.

(3) ATS/ERS の効果判定基準による評価

PSL 単独群にて, 改善例が 16.7%であったのに対し, CsA 併用群では, 改善例は 29%と高い傾向であった (図 4). CsA 併用群では, 1例 (14.3%) が呼吸不全で死亡した.

2. 膠原病合併 fibrosing NSIP 症例で CsA のステロイド併用効果

(1) 血清マーカーの短期改善率

KL-6 の改善率は, 特発性群 (17.4 ± 4.1%) に比較して, 膠原病合併群全体では, 23.4 ± 27.6%と高い傾向があり, PM/DM 7 症例については, 25.9 ± 28.4%とさらに高い傾向が認められたが, 有意差はなかった. SP-D 改善率は, 特発性群 (25.9 ± 13.3%) で, 最も高い値となった (図 5).

(2) 機能的指標の短期改善率

膠原病合併全体の改善率は, PaO₂, % FVC および % Dlco のいずれの改善率においても, 特発性群とは同等もしくは, 特発性群で高い傾向が認められた. 一方, PM/DM 症例に限定すれば, %FVC および %Dlco の改善率は特発性群より高かった (図 6).

(3) ATS/ERS の効果判定基準による評価 (短期効果)

膠原病合併群では, 改善にあたる症例は 50%と, 特発性群の 29%よりさらに高い傾向がみられた. さらに改善例 6 例中の 5 例が PM/DM 例であり, 不変群の 2 例も DM 例であった. 一方, 悪化にあたる症例は, 33%を占め, RA 3 例, MPA 1 例であった (図 7).

(4) ATS/ERS の判定基準による長期効果

膠原病合併群で, CsA 併用後 24 カ月後の長期効果を図 8 に示す. 改善もしくは不変に分類された 7 例のうち, 5 例が PM/DM 例であった. 悪化例は, 5 例 (41.7%) にあたり, RA 2 例, DM 2 例, SSc 1 例であった. 悪化例のうち, DM 1 例と SSc 1 例は

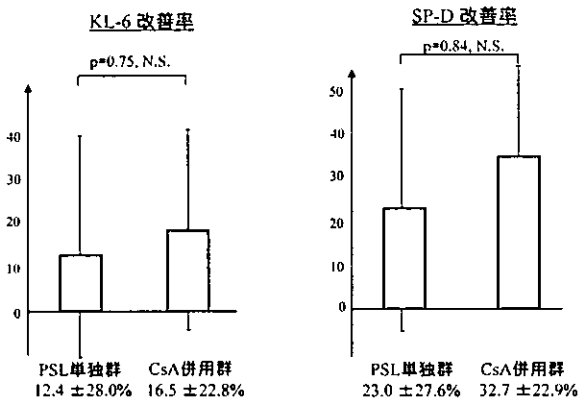


図 2 特発性症例の CsA の短期効果: 血清マーカーの改善率

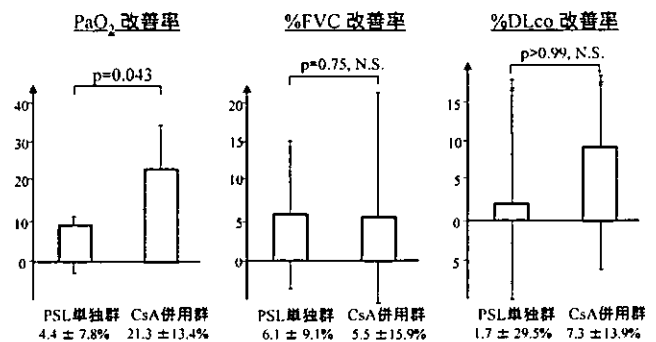


図 3 特発性症例の CsA の短期効果: 機能的指標の改善率

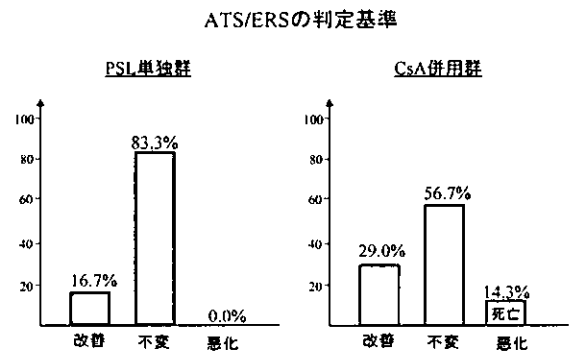


図 4 特発性症例の CsA の短期効果

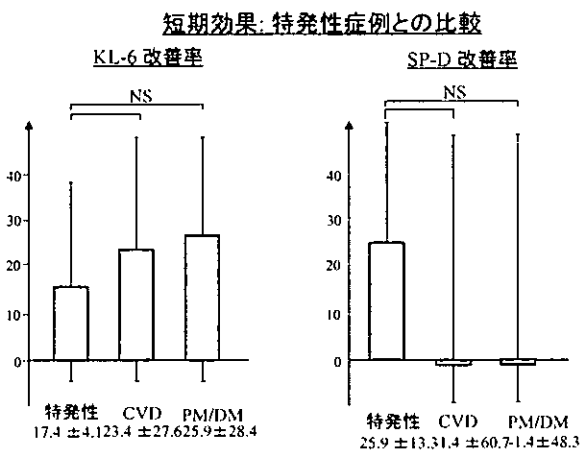


図 5 膠原病合併例の CsA の効果: 血清マーカーの改善率

急性増悪による死亡例であった。

短期効果: 特発性群との比較

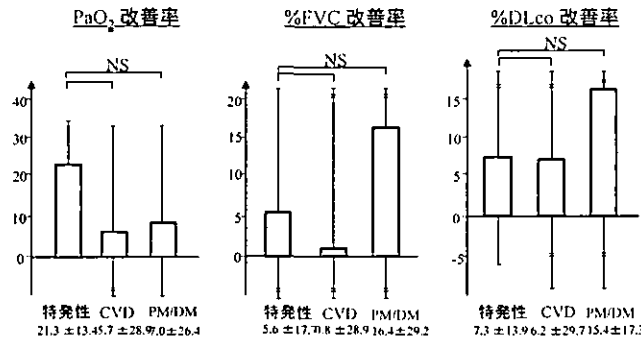


図6 膠原病合併例のCsAの効果: 肺機能指標の改善率

ATS/ERS 判定基準: 特発性群との比較

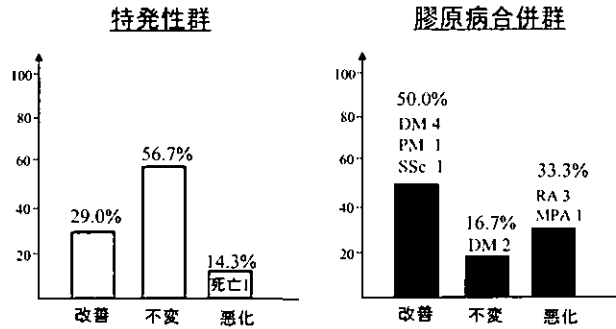


図7 膠原病合併例のCsAの短期効果

ATS/ERS 判定基準

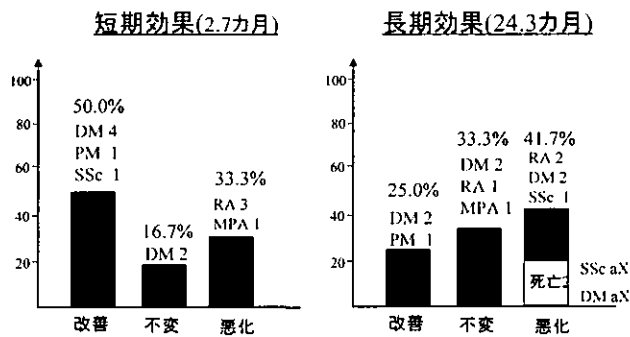


図8 膠原病合併例のCsA長期効果の検討

考 察

1994年に概念が提唱されて以来、特発性間質性肺炎群におけるNSIPの頻度は、1990年代までは20%前後であったが、概念の広がりとともに、その頻度は高くなる傾向にあり、現在では、IPFに次

いで約40%の頻度を占めている。さらに、膠原病合併の間質性肺炎においては、通常型間質性肺炎(UIP)の頻度よりNSIPが多いことが分かってきた¹⁻⁵⁾。その予後は、cellular typeとfibrosing typeで大きく異なり、fibrosing NSIPの予後は、IPFの5年生存率が約30-40%に対し、約50%と必ずしも良好ではない^{4,5)}。

我々は、外科的肺生検による確定診断が得られたfibrosing NSIP 12症例について、ステロイド単独で治療した場合の効果と約40ヵ月後の長期効果に分けて検討した。3ヵ月の短期効果では、ATS/ERSの効果判定基準で悪化例は認められないものの、40ヵ月後の長期効果においては、%FVCや%Dlcoにおいて、治療前値より低下する症例が認められ、ATS/ERSの効果判定基準においても、40ヵ月後の改善例は25%のみで、約42%の症例は悪化を示し、このうち33%の症例は死亡するという結果であった⁶⁾。この結果を踏まえ、我々の施設では、膠原病性間質性肺炎での有効性の報告がなされていたCsAについて、IPFやfibrosing NSIPなどのステロイド抵抗性間質性肺炎群に対する前向き検討を2002年11月より開始した。

今回の検討においては、まず特発性fibrosing NSIP症例では、短期効果でステロイドとの併用によって、PaO₂の有意な改善など、すべての指標において、CsA併用群で改善率が高い傾向が認められた。この結果は、non-UIP症例において効果が高いとする中田らの報告に矛盾しない⁸⁾。今後、長期効果や予後に対する効果についての検討が重要と考えられ、前向き検討を継続する必要がある。

膠原病合併のfibrosing NSIP症例に対する効果は、膠原病全般的には、予想に反して、特発性症例の効果と比較して良好とは言えなかった。一方、PM/DM症例に限ってみると、約24ヵ月後の長期効果においても、ATS/ERS判定基準を用いると、8例中6例が改善もしくは不変例に属し、CsAが病態の安定化に寄与していると判断される。DMに対する効果については、これまでの報告⁹⁾に一致した結果と考えられるが、他の膠原病に対するCsAの効果については、今回の結果のみで、効果が乏しいと判断するには尚早と考えられ、今後の検討を要する。

CsA の効果については、細胞質内でシクロフィリンと結合して、NF-AT の活性化と核内への移行を阻害することにより、IL-2 と IL-4 の遺伝子転写を妨げ、T 細胞や B 細胞の活性化を抑制することが言われている¹⁰⁾。近年 fibrosing NSIP 症例の気管支肺胞洗浄液中には、cellular type の NSIP と比較してリンパ球の増加はなく、好中球と好酸球の増加が報告¹¹⁾されており、CsA のリンパ球への作用からみると、気管支肺胞洗浄液中の細胞と、実際の病態の進展に参与する細胞には相違がみられるかもしれないが、CsA の今回の有効性を理論的には説明できない。今回の CsA の改善効果を説明しうるものとしては、CsA をステロイドと併用した場合に、細胞質内からステロイドを排出する細胞表面の P-糖蛋白質と、CsA が拮抗的に作用することで、ステロイドの作用を高めることが報告¹⁰⁾されており、我々の施設における fibrosing NSIP に対するステロイド単独の効果を考えた場合、ステロイドの効果が高められた結果をみている可能性はあると思われる。今後、治療の最適化をはかる上で、CsA の効果予測ができるような指標の検討が必要であろう。

結論として、CsA は、特発性や PM/DM 合併の fibrosing NSIP 症例において有効である可能性が示唆されるが、長期効果や予後の延長効果については前向き検討を継続すべきと考えられる。

参考文献

- 1) Katzenstein ALA, Fiorelli R. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147
- 2) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
- 3) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, *et al.* Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 4) Travis WD, Matsui K, Moss J, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33
- 5) Nicholson AG, Colby TV, duBois RM, *et al.* 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: 2213-2217
- 6) 彌永和宏ら 特発性 NSIP の短期および長期治療効果 (1) 日呼吸会誌増刊号 2004; 42: 339
- 7) Nakamura Y, Chida K, Suda T, *et al.* Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20 (3) : 235-241
- 8) 本間 栄ら 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 (7) : 427-432
- 9) Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19(2):128-133
- 10) 田中良哉ら 膠原病・リウマチ性疾患に於けるシクロスポリン療法 の理論と実際 日本臨床免疫学会会誌 2002; 25 (11) : 110-114
- 11) Veeraraghavan S, Lasti PI, Wells AU, *et al.* BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22 (2) : 239-244

間質性肺炎に対するシクロスポリン使用例の検討

馬渡 秀徳 井上 義一 新井 徹 鈴木 克洋
林 清二 審良 正則 山本 暁 坂谷 光則

シクロスポリン投与を行い治療した間質性肺炎患者 16 名 (特発性間質性肺炎 (IIPs) 8 名, 膠原病肺 7 名, その他 1 名) について効果, 副作用について後ろ向きに検討した. 尚 14 名でステロイドを併用した. 16 例中 5 例 (31%) が有効であり, IIPs では 8 例中 3 例 (38%) が有効であった. そのうち特発性肺線維症は 4 例中 1 例 (25%) が有効であり, 非特異性間質性肺炎 4 例中 2 例 (50%) が有効であった. シクロスポリン導入後短期間に中止となった症例は 5 例であり, 副作用のために中止となった症例は 4 例であった. 副作用として腹部膨満感 1 例, 肝機能障害 1 例, 帯状疱疹 1 例, 心窩部不快 1 例が認められた.

TREATMENT OF INTERSTITIAL PNEUMONIAS WITH CYCLOSPORINE

Hidenori Mawatari, Yoshikazu Inoue, Toru Arai, Katuhiro Suzuki
Seiji Hayashi, Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Mitunori Sakatani

National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases, Sakai, Osaka

Sixteen patients with interstitial pneumonias (8 idiopathic interstitial pneumonias: IIPs, 7 collagen vascular diseases, one other interstitial pneumonia) were treated with cyclosporine, and efficacy and adverse effects were retrospectively analysed. 31% of the patients were effectively treated with cyclosporine. 38% of IIPs, including 25% of idiopathic pulmonary fibrosis, and 50% of non-specific interstitial pneumonia. Four patients stopped the treatment because of adverse effects, such as gastrointestinal symptoms and infection.

目 的

間質性肺炎に対して近年シクロスポリン (CyA) の投与が試みられ有効な症例の報告がなされている¹⁻³⁾。今回、間質性肺炎に対する CyA の有効性と安全性を検討するため 16 名に CyA を投与し後ろ向きに検討を行った。

対象と方法

国立療養所近畿中央病院にて、2001 年 9 月より 2003 年 1 月の間に CyA を投与した間質性肺炎患者 16 名を対象とした。表 1 に示すように 16 名の患者の内訳は、男性 10 名、女性 6 名、年齢は平均 58 ± 11 (SD) 才、喫煙者 2 名、既喫煙者 7 名、非喫煙者 7 名である。16 名のうちわけは特発性間質性肺炎 8 名 (そのうち特発性肺線維症: IPF 4 名、および非特異性間質性肺炎 IIP/NSIP 4 名)、膠原病肺 7 名、(RA 2 名、PM/DM 2 名、SjS 1 名、SSc 1 名、ANCA 関連 1 名)、そして肺病変先行型膠原病肺の疑い 1 名であった。NSIP は全て線維化性 (fibrotic NSIP) であった。診断方法は、VATS 9 例、TBLB 等 6 例、臨床診断 1 例であった⁴⁾。CyA の投与期間中央値は、11 ヶ月半、トラフ値の血中濃度: 平均 94 ± 23 ng/ml であった。16 例の CyA 投与前の治療は、ステロイドとアザチオプリンの併用が 8 名、ステロイドのみが 3 名、無しが 5 名であった。全

治療ある場合は効果不十分あるいは副作用のため CyA の治療を行った。各症例の CyA のトラフ濃度を表 1 に示す。治療効果の判定は ATS の基準に従った。

結 果

表 1 に CyA 投与前後で自覚症状、画像所見、呼吸機能検査、血液ガス検査による効果判定 (ATS) 検討した結果、16 例中 5 例 (31%) に有効であった。

内訳は IIPs では 8 例中 3 例 (38%) が有効であった。そのうち IPF は 4 例中 1 例 (25%) が有効であり、IIP/NSIP 4 例中 2 例 (50%) が有効であった。

CyA 投与前後で検査値の変動のまとめを表 2 に示す。AaDO₂、%VC、%DLCO、LDH、KL-6 は有意差がなく、SP-D のみに有意差を認めた。

CyA 投与による副作用は 16 例中 4 例 (25%) に認められ、腹部膨満感 1 例、肝機能障害 1 例、带状疱疹 1 例、心窩部不快 1 例であった。心窩部不快を訴えた症例に対しては胃粘膜保護剤投与により改善し、その他の症例ではシクロスポリン投与中止により改善した。

考 察

CyA は、IPF ではわずか 25% に有効であり、IIP/NSIP、膠原病肺に比べ有効例が少ないようで

表 1 対象の一覧とその詳細

年齢	性	診 断	濃度	ステロイド	効 果	根 拠	転帰
63	M	IPF	150	併用なし	改善	血液ガス	
57	M	IIP/NSIP	110	併用あり	改善	症状・画像	
43	F	IIP/NSIP	110	併用あり	改善	症状・画像・呼吸機能	
49	M	IIP/NSIP	95	併用あり	症状改善	自覚症状	
66	M	IIP/NSIP	91	併用あり	症状改善	自覚症状	
65	M	IPF	88	併用あり	不変	血液ガス・呼吸機能	
56	M	IPF	90	併用あり	無効	呼吸不全死	死亡
62	M	IPF	84	併用あり	無効	呼吸不全死	死亡
56	F	CVD-IP (疑)	100	併用あり	改善	症状・血液ガス・画像	
63	M	ANCA 陽性 IP	97	併用あり	改善	自覚症状・血液ガス	
65	F	SSc	91	併用あり	評価不能	副作用のため中止	
57	F	DM	46	併用あり	部分改善	ステロイド減量可	
59	M	PM	69	併用あり	症状改善	自覚症状	
67	M	RA	NA	併用あり	評価不能	副作用のため中止	
66	F	SjS	100	併用なし	無効	自覚症状・呼吸機能	
68	F	RA	82	併用あり	無効	自覚症状等	

表2 CyA 投与前後の検査値の変動 (median, min-max, n=16)

	CyA 治療前	CyA 治療後	
AaDO ₂ (Torr)	34.3 (9.3-63.8)	24.9 (15.1-41.4)	NS
%VC (%)	66.7 (37.3-87.7)	71.1 (35.2-106.3)	NS
%DL _{co}	37.3 (9.3-50.3)	39.8 (5.4-61.3)	NS
LDH (IU/L)	204 (140-298)	262 (155-323)	NS
KL-6 (U/ml)	1735 (576-4600)	1400 (425-4030)	NS
SP-D (ng/ml)	220 (69.9-575.0)	137 (47.3-476.0)	p<0.05

あった。IPF は現状では有効な治療法がないとされており、CyA が IPF に有効なのかどうか早急に検討する必要がある^{5,6)}。一方 IIP/NSIP については CyA 以外でも治療反応性は比較的良好とされており、他の免疫抑制剤との比較検討が必要であろう⁷⁾。副作用は 25% に認められたが比較的安全に投与することが可能であった。今後症例数を増加し、詳細な前向きのプロトコール作りが求められ、予後の改善が望めるかどうか明らかにする必要がある⁸⁾。

今回検査結果の中で SP-D のみが CyA 治療後減少していた。間質性肺炎の血清マーカーが肺のどの様な病態を反映するのか症例を増加して検討の余地があるが、SP-D が鋭敏にある病勢を反映する可能性がある⁹⁾。

結 論

間質性肺炎への CyA 投与は一部の症例で有効であり、他剤が無効である場合には考慮すべき治療法と考えられた。当院で CyA の副作用はいずれも軽症であり薬剤中止などにより改善した。

参考文献

- 1) 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. 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 12 年度研究報告書: 230-232
- 2) 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 Cyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 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 11 年度研究報告書: 104-107
- 3) 平井弥夫, 黨 康夫, 小川忠平, 大友 守, 鈴木直仁, 佐野靖之, 伊藤幸治. シクロスポリン A により, 感染を契機として急性増悪を回避できたと思われる特発性間質性肺炎の 1 症例. アレルギー 50 (4), 399-406, 2001
- 4) 井上義一. びまん性肺疾患の診断, 臨床検査. in びまん性肺疾患の臨床. 泉 孝英監修, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一編 p 29-35 第 3 版. 金芳堂 2003 年
- 5) 井上義一. 特発性肺線維症. 泉 孝英編; 新しい診断と治療の ABC3/呼吸器 3 サルコイドーシス. 最新医学社, 2002, p125-p135.
- 6) American Thoracic Society/European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med 165: 277-304, 2002
- 7) 井上義一. NSIP. in びまん性肺疾患の臨床. 泉 孝英監修, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一編 p82-90 第 3 版. 金芳堂 2003 年
- 8) 井上義一: 特発性間質性肺炎の臨床経過・予後. 日本胸部臨床, 増刊号 2003p91-100, 克誠堂出版株式会社. 2003. 11. 30
- 9) 井上義一, 岸 潤, 新井 徹, 審良正則, 坂谷光則. 間質性肺病変と KL-6, SP-A, SP-D: 肺の画像から見て. 日胸 2002; 61: p125-p133.

特発性間質性肺炎群 (IIPs) の CyA 療法に関する調査

吉澤 靖之 稲瀬 直彦

特発性間質性肺炎群 (IIPs) に対するシクロスポリン (CyA) の治療効果についてアンケート調査を行い、17施設から回答を得た。急性増悪例は57例 (IPF 45例, NSIP 8例, AIP 2例, その他2例) であり79%が死亡した。CyAの効果はIPFの41%, NSIPの57%において有効であった。慢性進行例は105例 (IPF 55例, NSIP 43例, COP 2例, DIP 1例, その他4例) であり、5年生存率はIPFで32%, NSIPで73%であった。CyAの効果はIPFの40% (外科的肺生検でUIPと診断された例に限ると24%), NSIPの83%で有効であった。今後IIPsの急性増悪例および慢性進行例に対するCyAの治療効果の前向き研究のプロトコールを作成する予定である。

Treatment with cyclosporin A in idiopathic interstitial pneumonias (IIPs)

Yasuyuki Yoshizawa and Naohiko Inase

The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and University

To examine the effect of cyclosporine (CyA) on idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), we performed a questionnaire survey in 17 major hospitals. Though 79% cases of acute exacerbation (n=57; 45 with IPF, 8 with NSIP, 2 with AIP, and 2 with other diseases) died, CyA was judged as effective in 41% cases of IPF and 57% cases of NSIP. In chronic progressive cases (n=105; 55 with IPF, 43 with NSIP, 2 with COP, 1 with DIP, and 4 with other diseases), 5-year survival rate was 32% in IPF (24% in UIP, diagnosed by surgical lung biopsy) and 73% in NSIP. In these series, CyA was judged as effective in 40% cases of IPF and 82% cases of NSIP. Prospective studies will be planned to confirm the effect of CyA on acute exacerbation cases and chronic progressive cases of IIPs.

はじめに

呼吸器領域におけるシクロスポリン (cyclosporine A, 以下 CyA) 治療の報告は膠原病肺および難治性喘息に対するものが主体である^{1,2)}。CyA は特発性肺線維症 (IPF) を含む特発性間質性肺炎群 (IIPs) の治療にも試みられ有用性が示唆されているが、少数例の検討であり客観的評価は確立していない^{3,7)}。IPF の急性増悪を対象とした臨床研究はさらに少なく、急性増悪の概念が欧米では広く認知されていないこともあり本邦からの限られた報告があるのみである^{7,9)}。現在、厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法による臨床研究」班を中心に、IIPs の急性増悪例および慢性進行例に対する CyA の治療効果の前向き研究が計画されている。この前向き研究のプロトコールを作成するにあたって、各施設での CyA 使用症例を参考とする目的で全国調査を企画した。

対象と方法

アンケートを依頼したのは 26 施設 (国家公務員共済虎の門病院, 熊本大学, 神奈川県立循環器呼吸器病センター, 国立姫路病院, 国立病院岡山医療センター, 国立療養所近畿中央病院, 埼玉県立循環器呼吸器病センター, 新潟大学医歯学総合病院, 天理よろづ相談所病院, 東京通信病院, 東北大学加齢医学研究所, 浜松医科大学, 東京医科歯科大学, 獨協医科大学越谷病院, 国立国際医療センター, 自治医科大学, 帝京大学, 東京女子医科大学, 東京大学, 日本医科大学, 日本赤十字社医療センター, 公立陶生病院, 順天堂大学, 獨協医科大学, 金沢大学, JR 東京総合病院) である。調査は平成 15 年 12 月より開始し現在継続中であるが、平成 16 年 1 月 13 日現在の回答施設数は 17 施設であり、回答症例数は急性増悪例 57 例、慢性進行例 105 例であった。

急性増悪例の中間集計

57 例の内訳は、IPF 45 例、NSIP 8 例、AIP 2 例、その他 2 例であった。

東京医科歯科大学呼吸器内科

- (1) 予後：全体の 79% が死亡しており、IPF は 45 例中 36 例 (80%)、NSIP は 8 例中 5 例 (63%) が死亡した。
- (2) ステロイド：パルス療法が全体の 87%、IPF の 86%、NSIP の 86% になされ、プレドニゾン投与が全体の 94%、IPF の 91%、NSIP の 100% になされた。ステロイドの効果が有効とされたのは全体の 35%、IPF の 40%、NSIP の 25% であり、またステロイドの副作用を全体の 33%、IPF の 33%、NSIP の 38% に認めた。
- (3) CyA の投与理由：選択肢として、当初から、ステロイドの効果が不十分、ステロイド減量後悪化、ステロイド減量後の悪化予防、その他を設定した。「当初から」が全体の 47%、IPF の 53%、NSIP の 25% であり、「ステロイドの効果が不十分」が全体の 35%、IPF の 31%、NSIP の 50% であった。
- (4) CyA の投与量・血中濃度：投与量は全体の 73%、IPF の 71%、NSIP の 75% が 1 日量 100-150mg と回答した。また血中濃度の目標トラフ値は全体の 74%、IPF の 70%、NSIP の 80% が 100-100 ng/ml とされていた。
- (5) CyA の効果・副作用：CyA の効果として有効が全体の 41%、IPF の 42%、NSIP の 57%、一時的が全体の 20%、IPF の 24%、NSIP の 14% であった。CyA の副作用は全体の 22%、IPF の 24%、NSIP の 14% に認めた。副作用の内訳はサイトメガロウイルス感染症が 4 件 (全体の 7%)、カリニ肺炎、敗血症、肺結核、感染、肝障害、心房細動、腎障害、低ガンマグロブリン血症が 1 件ずつであった。また CyA の効果と CyA 血中濃度とは相関せず、副作用も血中濃度と相関を示さなかった。

慢性進行例の中間集計

105 例の内訳は、IPF 55 例、NSIP 43 例、COP 2 例、DIP 1 例、その他 4 例であり、そのうち外科的肺生検施行例 (以下生検例) が 63 例であり、IPF/UIP 27 例、NSIP 33 例、その他 3 例であった。

- (1) 予後：全症例の検討では 5 年生存率が IPF で 32%、NSIP で 73% であり (図 1)、生検例に限っても IPF/UIP で 32%、NSIP で 70% と同様の傾向であった (図 2)。

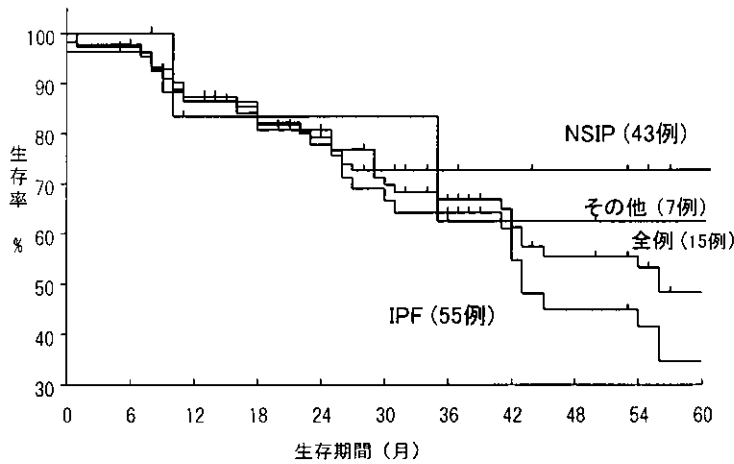


図1 診断時期からの生存期間 (全症例)

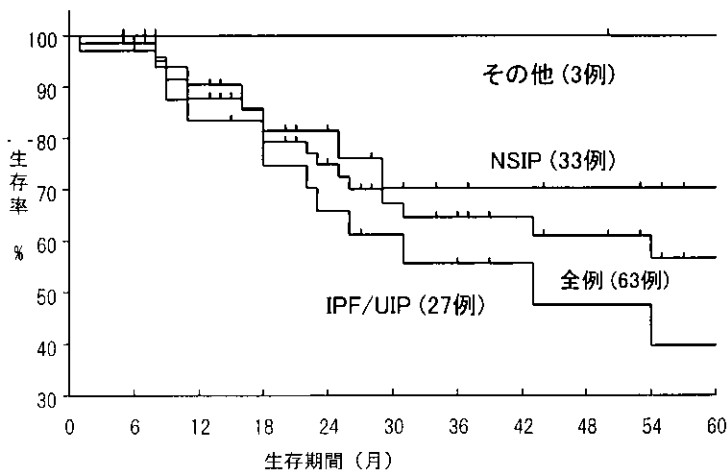


図2 診断時期からの生存期間 (外科的生検例)

- (2) ステロイド：ステロイドの効果が有効とされたのは全体の34%、IPFの13%、NSIPの51%であり、生検例に限ると全体の28%、IPF/UIPの5%、NSIPの39%であり、IPF/UIP症例におけるステロイド治療の限界を示すものであった。ステロイドの副作用は全体の61%、IPFの66%、NSIPの57%に認め、生検例に限ると全体の60%、IPF/UIPの68%、NSIPの54%に認めており、慢性例で投与期間が長期になることを反映してか副作用が比較的高頻度に発現したことが示された。
- (3) CyAの投与理由：「当初から」が全体の33%、IPFの38%、NSIPの29%であり、「ステロイドの効果が不十分」が全体の32%、IPFの25%、NSIPの38%であった。
- (4) CyAの効果：CyAの効果として有効が全体の59%、IPFの40%、NSIPの83%、一時的が全体

の14%、IPFの23%、NSIPの3%であった。生検例に限ると有効が全体の56%、IPF/UIPの24%、NSIPの82%、一時的が全体の18%、IPFの33%、NSIPの5%であり、組織的に厳密に診断されたIPF/UIP症例においてはCyAの有効例が少ない傾向を示した。またCyAの効果とCyA血中濃度とは関連しなかった。

(5) CyAの副作用：副作用は全体の19%、IPFの26%、NSIPの14%に、生検例に限ると全体の24%、IPF/UIPの37%、NSIPの12%に認めた。副作用の発現と血中濃度は関連を示さなかった。

考察と今後の課題

CyAは1970年 *Tolycocladium inflatum* の培養上清から抽出され、1972年 Barel らにより免疫抑制作用が示された薬剤で、その免疫抑制効果はTリンパ球のIL-2産生抑制によると考えられていた。しかしその後の研究により他の新しい作用に関する知見も集積され、更にリンパ球活性化抑制の機序も明らかになった¹⁰⁾。1978年に腎移植と骨髄移植に臨床応用されて以来、各種臓器移植やベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血およびネフローゼ症候群に適応され世界的に広く使用されている。

現在CyAの作用機序として calcineurin 阻害作用により NFAT を介した T 細胞活性化抑制作用、またミトコンドリアの移行阻害の結果チトクロームCの放出阻止と Bcl-2 の増加が起こり細胞のアポトーシスが抑制される可能性などが明らかになっている¹⁰⁻¹²⁾。この点は緩徐に進行する IPF/UIP と特発性 NSIP および NSIP パターンを示す慢性過敏性肺炎 (CHP) の病変進行過程における、免疫性病態の関与と組織修復時のアポトーシス関与について有用である可能性がある。一方、薬剤抵抗性を示す機序の一つである multidrug transporter である P 糖蛋白は薬剤の細胞外移行を促進して薬剤の bioavailability を低下させるが、CyA はこの P 糖蛋白の活性を低下させることが知られており、この機序によるステロイド抵抗性については、ステロ

イド薬併用を可能とする根拠の一つと考えられている¹³⁾。更にRAにおける関節局所の滑膜細胞に働いてIL-10産生を誘導してTNF α 産生を抑えるなどの作用も報告されている¹⁴⁾。このことは緩徐進行時期および急性増悪時の急性炎症に有用である可能性が期待される。以上の作用メカニズムを考えると、1) 緩徐に進行するIPF/UIP, 2) 緩徐に進行するNSIPおよびNSIPパターンを示すCHP, 3) IPF/UIPにおける急性増悪, 4) NSIPおよびNSIPパターンを示すCHPの急性増悪, に有効である可能性が期待される。

実際のプロトコール作成時の問題点には、1) 倫理的側面(有害事象に対する方策を含む)、2) 薬剤供給をどうするか、3) 対象症例の設定、4) 評価方法などがある。対象症例の設定に関連して、従来IPF/UIPで治療適応を考える状態には、副作用のリスクが高くない、自覚症状や画像所見の悪化を認める、HRCT上明らかな蜂巣肺所見を認めない、BALF中リンパ球増加を認める、膠原病の確定診断には至らないがその存在が疑われる、生検所見にてNSIPとまぎらわしい、が挙げられてきた。進行性の定義において、肺機能の悪化、Ga-scanの陽性化、KL-6およびSP-Dの上昇などの追加を検討すべきと思われる。またエントリーにおいてIPF/UIP、NSIP、CHP、さらには急性増悪の定義を明確にする必要があると思われる。評価方法についてはステロイド併用時とステロイド中止後の取り扱い、急性増悪例と慢性進行例の評価法の差異について検討が必要である。慢性進行例の治療効果判定基準はATS/ERSの「IPFの診断と治療に関するinternational consensus statement」に準拠して、改善、安定、悪化に分けて判断するのが妥当と考えるが、判定時期(3ヶ月後あるいは6ヶ月後など)も明確にする必要があると考えられる。

おわりに

現在アンケートを継続中で最終集計には至っていないが、調査結果を踏まえてIIPsの急性増悪例および慢性進行例に対するCyAの治療効果を判定できるような前向き研究のプロトコールを組む予定である。

参考文献

- 1) Lock SH, Kay AB, Bamed NC: Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporine A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 509-514, 1996.
- 2) Khan LN, Kon OM, Macfarlane AJ, Meng Q, Ying S, Bamed NC, Kay AB: Attenuation of the allergen-induced late asthmatic reaction by cyclosporine A is associated with inhibition of bronchial eosinophils, interleukin-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, and eotaxin. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1377-1382, 2000.
- 3) Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR: Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 46: 592-595, 1991.
- 4) Alton EW, Johnson M, Turner-Warwick M: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 83: 277-279, 1989.
- 5) Fukazawa M, Kawano M, Hisano S, Ueda K, Matsuba K: Efficacy of cyclosporine A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 149: 441-442, 1990.
- 6) 大谷義夫, 澤田めぐみ, 海野 剛, 稲瀬直彦, 三宅修司, 吉澤靖之, 田口善夫, 井上哲郎: 間質性肺炎におけるCyclosporin A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 平成11年度研究報告書: 100-103, 2000年3月
- 7) 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* 41: 427-433, 2003.
- 8) 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. 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 平成12年度研究報告書: 230-232, 2001年3月
- 9) 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* 42: 565-570, 2003.
- 10) Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J,
Graef I, Fiorentino D, Nourse J, Crabtree GR: The
mechanism of action cyclosporine A and FK506.
Clin Immunol Immunopathol 80: S40-S45, 1996.
- 11) Lynch JP, McCune WJ: Immunosuppressive and
cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders.
Am J Respir Crit Care Med 155: 395-420, 1997.
- 12) Fauvel H, Marchetti P, Obert G, Joulain O,
Chopin C, Formstecher P, Neviere R: Protective
effects of cyclosporin A from endotoxin-induced
myocardial dysfunction and apoptosis in rats. *Am J
Respir Crit Care Med* 165: 449-455, 2002.
- 13) Litman T, Skovsgaard T, Stein WD: Pumping of
drugs by P-glycoprotein: A two-step process? *J
Pharmacol Exp Ther* 307: 846-853, 2003.
- 14) Cho ML, Kim WU, Min SY, Min DJ, Min JK,
Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY: Cyclosporin
differentially regulates interleukin-10, Interleukin-15,
and tumor necrosis factor a production by
rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum* 46: 42-51,
2002.

NSIPにおけるステロイド治療反応性規定因子の検討

降旗 友恵 石井 芳樹 福田 健

NSIPをステロイド治療の反応性によって2群に分け、臨床上改善が得られた群を responder, 得られなかった群を non-responder とし, 2群間の病理組織所見, 呼吸機能, 血液ガス, 血清マーカー, CT所見, BALF所見の比較検討を行った. 今回は症例数が少ないため, 特発性症例と膠原病症例を併せて検討した. responder群と non-responder群の比較では両群共に女性に多い傾向はあったが, 平均年齢, PaO₂に有意差は認められなかった. 病理組織所見では, non-responder群において組織学的により線維化が強い傾向が認められ, 画像上 reticulation 優位のパターンが4例/8例に認められた. また, non-responder群において診断時の KL-6, SP-Dは responder群と比較して高い傾向を示した. 画像上 consolidationを示す部位はステロイドによる初期治療に反応する場合が多く, reticulationは強い線維化を示す所見と考えられ, 治療反応性は低いと考えられた.

Predictive factors for response to steroid therapy in patients with NSIP

Tomoe Furihata, Yoshiki Ishii, Takeshi Fukuda

Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology Dokkyo University School of Medicine

Eighteen patients of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) were evaluated retrospectively to know the predictive factors for response to corticosteroid therapy. The diagnosis was established based on lung biopsy performed by video-assisted thoracoscopic surgery. Early phase response (after 1 month) to therapy was determined by pretreatment and posttreatment clinical (dyspnea), radiographic (chest HRCT), and physiologic (pulmonary function and blood gas analysis) scores (CRP). Ten (55.6%) patients were responders, 8 (44.4%) were nonresponders. Patients with cellular pattern were more likely to respond compared to patients with fibrosing pattern after treatment with prednisolone. The presence of advanced fibrosis was the most important factor influencing responsiveness to steroid. Consolidation pattern on HRCT indicated better response to steroid whereas reticular pattern indicated poor response. In some patients, cyclophosphamide was administered since the initial response to corticosteroids had been insufficient.

はじめに

nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) は、1994年に Katzenstein らによって提唱された病型である。線維化と炎症細胞浸潤の程度から Katzenstein らは3つのグループに亜分類したが¹⁾、近年、Travis らにより提唱された cellular pattern と fibrosing pattern の2つに分けて考えられている²⁾。NSIPは UIP と比較して予後は良好とされているが³⁾、細胞浸潤が主体の例と比較し、線維化が進行している場合は予後不良である²⁾。従って組織学的な診断は重要と考えられるが、いずれの亜分類にしても、病理組織学的に中間的な症例や、非典型例である場合には、組織所見だけで予後を含めた臨床像を決めることは困難である。また、NSIP に対する治療方法も確立されたものはなく、ステロイドや免疫抑制剤を各施設で検討し、使用しているのが現状である。今回我々は、NSIP に対する治療法を確立する目的の一環として当科での胸腔鏡下肺生検で NSIP と診断された症例における臨床像(病理組織、検査、画像)とステロイド反応性との関連性を検討した。

対象と方法

当科において1997年から2003年の間に胸腔鏡下肺生検を施行し、NSIPと診断された、特発性間質性肺炎7例と膠原病に伴う間質性肺炎11例を対象とした。全例が初期治療としてステロイドを投与され、それぞれの患者の治療前及び1カ月後の自覚症状、肺機能、血液ガス、CT所見の変化を評価した。改善が得られた群を responder、得られなかった群を non-responder とし、2群間の血清マーカー、病理組織所見、呼吸機能、血液ガス、BALF、CT所見の比較検討を行った。CT所見は① ground glass opacity ② consolidation、③ traction bronchiectasis、④ reticulation ⑤ honeycomb の有無を評価し、consolidation が優位なものと reticulation が優位なものに分類した。

ステロイド治療効果の判定は、idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) :diagnosis and treatment of the international consensus statement⁴⁾ を参考にし、以下

の2項目を満たす場合に responder と定義した。

1. 治療前と比較し、自覚症状(呼吸困難、咳嗽)の改善が認められる。
2. 胸部X線写真またはHRCTにおいて陰影の改善が認められる。
3. 次のうち2項目以上合致する
 - ・全肺気量または肺活量の改善が10% (もしくは少なくとも200ml) 以上である。
 - ・DLcoの改善が15% (もしくは少なくとも3ml/min/Torr) 以上である。
 - ・SpO₂の改善が4% もしくはPaO₂の改善が4Torr 以上である。

結 果

responder 群は特発性5例、膠原病5例で、non-responder 群は特発性2例、膠原病6例であった。両群における割合は、統計学的に有意差を認めず、今回は症例数が少ないため膠原病と特発性症例を併せて検討した。特発性症例と膠原病症例の比較では、表1に示すように、肺機能においてDLcoのみ膠原病群で低下していたが、血清マーカーやBALF分画などその他の項目では有意差は認められなかった。

responder 群と non-responder 群のプロフィールの比較では表2に示す様に、平均年齢、PaO₂に有意差は認められなかった。しかし、肺機能検査においてVC、%VCは non-responder 群で低い傾向があり、DLco及び%DLcoは有意に低値を示した。また、診断時の血清KL-6及びSP-Dは有意差を認めなかったが、non-responder 群で高値を示す傾向が

表1 特発性症例 (IIP) と膠原病症例 (CVD) との比較

	IIP	CVD
n (male/female)	n=7 (3/4)	n=11(1/10)
Age	59.4 ± 9.0	50.2 ± 1.3
KL-6	2715 ± 621	2075 ± 672
SP-D	309 ± 65	440 ± 159
VC	2.06 ± 3.2	1.75 ± 4.2
%VC(%)	73.6 ± 16.7	67.1 ± 18.5
DLco	11.3 ± 2.0	8.76 ± 2.7 * *p<0.05
%DLco (%)	62.6 ± 8.1	49.9 ± 18.6
PaO ₂ (Torr)	78.0 ± 13.5	78.6 ± 11.7
BALF分画		
Mφ	49.3 ± 15.5 %	41.3 ± 32.6 %
Neu	3.4 ± 2.8 %	8.0 ± 6.9 %
Lym	41.1 ± 14.9 %	45.4 ± 26.3 %
Eo	4.9 ± 4.6 %	4.9 ± 4.2 %

あった。病理組織所見では、responder 群では 10 例中 8 例が group2 と診断され、2 例が group2 と group3 が混在すると判断された。non-responder 群では、group2/3 または group3 が優位に多かった。(表 3) 画像所見では responder 群で図 1 に示すような consolidation を主体としたパターンを示すものがほとんどであったが、non-responder 群では、半数が図 2 に示すような reticulation パターンであった。特に group3 の 3 例はいずれも reticulation パターンであった(表 4)。BALF の結果では、表 5 に示すようにリンパ球分画等、両群間で有意差は認められなかった。

初期治療として、ステロイドパルス療法 (mPSL 1000mg/日, 3 日間) もしくは経口プレドニゾン 0.8 ~ 1mg/kg で開始した(表 6)。初期治療で反応ありとした responder 群のうち、2 例に免疫抑制剤が投与されているが、いずれも膠原病症例であり、その後の経過でステロイド減量に伴い、間質性肺

表 2 ステロイドに対する responder と non-responder の比較

	responder	non-responder
n(male/female)	n=10 (3/7)	n=8(1/7)
Age	57.2 ± 8.9	49.6 ± 1.5
KL-6	1653 ± 356	3162 ± 908
SP-D	238 ± 49.8	552 ± 186
VC	2.03 ± 0.3	1.67 ± 0.4
%VC(%)	74.7 ± 1.2	64.6 ± 2.3
DLco	11.1 ± 1.5	8.05 ± 3.0 *
%DLco (%)	62.6 ± 9.3	45.2 ± 18.7 *
PaO ₂ (Torr)	81.2 ± 7.2	74.9 ± 16.2

* p<0.05

表 3 病理組織結果

group	2	2/3	3	
responder	8	2	0	10
non-responder	2	3	3	11
	10	5	3	21

X²検定
p=0.0358



治療前



治療後

図 1 Consolidation Pattern

症例：65 歳、女性、特発性 (NSIP group2)

GGO と consolidation が混在しているが、ステロイドパルス療法後には陰影の改善が認められる。

表 4 画像所見

症例	組織	GGO	Con	TBE	Ret	honeycomb pattern
S.M	IIP group2	+	+	+	-	-
N.T	IIP group2	+	+	+	-	-
I.K	IIP group2	+	+	+	-	-
K.Y	IIP group2	+	+	-	-	-
S.H	IIP group2	+	+	+	-	-
M.N	SSc group2	+	+	+	+	-
H.I	RA group2	+	+	+	-	-
O.A	DM group2	+	+	+	-	-
T.S	SSc group2/3	+	+	+	+	-
H.M	DM group2/3	+	+	+	-	-
T.Y	SjS group2	+	+	-	-	-
K.M	DM group2	+	+	+	-	-
T.T	IIP group2/3	+	+	+	+	-
H.T	PM group2/3	+	+	+	-	-
T.A	PM group2/3	+	-	+	+	-
Y.M	IIP group3	+	-	+	+	-
T.H	MCTD group3	+	-	+	+	-
K.K	SSc group3	+	-	+	+	-

* C:consolidation pattern R:reticulation pattern

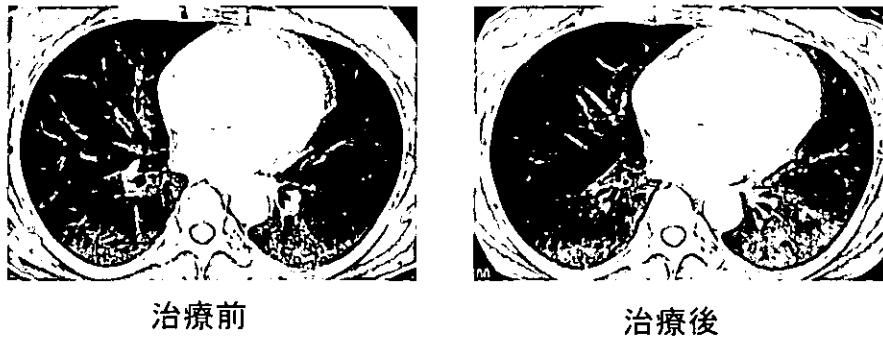


図2 Reticulation Pattern
症例；55歳、女性、多発性筋炎（NSIP2/3）
下肺野背側にGGO、reticulationが認められる。ステロイドパルス療法を施行したが、GGOが残存し、画面上の改善が乏しい。

表5 BALF結果

BALF分画	responder (n=7)	non-responder (n=5)	
Mφ	47.2 ± 21.5 %	44.2 ± 27.7 %	p=0.835
Neu	4.9 ± 6.0 %	5.9 ± 4.5 %	p=0.762
Lym	40.7 ± 16.5 %	46.0 ± 24.8 %	p=0.665
Eo	6.3 ± 4.7 %	3.0 ± 2.9 %	p=0.201

炎の再燃予防及び原病に対して処方されたものであった。一方、non-responder群では2名が死亡しており、いずれもステロイドパルス療法施行後に、サイクロスポリン、サイクロフォスファミドを使用した血液ガスや呼吸機能及び画像上改善は得られず、呼吸状態は徐々に悪化傾向を示していた。他の症例に関しては組織上線維化傾向が低いgroup3の要素が優位に認められたため、画像上の改善は乏しいが、自覚症状や呼吸状態の著明な悪化はなく、ステロイドのみで経過観察中である。

考 察

NSIPは1994年にKatzensteinらによって提唱された概念であり、線維化の程度により3群に亜分類されている。近年、Travisらや小橋らにより提唱されたcellular patternとfibrosing patternの2つに分けて考えられる傾向があるが、未だ一定した亜分類法はない。今回の研究では、ステロイド反応性の有無によりNSIPをresponderとnon-responderの2群に分けて検討した。病理学的所見ではnon-responder群において、より線維化の強い病変の存在する割合が高く、画像上reticulation patternが8例中4例に認められた。Consolidation patternがステロイドに反応しやすい所見であると考えられ、治療反応規定因子として画像所見は重要であると思われた。また、responderとnon-responderの両群において、血液ガス、BALF所見の比較では有意差は得られなかったが、non-responder群においてDLco

表6 ステロイドによる初期治療後投与薬剤

	症例	組織	初期治療	CsA	CPA	
responder	S.M	IIP	group2	SP	-	-
	N.T	IIP	group2	SP	-	-
	I.K	IIP	group2	SP	-	-
	K.Y	IIP	group2	SP	-	-
	S.H	IIP	group2	SP	-	-
	M.N	SSc	group2	PSL.20mg	-	+
	H.I	RA	group2	PSL.40mg	-	-
	O.A	DM	group2	SP	+	-
	T.S	SSc	group2/3	SP	-	-
	H.M	DM	group2/3	PSL.60mg	-	-
non-responder	T.Y	SjS	group2	SP	+	- 死亡
	K.M	DM	group2	SP	+	+
	T.T	IIP	group2/3	SP	-	-
	H.T	PM	group2/3	SP	-	-
	T.A	PM	group2/3	PSL.55mg	-	-
	Y.M	IIP	group3	SP	-	+
	T.H	MCTD	group3	SP	-	-
	K.K	SSc	group3	SP	-	-

*SP:steroid pulse