

及び%DLcoは低値を示しており、線維化の強い病変を反映していると考えられた。血清マーカーの比較では、non-responder群において、診断時のKL-6、SP-D値に有意差は認められなかったものの、responder群と比較し、共に高い傾向を示しており、ステロイド反応性の有無の予測因子となり得る可能性があると思われる。治療法において、non-responder群でステロイドに不応でも免疫抑制剤が著効した症例もあり、どの時点で投薬を開始するか、また、内容や量に関しては今後検討すべきではあるが、難治性のNSIP症例では、その治療の選択肢として免疫抑制剤の投与を考慮する必要がある。

今回我々は、NSIPの治療法を確立していくため、当科における症例を検討した。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ケースが多く、reticulationは強い線維化を示す所見と考えられ、治療反応性は低かった。Consolidation部位においてステロイドにより改善が得られなかった場合は、免疫抑制剤に反応する可能性があるため、その使用を考慮する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Katzenstein AL, Fiorelli RF: Non-specific interstitial pneumonia/fibrosis. *Am J Surg Pathol* ; 18: 136-147, 1994.
- 2) Travis WD, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol*; 24: 19-33, 2000.
- 3) 小橋陽一郎他：未分類間質性肺炎；NSIPは単一の疾患か。厚生科学研究，特定疾患研究事業，びまん性肺疾患研究班，平成11年度研究報告書；p25-29, 2000.
- 4) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* ; 161: 646-664, 2000.
- 5) 小橋陽一郎：NSIP, BOOPの位置づけ；病理の立場から。第62回間質性肺疾患研究会討議録，p44-53, 2000.

特発性肺線維症例での MPO-ANCA 陽性群，陰性群の臨床像の比較 および陽性群における治療の必要性の研究

金沢 実¹ 徳永 大道² 高柳 昇²

臨床的に診断された特発性肺線維症 (IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis) での MPO-ANCA 陽性群，陰性群の臨床像を比較し，さらに陽性群の臨床経過を観察しステロイド治療の必要性を検討した。1996年から2002年に埼玉県立循環器・呼吸器病センターを受診しIPFと診断された連続144例を対象にMPO-ANCAを測定した。結果13例(9.0%)がMPO-ANCA陽性であった。陽性群は男女比8/5，平均年齢64歳であった。陽性例の平均ANCA値は89U/mlであった。陽性群と陰性群は年齢，性別，喫煙歴，肺機能，呼吸器症状には有意差はなかったが，発熱，末梢血白血球数，CRP，ESR，リウマチ因子，抗核抗体は有意に陽性群が高く，蛋白尿，尿潜血の頻度も高かった。さらに2003年以降のMPO-ANCA陽性IPF3例を加え陽性群16例の経過を観察した。初診時血管炎を肺生検で証明または血管炎の活動性が高いと思われた6例にステロイド(+免疫抑制剤)治療を行った。治療群は炎症反応や症状の改善は認められたが呼吸機能の改善は認めなかった。ステロイド(+免疫抑制剤)療法を施行しなかった11例のうち5例が6～79ヶ月後にMPAに進展した。臨床的にIPFと診断した症例に無視しえない頻度(9%)でMPO-ANCA陽性症例があり，未治療であった場合MPAへ進展する可能性が示唆された。

Comparison of clinical pictures and necessity for treatments in patients with MPO-ANCA positive and negative interstitial pneumonia (IP) of unknown etiology

Minoru Kanazawa¹, Daido Tokunaga², and Noboru Takayanagi²

¹ Department of Respiratory Medicine, Saitama Respiratory Center, Saitama Medical School

² Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We compared the clinical pictures in patients with MPO-ANCA positive and negative interstitial pneumonia (IP) of unknown etiology, and we examined necessities for corticosteroid treatment in MPO-positive patients by following their clinical courses and outcomes. We measured plasma titers of MPO-ANCA in 144 consecutive patients with IP of unknown etiology who visited Saitama Cardiovascular and Respiratory Center since 1996 to 2002. Thirteen (9%) patients with IP showed positive MPO-ANCA. They were 8 males and 5 females, and the mean age was 64 years. The average MPO-ANCA titer was 89 U/ml. There were no differences between ANCA+IP and ANCA negative IP patients in age, sex, smoking history, pulmonary function tests or respiratory symptoms. ANCA+IP patients showed higher incidence of fever, white blood cell counts, CRP, ERS, rheumatoid factor, antinuclear antibody, proteinuria, and hematuria. We observed the clinical courses of 16 patients with ANCA+IP to whom we added 3 patients found after 2003. Six patients who supposed to have active disease, treated with corticosteroid (+ immunosuppressive agents), showed improvements in inflammatory and renal symptoms, but their pulmonary function tests remained unchanged. Among 11 ANCA+IP patients without corticosteroid treatment, five patients developed microscopic polyangiitis 6 to 79 months afterwards, and two died. In conclusion, significant proportion (9%) of patients with IP of unknown etiology showed positive MPO-ANCA, and these patients may subsequently progress to microscopic polyangiitis and fatal outcome unless treated with corticosteroid.

研究目的

臨床的に IPF と診断された例における MPO-ANCA 陽性の頻度を検討する。また、これら IPF において MPO-ANCA 陽性群、陰性群の臨床像を比較する。さらに、MPO-ANCA 陽性 IPF 例の臨床経過を検討しステロイド治療の必要性を明らかにする。

研究方法

1996 年から 2002 年に埼玉県立循環器・呼吸器病センターを受診した IPF 連続 144 例（膠原病肺、顕微鏡的多発血管炎 (MPA: Microscopic polyangitis)、慢性鳩飼病、アスベストosis等は除外)を対象に MPO-ANCA を測定した。陽性群、陰性群の臨床像（男女比、年齢、喫煙歴、肺機能、炎症反応、尿所見等）を比較検討した。さらに陽性群は 2003 年以降の 3 例を加え経過観察した。IPF の鑑別診断として MPO-ANCA を測定は必要と考えられ、倫理面の問題はないと判断した。

研究成績

144 例中 13 例 (9%) が MPO-ANCA 陽性であった。陽性例は男女比 8/5、平均年齢 64 歳であった。陽性群と陰性群では年齢、性別、喫煙歴、呼

吸機能、動脈血酸素分圧、呼吸器症状、呼吸器症状の期間に有意差はなかった (Table1)。しかし発熱 (>37.0°C)、末梢血白血球数、CRP、ESR、リウマチ因子、抗核抗体は有意に陽性群が高く、蛋白尿、尿潜血の頻度も高かった (Fig 1, 2)。次に陽性群は 2003 年以降の 3 例を加え 16 例を検討した。初期治療としてステロイド (+免疫抑制剤) を施行した症例は 5 例あった。肺生検にて UIP に加え小～細動脈に血管炎 (MPA に特徴的な壊死性血管炎はなし) を証明できた 2 例、組織学的には得られてないが臨床的に血管炎の活動性が高いと思われた 3 例を治療対象とした。発熱、炎症反応、尿所見は全例改善したが、呼吸機能は改善しなかった。1 例は 19 ヶ月後に IPF の増悪のため亡くなった。治療した 5 例は現在まで MPA を発症していない (Table2)。初診時血管炎の活動性が低いと考え、未治療で経過観察した 11 例中 2 例が 6 ヶ月後に急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)、1 例が 1 年後に RPGN、1 例が 2 年 7 ヶ月後に多発性単神経炎を、1 例が 6 年 7 ヶ月後にびまん性肺胞傷害 (DAD)、RPGN を発症し MPA に進展した (Table3)。

考 察

近年、IPF として経過観察中に RPGN を発症し、MPA と診断された症例報告が散見され¹⁻⁴⁾、肺線維症における MPO-ANCA の臨床的意義が注目され

Table 1 臨床的に診断した IPF 症例における MPO-ANCA 陽性群と陰性群の患者背景

Characteristic	MPO-ANCA	
	Positive (n=13)	Negative (n=131)
Age (yrs) [median (range)]	64 (55-77)	67 (58-78)
Sex (male/female)	8 / 5	92 / 39
Mean pack-year of smoking	38.7	45.1
Current smokers (no.)	9 (69%)	88 (67%)
Ex-smokers (no.)	2 (15%)	18 (13%)
%VC [median (range)]	80 (54-120)	83 (47-131)
%FEV1 [median (range)]	72 (53-97)	71 (54-92)
PaO2 [median (range)]	72 (52-97)	74 (49-95)
Symptom duration (mo) [median (range)]	16 (1-28)	22 (3-32)
Dyspnea (no.)	8 (61%)	61 (46%)
Cough (no.)	5 (38%)	61 (46%)

1 埼玉医科大学呼吸器内科教授
2 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

Figure 1 IPF 症例 MPO-ANCA 陽性群と陰性群で有意差の見られた所見、発熱の頻度、末梢血白血球数、CRP、赤沈値

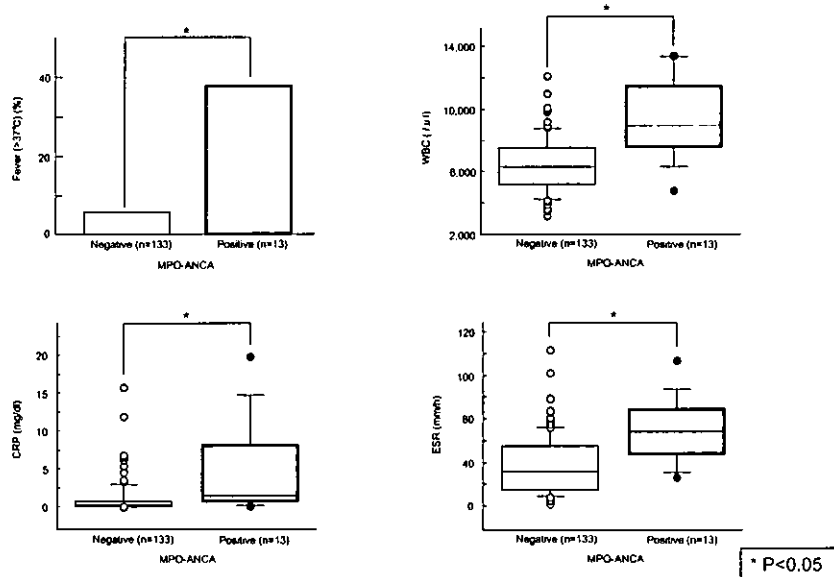
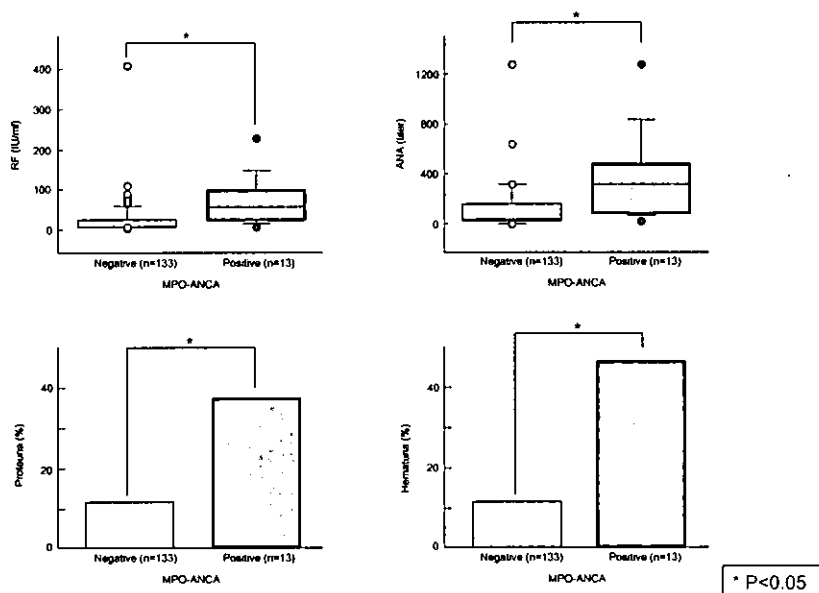


Figure 2 IPF 症例 MPO-ANCA 陽性群と陰性群で有意差の見られた所見、リウマチ因子 (RF)、抗核抗体価 (ANA)、蛋白尿の頻度、血尿の頻度



ている。MPA の肺病変として肺胞出血、びまん性肺胞障害、間質性肺炎が知られている。MPA 例や MPO-ANCA 陽性例での間質性肺炎合併頻度の報告例はあるが (10 ~ 43%)^{4,5)}、間質性肺炎例での MPO-ANCA の陽性頻度、その臨床的意義についての報告はほとんどない。今回の研究では臨床的に IPF と診断した症例の 9% が MPO-ANCA 陽性であり間質性肺炎の診療を行っていくうえでも無視し得ない高頻度であると考えた。

また一般的に IPF でステロイド治療の適応とな

る例は少ないが、MPO-ANCA 陽性 IPF に対する治療法についての合意は得られていない。今回の研究でステロイド治療をしなかった MPO-ANCA 陽性 IPF 11 例中 5 例が MPA に進展し、陽性例におけるステロイド治療の必要性を示唆した。今後はステロイド治療だけでよいのか、治療時期をどうするのか、IPF にどのような影響を与えるのかなどが検討課題であり、さらなる症例の蓄積が必要と考えた。

Table 2 初期治療としてステロイド，免疫抑制剤を投与した症例のまとめ

Case	Age/Sex	BT (°C)	CRP (mg/dl)	Lung biopsy	Follow up period (mo)	IPF/UIP	Therapy/ outcome
1	58/M	37.6	13.0	UIP Cellular vasculitis	31	No change	PSL:症状,炎症反応, 尿所見改善 /survive
2	67/M	37.5	10.7	UIP Cellular vasculitis	25	No change	PSL:症状,炎症反応, 尿所見改善 /survive
3	74/F	38.0	5.3	UIP, DAD(割検)	19	Slow progressive	PSL, CyA:炎症反応, 尿所見改善/ dead
4	66/M	37.3	4.0	Not done	9	Slow progressive	PSL: 症状,炎症反 応, 尿所見改善 /survive
5	67/M	37.2	2.9	Not done	3	progressive	PSL: 炎症反応改 善 /survive

Table 3 未治療で経過観察した症例のまとめ

Case	Age/Sex	CRP (mg/dl)	Lung biopsy	Follow up period (mo)	IPF/UIP	Out come
1	72/F	0.7	Not done	9	No change	RPGN developed After 6 months. survive
2	65/F	0.1	Not done	12	No change	RPGN developed After 12 months. survive
3	88/M	2.1	Not done	18	No change	RPGN developed After 6 months. survive
4	56/M	0.2	Not done	58	Slow progressive	Vasculitic neuropathies After 31 months developed. dead
5	71/M	0.7	UIP, DAD(割検)	79	Slow progressive	DAD and RPGN developed After 79 months. dead
6	67/M	0.1	UIP Cellular vasculitis	3	No change	survive
7	65/F	1.4	Not done	78	progressive	survive
8	71/M	2.2	Not done	23	progressive	survive
9	65/F	3.3	Not done	48	progressive	survive
10	66/F	1.0	Not done	5	No change	survive
11	78/M	11.2	Not done	6	No change	survive

結 語

IPFでは無視しえない頻度(9%)でMPO-ANCAが陽性であるため、IPF例はMPO-ANCAを測定すべきで、さらにMPO-ANCA陽性IPF例では、ステロイド治療を考慮すべきと考えた。

参考文献

- 1) K. Hiromura, Y. Nojima, T. *et al.* Four cases of anti-myeloperoxidase antibody-related rapidly progressive glomerulonephritis during the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Nephrology* 53: 384-389, 2000
- 2) Gregg M. Eschun, Steven N. Mink, *et al.*

Pulmonary Interstitial Fibrosis as a Presenting Manifestation in Perinuclear Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody Microscopic Polyangiitis. *Chest* 123: 297-301, 2003

- 3) Aaron K. Nada, Vicente E. Torres, *et al.* Pulmonary Fibrosis as an Unusual Clinical Manifestation of a Pulmonary-Renal Vasculitis in Elderly Patients. *Mayo Clin Proc* 65: 847-856, 1990
- 4) 有村義宏, 箕島 忍ら. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 35: 46-55, 1995
- 5) Loic Guillenvin, Bernard Durand-Gasselin, *et al.* Microscopic Polyangiitis. *ARTHRITIS and RHEUMATISM* 42: 421-430, 1999

当科における特発性間質性肺炎治療の現状

滝澤 始 菊地 和彦 出崎 真志 岡崎 仁
幸山 正 山内 康宏 長瀬 隆英

特発性間質性肺炎，特に特発性肺線維症は予後不良であり，いまだ効果的な治療法のない疾患である。期待される治療法として，pirfenidone, interferon-gamma, cyclosporine A (CyA), N-acetyl cysteine (NAC) などがあるが，その評価には前向き無作為試験が必要である。また，本症が慢性進行性疾患である事から，適切な評価指標，期間などの設定が重要である。

今年度の目的は，当科における特発性間質性肺炎の治療の実態調査を行い，治療法の開発に必要な諸条件を検討した。厚生省臨床診断基準第4次改定案による60例（男性47例，女性13例，平均年齢：68.5歳）を解析対象とした。診断の内訳はIPF 41例（すべて臨床診断例 HRCT），NSIP 1例（VATS），DIP 2例（VATS），BOOP 4例（画像およびBAL，TBLB），AIP 1例（剖検）および未分類例 11例であった。IPF 臨床診断例について，亜急性進行例，急性増悪例に対して，治療が行われていたが，成績は満足すべきものではなかった（全体で39%，急性増悪で29%，死亡率72%）。選択された免疫抑制薬は使用経験がある従来型のものをまず考慮する現状があった。少数例の経験では，従来型の免疫抑制薬に比べてCyAが優位である印象は得られなかった。NAC使用2例とも進行を抑制することはできなかった。

Studies on the treatment for idiopathic pulmonary fibrosis

Hajime Takizawa, Kazuhiko Kikuchi, Masashi Desaki, Hitoshi Okazaki
Tadashi Kohyama, Yasuhiro Yamauchi, Takahide Nagase

The Department of Respiratory Medicine, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

It is well demonstrated that inflammatory processes in the interstitium are pivotal as the pathological features of idiopathic interstitial pneumonia. Standard therapy with corticosteroids may suppress such inflammatory changes, but not result in marked clinical benefits. New choices of treatment such as immunosuppressive agent cyclosporin A and cytokine interferon-gamma have attracted attention for their potential beneficial effect.

We performed a retrospective analysis about the treatment and its outcomes for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in our department.

Among 43 patients who were clinically diagnosed to have IPF, 18 cases were treated with either corticosteroids alone or in combination of steroids and immunosuppressive agents such as cyclophosphamide, azathiopurine and cyclosporin A. The treatment was judged effective in 39% of the all cases, and 29% among cases with acute exacerbation. Five patients died of respiratory failure. Our studies did not show clearly that cyclosporin A was more effective than the other choices.

はじめに

特発性間質性肺炎，特に特発性肺線維症は予後不良であり，いまだ効果的な治療法のない疾患である¹⁾．期待される治療法として，pirfenidone, interferon-gamma, cyclosporine A (CyA), N-acetyl cysteine (NAC) などがあるが²⁾，その評価には前向き無作為試験が必要である．また，本症が慢性進行性疾患である事から，適切な評価指標，期間などの設定が重要である．

今年度は，新しい治療薬剤の開発に必要な，臨床現場での治療実態に関するデータを収集するため，当科における特発性間質性肺炎の治療の実態調査を行い，治療法の開発に必要な諸条件を検討した．

対象と方法

最近2年間(2001年9月～2003年12月)に当科に入院し，臨床的情報が十分に得られた特発性間質性肺炎例を対象とした．診断は厚生省臨床診断基準第4次改定案に基づいた³⁾．明らかな膠原病に伴うものなどは除外した．解析対象となったのは，60例(男性47例，女性13例，平均年齢：68.5歳)であり，診断の内訳は，IPF:41例(すべて臨床診断例HRCT)，NSIP:1例(VATS)，DIP:2例(VATS)，BOOP:4例(画像およびBAL，TBLB)，AIP:1例(剖検)，未分類例:11例，であった．

結 果

1. 患者背景：主な入院目的は，治療(病状の進行による)が，33例(うち急性増悪7例)，IPの診断・検査が11例，合併する孤立性肺異常影の精査・加療が12例(全例非小細胞肺癌)，肺感染症が2例，心不全(肺性心)が1例，在宅酸素療法が1例であった．肺癌，肺感染症，肺性心を除く合併症としては，自己免疫性膵炎2例，HCV肝炎，HB肝硬変+肝癌，乳癌，骨髄異形成症候群，拡張型心筋症，虚血性心疾患が各1例であった．

重症度分類別では，表1のようにI，II度が全体

表1 重症度別分類

I度	安静時 PaO ₂ ≥ 80 8例
II度	安静時 PaO ₂ 79-70 35例
III度	安静時 PaO ₂ 69-60 7例
IV度	安静時 PAO ₂ < 60 10例

の7割を占めた．なお，運動負荷試験による新分類は，まだ当科において徹底しておらず，従来の分類に従っている．

2. 治療内容の検討：IIP 60例のうち，IPF 41例について治療内容を検討したところ，原疾患に対して，18例において治療が行われていた．

当科での特発性間質性肺炎治療方針は，急性型(AIPs/o)：ただちにプレドニゾン(PSL) 1mg/kg 開始 +/- メチルプレドニゾン(MePSL)パルス+シクロホスファミド(CPM)パルス or シクロスポリン(CyA)

慢性型：

- A) IPF (UIPs/o) 安定：経過観察(かぜなど生活指導，インフルエンザ予防接種，在宅酸素療法)
- B) 進行型(3ヶ月間隔で臨床症状，画像，呼吸機能，血清マーカーで明らかに進行しているもの)：PSL 0.5～1mg/kg 開始 +/- AZP か CPM か CyA
- C) 急性増悪：ただちに PSL 1mg/kg 開始4週間 +/- MePSL パルス，以後漸減
- D) 重篤または抵抗性：+CPM パルスまたは CPM 経口(50～100mg/day)または AZP50～100mg/day または CyA，100～150mg/day，(トラフレベル：100～150ng/ml)，と一般には行われていた．

3. IPF 治療18例の治療内容と効果・予後：表2に示すように，10例でステロイド単独による治療が行われ，有効率は50%であった．より抵抗例，重症例で免疫抑制薬の追加が行われており，その結果有効性は良好ではなかった．全体の有効率は39%であった．

4. 急性増悪7例の治療内容と効果・予後：表3に示すように，過半数において，免疫抑制薬の追加が行われ，全体の有効率は29%に留まり，死亡例が5例であった．

表2 IPF治療18例の治療内容と効果・予後

ステロイド単独 (PSL+MePSLpulse)	10例	有効： 5例(50%)	予後： 死亡 2
ステロイド+ シクロスポリド	1例	0	死亡 1
ステロイド+ アザチオプリン	2例	1例(50%)	
ステロイド+ CyA*	3例	1例(33%)	死亡 2
NAC吸入単独	2例	0	
全体	18例	7例(39%)	死亡 5

表3 急性増悪7例の治療内容と効果・予後

ステロイド単独 (PSL+MePSLpulse)	3例	有効： 1例	予後： 死亡 2例
ステロイド+ シクロスポリド	1例	0	死亡 1
ステロイド+ アザチオプリン	1例	1例	
ステロイド+ CyA*	2例	0	死亡 2
NAC吸入単独	0例	0	
全体	7例	2例(29%)	死亡 5

考案

特発性間質性肺炎，特に特発性肺線維症は予後不良であり，いまだ効果的な治療法のない疾患である¹⁾。期待される治療法として，pirfenidone, interferon-gamma, cyclosporine A (CyA), N-acetyl cysteine (NAC) などがあるが²⁾，その評価には前向き無作為試験が必要である。また，本症が慢性進行性疾患である事から，適切な評価指標，期間などの設定が重要である。

今年度は，新しい治療薬剤の開発に必要な，臨床現場での治療実態に関するデータを収集するため，当科における特発性間質性肺炎の治療の実態調査を行い，治療法の開発に必要な諸条件を検討した。

IPF臨床診断例について，亜急性進行例，急性増悪例に対して，治療が行われていたが，満足すべきものではなかった(全体で39%，急性増悪で29%，

死亡率72%)。また，使用経験がある従来型の免疫抑制薬をまず考慮する現状があった。この間のシクロスポリンの使用経験は少数例であったが，これまでの経験を含め，従来型の免疫抑制薬(AZP, CPM)に比べてCyAが優位である印象は得られなかった。また，抗オキシダント薬として効果が期待されるNAC使用2例とも進行を抑制することはできなかった。全体として，今回の治療方針は従来の指針³⁾に沿ったものであり，その有効率もほぼ同様と考えられた。

今後，CyAなどの新しい薬剤の臨床試験を進める上で，検討すべき項目として浮かび上がってきた点としては，

- 1) 対象症例：亜急性進行例とするか急性増悪例とするか？
- 2) 対照群の治療内容：本疾患の予後の悪さから見て，ステロイド単独とすることは倫理上問題があり，ステロイド+CPM or AZPとするのか？
- 3) インフォームドコンセント：患者の利益を考慮すると，後ろ向き試験でCPM, AZPに対するある程度の優位性が明確にされる必要があろう。

結 論

特発性間質性肺炎の臨床治療の実態調査を通じて，今後の薬剤開発において留意すべきポイントを明らかにすることが出来た。

参考文献

- 1) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161: 646-664, 2000
- 2) 吾妻安良太：特発性肺線維症(IPF)：最近の治療法開発の現状。呼吸器科 1:496-508, 2002.
- 3) 工藤翔二：特発性間質性肺炎(IIP)の第4次臨床診断基準改訂について。厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患調査研究班，平成12年度研究報告書，83-83, 2001.
- 4) 安藤正幸，近藤有好，佐藤篤彦ほか：間質性肺炎の病態と治療。厚生省特定疾患調査研究班の成果と最近の動向，1996.

間質性肺炎におけるステロイドパルス療法の検討

河野 修興 横山 彰仁 中島 正光 大西 広志
前田 裕行 宮崎 満 近藤 圭一

ステロイドパルス療法の効果を6ヵ月後の生存率で判定すると、急性増悪や亜急性経過を呈するIPFの60%に有効、膠原病肺などその他の間質性肺炎においても同程度の有効性を認めた。有効性に施設間の差が認められ、新規治療の評価に際しては、対象症例の絞込み・明確化を含めた施行基準や管理基準の標準化がきわめて重要であることが示唆された。

表 パルス療法施行症例と効果

病型	症例数	有効例数(%)*
IPF	23	14(60)
AIP	4	1 (25)
NSIP	5	3(60)
COP	4	2(50)
CVD-IP	15	9(60)
合計	51	29(57)

*施行6ヵ月後の生存者数(生存率)

はじめに

間質性肺炎の多くは予後不良である。特に特発性肺線維症 (IPF) の生存期間は一般に 2-3 年とされている。現存する治療は有効とはいえ、何らかの新たな治療が模索されているのが現状である。しかし、有効である証拠には乏しいが、従来からステロイド薬を中心とした薬物療法が行われている¹⁾。現時点では、特発性間質性肺炎の旧分類、慢性型で比較的安定しているものには治療せず経過観察が、典型的なタイプであるゆっくりと進行するものに対しては少量の経口ステロイド投与、または無治療で経過観察が行われることが多い。また、急性型や慢性型の急性増悪に対してはステロイド大量 (「パルス」) 療法が用いられている。また、亜急性に増悪する患者についても同様の治療がなされる場合がある。膠原病肺についても同様の病型については本療法が施行されている。

このように、有効であるというエビデンスはないものの、間質性肺炎患者の肺に起こっているであろう炎症に対し、抗炎症・免疫抑制効果を狙ってステロイドパルス療法が行われているのが現状である。パルス療法は、肺がんの治療にも似て、予後不良とはいえ、できるだけ早期に開始する方がより有効である可能性がある。岩田らは間質性肺炎の発症からの期間が長ければパルス療法も無効のものが多いという結果を報告している²⁾。このことと直接的な関係はないが、急性増悪についても炎症反応のより早期に有効である可能性がある。また、先に述べたように、亜急性経過の間質性肺炎も不安定進行型あるいは亜急性型として認識されており、このような症例に対してもパルス療法が試みられる場合が増加していると思われる³⁾。

パルス療法を多く経験するに従って、カリニ肺炎やサイトメガロウイルス肺炎、肺血栓塞栓症など重篤な副作用が比較的高い頻度で認められることが明らかになった。例えば、パルス療法で治療した特発性間質性肺炎患者の KL-6 が治療にもかかわらず再上昇する場合、カリニ肺炎の合併を疑う必要がある⁴⁾。

以上述べたように、パルス療法施行の適応や管

理は、初期の頃に比較して変化・改善していると思われ、それに伴ってその成績も多少良くなっている印象がある。それをふまえて、今回我々は間質性肺炎に対し頻用されるステロイドパルス療法の効果を、6ヵ月後の予後を効果判定基準として検討した結果を報告する。

対象・方法

間質性肺炎に対し、2002 年 1 月から 2003 年 6 月の間に当科および当科関連施設でパルス療法を施行した 23 例、さらに愛媛大学附属病院第二内科で 1995 年から 2001 年の間に施行した 28 例を加え、合計 51 例について検討した。症例の内訳は表に示すが、IIPs の診断は主として臨床的診断によるものであった。

パルス療法の有効性は 6ヵ月後の生死により判定した。29 例が生存し、22 例が死亡した。

結 果

パルス療法の効果を 6ヵ月後の生存率で判定した結果を表に示す。

IPF に対するパルス療法: IPF 23 例の施行 6ヵ月後の生存率は 23 例中 14 例であり、60%であった。一般病院と大学病院でその成績を比較すると、一般病院では 6 例中で 0%であり、大学病院では 17 例中 14 例、80%の生存率であった。対象症例の違い、例えば患者の状態や亜急性症例に対する取り扱い、施行後の管理などが異なっているようであるが、詳細は不明であった。

IPF 以外に対するパルス療法：IPF 以外では 28 例に施行され、15 例が生存し、55%の有効率であった。病型ごとの有効率は AIP 1/4 (25%)、NSIP 3/5 (60%)、COP 2/4 (50%)、CVD-IP 9/15 (60%)であった。CVD-IP の内訳では、PM/DM が 9 例と最も多く、RA 3 例、MCTD 2 例、PN が 1 例であった。

考 察

パルス療法を施行した間質性肺炎 51 例の有効性を 6 ヶ月後の生存率で検討したところ、全体では 57%に有効であった。IPF での有効率は 60%であり、施設間の差があった。非 IPF 例では 55%であり、IPF 例と大差がなかった。

本研究では過去の施行例との比較を行っていないため、もちろんパルス療法の有効率が改善しているか否かは判断できない。過去の報告では有効率が 50%前後とされているが、これらは自覚症状や主治医判定による場合が多い。国立療養所中央研究班では、生存期間は明確にされていないが、全体の評価可能 53 例での解析で、改善、やや改善の合計で 55%に、IPF のみでも 26 例中 14 例 54%に有効であったとされている⁹⁾。6 ヶ月後の予後が明確な検討を拾ってみると、北村らは 13 例中 7 例 54%が生存していた⁹⁾。また谷口らの検討では、IPF 急性増悪 10 例中 8 例 80%が 6 ヶ月以上の生存と良好な結果を発表している⁷⁾。今回の検討では、IPF の臨床診断の中にはステロイドに反応することが多い NSIP も含まれる可能性があり、また亜急性に経過した IPF も対象になっていると思われる、それを考慮すれば予後が改善しているとはいえないのかもしれない。

施設間の差が認められたが、その理由は明確にしえなかった。推測にすぎないが、対象症例の違いが大きいのではないと思われる。一般病院では元々の肺機能が極めて低い、あるいは一般状態が不良の患者が多い、また初回の増悪ではない患者が多く含まれた可能性も指摘された。急性増悪は低肺機能や一般状態不良の患者、繰り返される急性増悪患者では短期間でほぼ全例死亡するといわれている。

近年、繰り返される肺傷害による治癒機転の障

害が病因論として注目されており、ステロイド使用の理由付けも乏しいものとなっている⁸⁾。病理学的に炎症が主要な所見ではなく、むしろ線維化巣 (fibrotic foci) が重要な所見であり、この所見が肺機能低下や予後と相関することが明らかになっている。また、動物実験においても、炎症と線維化には乖離が認められる。このようなことから現在のところ、炎症を抑制しても、異常な創傷治癒過程に基づく線維化は抑制できないと考えられている。抗炎症薬であるステロイドが有効でないという点からもこの考えは支持される。今後、パルス療法を含めステロイドの無作為試験は計画されず、抗炎症薬や免疫抑制薬ではなく、免疫調節作用を有する薬剤が開発されていくであろうと言われている⁹⁾。

パルス療法は広く行われている治療ではあるが、その方法は統一されておらず、用いる薬剤の量や間欠期の療法、期間、さらには感染症をはじめとした副作用に対する管理基準も明確になっていない。また、上記のように今後もそれらが明確にされることはないようである。いずれにしても、今回の検討でステロイドパルス療法の効果が施設間で大きく異なった点からは、新規治療の評価に際しては、対象症例の絞込み・明確化を含めた施行基準や管理基準の標準化がきわめて重要であることが示唆される。

参考文献

- 1) Lynch JP 3rd, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 298-308.
- 2) 岩田猛邦, 郡 義明, 種田和清, 田口善夫, 富井啓介, 三野真理, 郷間 巖. 間質性肺炎におけるパルス療法の有用性と問題点, 自験例の検討から. 1992 年度びまん性肺疾患調査研究報告書 pp209-211.
- 3) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-4.
- 4) Hamada H, Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa

- Y, Hiwada K, Sakatani M, Ueda E. KL-6 as a serologic indicator of *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised hosts. *Intern Med* 1998; 37: 307-10.
- 5) 国立療養所中央研究班. 間質性肺炎におけるパルス療法の有効性と副作用に関する調査報告. *医療* 49: 46-51, 1995
- 6) 北村 諭, 坂東政司, 小林 淳, 石井芳樹. 特発性間質性肺炎急性増悪に対するステロイドパルス療法施行前後における血清 KL-6 値の経時的変化について. 1998 年度びまん性肺疾患調査研究報告書 pp46-49.
- 7) 谷口博之. 慢性型特発性間質性肺炎の急性増悪期のステロイドパルス療法の評価. その 2. 第 50 回間質性肺疾患研究会討議録 pp63-72, 1994
- 8) Collard HR, King TE. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 17-29.
- 9) Richeldi L, Davies Hr, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for Idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002889.

間質性肺炎に対する，免疫抑制療法

高田 俊範¹ 成田 淳一¹ 森山 寛史¹ 寺田 正樹¹
長谷川隆志¹ 塚田 弘樹¹ 吉澤 弘久¹ 下条 文武¹
鈴木 栄一²

当施設における特発性非特異性間質性肺炎 (NSIP) の治療経過について後ろ向きに調査した。調査した NSIP 7 例は、いずれもプレドニン単独あるいは無治療経過観察で良好な経過を示した。基礎疾患の明らかな間質性肺炎として、多発性筋炎-皮膚筋炎にともなう難治性間質性肺炎の 2 症例を提示した。プレドニンに加えて高容量シクロスポリン併用治療をおこない、1 例は有効、1 例は無効であった。特発性あるいは続発性の難治性の間質性肺炎に対し、病態の解明と病態に即した治療法の開発が期待される。

Immunosuppressive therapy for interstitial pneumonia

Toshinori Takada¹, Jun-ichi Narita¹, Hiroshi Moriyama¹, Masaki Terada¹
Takashi Hasegawa¹, Hiroki Tsukada¹, Hirohisa Yoshizawa¹, Fumitake Gejyo¹
and Eiichi Suzuki²

1 Division of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

2 Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

We reviewed clinical records of seven patients with idiopathic non-specific interstitial pneumonia (NSIP) at our institution. All the patients with NSIP showed a favorable course with treatment of prednisolon alone or no medication. We also presented two cases with obstinate secondary interstitial pneumonia associated with polymyositis-dermatomyositis. Prednisolon combined with high-dose cyclosporin was effective to one case, but was not to another case. Elucidation of pathophysiology and development of treatment according to the pathophysiology should be needed for idiopathic or secondary obstinate interstitial pneumonia.

背景と目的

特発性間質性肺炎は現在7種類に分類されている¹⁾。このうち特発性肺線維症は予後不良の疾患で、有効な治療法は見いだされていない。一方、特発性非特異的間質性肺炎(NSIP)は予後が良いと報告されている。NSIPは、さまざまな膠原病の関連肺病変としてみられることもある。膠原病にともなう肺病変のうち、多発性筋炎-皮膚筋炎(PM-DM)に伴う間質性肺炎は、時に難治性・致死的となることが知られている²⁾。

特発性あるいは続発性NSIPに対して、現在行われている治療方法とその効果を見ることを目的とする。そのため、当施設における特発性NSIPおよびPM-DMに伴う難治性間質性肺炎に対する、免疫抑制療法とその効果を調べる。

対象と方法

過去3年間に当施設で胸腔鏡下肺生検を受け、特発性NSIPと診断された症例の治療経過を後ろ向きに調べる。また、平成13年以降、当施設ではPM-DMに伴う難治性間質性肺炎に対して副腎皮質ステロイド薬(プレドニン PSL)と高容量シクロスポリンの併用治療を行っている。本療法を行った代表的な症例の臨床経過を、後ろ向きに調べる。

なお、診療記録の後ろ向き調査であるため、倫理面への問題はないと考えられる。

結 果

平成13-15年の間に当施設では、胸腔鏡下肺生検で12例がNSIPと診断された。12例の内訳は、特発性7例、膠原病関連が5例(全身性進行性硬化症2例、皮膚筋炎、MCTD、ベーチェット病各1例)であった。特発性NSIP7例の治療と予後を表に示す(表1)。7例のうち、6例がPSLによる治療を受けていた。PSLの初期量は、3例が1mg/kg(55mg/日1例、50mg/日2例)、3例が0.5mg/kg(30mg/日2例、20mg/日1例)で開始され漸減されたが、いず

表1 特発性NSIP

症例	年齢	性別	NSIP群	初期治療	予後
1	56	F	I, II	PSL 55mg	改善
2	54	F	I, II	PSL 50mg	改善
3	38	F	II	PSL 20mg	改善
4	55	M	II, III	無治療	不変
5	66	F	II	PSL 30mg	改善
6	46	F	I	PSL 50mg	改善
7	57	F	II	PSL 30mg	改善

PSL; プレドニン (2001~2003, 新潟大学医歯学総合病院)

れも改善した。1例は胸部CTで病変の広がり軽度であったため、無治療で経過観察をされているが、増悪を認めていない。プレドニン以外の免疫抑制薬を併用されていた症例はなかった。

当施設では平成13年以降、PM-DMに伴うステロイド抵抗性間質性肺炎に対し、高容量シクロスポリン(トラフ 300ng/ml)の併用治療を行っている(図1)。併用療法を行った2症例の臨床経過を示す。症例1, 31歳男性。2001年10月下旬、両手指に皮疹が出現。2002年1月より38℃台の発熱と両手足のこわばり感も出現。某病院整形外科で膠原病を疑われ、同院皮膚科を受診した。2月1日同院内科に入院。精査の結果、間質性肺炎を伴う皮膚筋炎と診断された。入院後も発熱が続き、間質性肺炎の進行が認められた。2月24日よりステロイドパルス療法を3日間受けたが、改善が得られず、3月1日当科に転院した。体温38.1℃、両手指に凍瘡様紅斑、Gottron徴候あり、両下肺野にfine cracklesを聴取、筋力低下なし、神経学的異常所見なし。入院後プレドニン60mg/日に加えて、ステロイドパルス療法(mPSL1g, 3日間)を3回繰り返した。また、シクロスポリン内服を50mg/日から開始し、トラフ約300ng/mlを4週間維持した後、漸減した。プレ

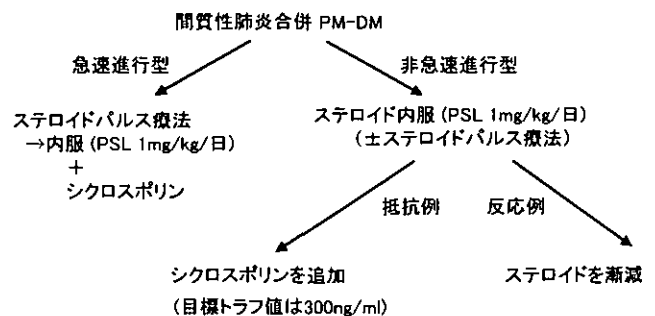


図1 当施設での間質性肺炎合併PN-DMの治療

1 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 (第二内科)
2 同医歯学総合病院 総合診療部

ドニン 60mg/日は約6週後から漸減した。経過中サイトメガロウイルスの血中抗原が陽性となったが、抗ウイルス薬で陰性化した。入院約3ヶ月後にプレドニン 30mg/日とシクロスポリン 150mg/日内服で退院、平成16年1月現在プレドニン 10mg/日とシクロスポリン 150mg/日内服で再発を認めていない。

症例2, 56歳女性。2003年3月5日、咽頭痛、両手指関節伸側に紅斑が出現。3月11日両眼瞼の紅斑、腫脹、同25日全身紅斑が出現した。皮膚筋炎を疑われ、3月28日当院皮膚科を受診した。ヘリオトロープ疹、Gottron徴候、胸部X線写真で両側斑状網状影と低酸素血症が認められたため、同日当科に入院した。体温37.0℃、両眼瞼にヘリオトロープ疹、Gottron徴候あり、全身紅斑あり、右下肺野に軽度 fine crackles を聴取、筋力低下なし、神経学的異常所見なし。入院後、ステロイドパルス療法に加えてプレドニン 60mg/日を開始、4週後50mg/日に減量したが、1週経過した時点で呼吸状態の悪化を認めたため、シクロスポリン内服を50mg/日から開始した。トラフ約300ng/mlを4週間維持したが無効で、入院後約2ヶ月後に呼吸不全で死亡した。

ステロイド治療抵抗性の、基礎疾患が明らかでない間質性肺炎の症例も経験したので、合わせて報告する。

症例3, 69歳女性。2000年2月14日、染髪料使用。2月16日、全身紅斑、咳嗽、微熱が出現、咳嗽が改善せず、3月17日、胸部X線写真で異常影が認められた。その後労作時呼吸困難、食思不振、夜間発熱も出現し、3月31日総合病院に入院した。肺炎と心不全と診断され、利尿薬と抗菌薬で治療をされたが、呼吸不全が進行したため、4月17日当科に転院した。体温37.8℃、呼吸数32/分整、両手指爪周囲に落屑を伴う紅斑、両下肺野に fine crackles を聴取、浮腫・筋力低下なし、神経学的異常所見なし。胸部レントゲン、CT写真で両肺びまん性に浸潤影、すりガラス影が広がり、間質性肺炎による急性呼吸不全と診断した(図2)。ステロイドパルス療法とプレドニン 60mg/日を開始したが効果無く、入院13日目に呼吸不全で死亡した。

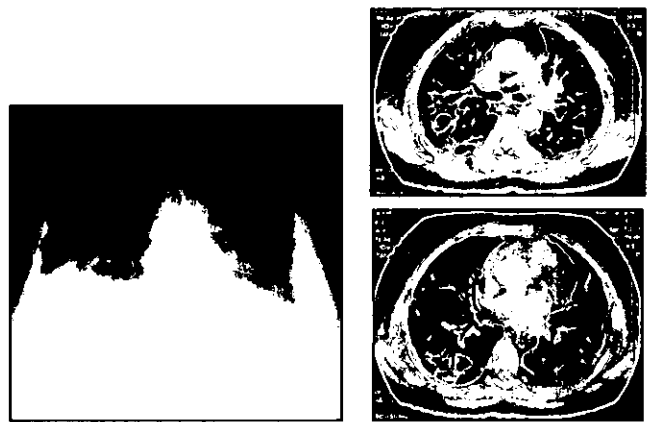


図2 症例3 69才、女性

考 察

特発性間質性肺炎のうち、NSIPはIPFに比べて予後が良いとされている¹⁾。当施設の特発性NSIPもいずれもプレドニンが有効であり、従来の報告が裏付けられた。一方PM-DMに伴うプレドニン抵抗性の間質性肺炎に対して、高容量のシクロスポリンを併用しても致死的な症例がみられた。PM-DMに伴う間質性肺炎の気管支肺胞洗浄所見からは、主にCD8陽性Tリンパ球が肺傷害に関与していると推測される³⁾。CD8陽性Tリンパ球による組織障害の機序としては、主にFas、パーフォリン、グランザイムなどを介した標的細胞のアポトーシスが想定されている。しかし、近年CD8陽性Tリンパ球とII型肺胞上皮細胞が接触する際、Tリンパ球上の膜型TNF- α を介して肺胞上皮細胞からMCP-1が産生され、単球-マクロファージを主体とする炎症細胞の流入を引き起こす、新しい機序が示された^{4,5)}。この場合、CD8陽性Tリンパ球が肺から消失しても、肺胞上皮細胞からのMCP-1産生が継続し、炎症は持続する。従来使用されている副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬は、この第二の機序には無効と思われる。難治性間質性肺炎で起きている肺傷害機序の解明と、肺傷害機序にみあった薬剤の使用が必要と考えられた。

結 論

特発性NSIPに対してはプレドニン単独治療が有効であるが、PM-DMに伴う間質性肺炎には従来の治療では効果が得られない症例がある。

参考文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society *International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 2) Sontheimer RD, Miyagawa S. Potentially fatal interstitial lung disease can occur in clinically amyopathic dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:797-798.
- 3) Enomoto K, Takada T, Suzuki E, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, Hasegawa T, Tsukada H, Nakano M, Gejyo F. Bronchoalveolar lavage fluid cells in mixed connective tissue disease. *Respirology* 2003;8:149-156.
- 4) Zhao MQ, Stoler MH, Liu AN, Wei B, Soguero C, Hahn YS, Enelow RI. Alveolar epithelial cell chemokine expression triggered by antigen-specific cytolytic CD8 (+) T cell recognition. *J Clin Invest* 2000;106:R49-58.
- 5) Small BA, Dressel SA, Lawrence CW, Drake DR, 3rd, Stoler MH, Enelow RI, Braciale TJ, Zhao MQ, Liu AN, Wei B, Soguero C, Hahn YS. CD8 (+) T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells Alveolar epithelial cell chemokine expression triggered by antigen-specific cytolytic CD8 (+) T cell recognition. *J Exp Med* 2001;194:1835-1846.

免疫抑制剤を使用した間質性肺炎例の検討

大島 謙吾 大塚 義紀 棟方 充

平成 11-15 年度にステロイドに免疫抑制剤を併用した間質性肺炎 16 例の効果, 副作用をレトロスペクティブに検討した。結果, 膠原病肺 6 例中 3 例 (50%) に有効例がみられた。IPF 群, NSIP 群でも約 60% の症例で不変ないし改善がみられた。IPF, NSIP 群いずれの有効例ともシクロスポリンを使用していた。免疫抑制剤による副作用と考えられる日和見感染は 2 例 (12.5%) にみられた。免疫抑制剤は病勢安定化に有効な可能性がある。

Retrospective Evaluation of Immunosuppressive Agents Add-on Therapy for Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs)

Kengo Oshima, Yoshinori Ohtsuka, Mitsuru Munakata

Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University

We conducted a retrospective study to determine whether addition of immunosuppressive agents on steroid treatment improve disease activity of IIPs. Sixteen interstitial pneumonia patients consisted of 5 IPF, 5 NSIP, 6 interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease (CVD-IP) were recruited in our department from 1999 to 2003. Results showed that 3 (50%) out of 6 CVD-IP cases improved after addition of immunosuppressive agents on steroid treatment. Almost 60% of IPF and NSIP cases improved or stabilized after addition of immunosuppressive agents. All improved cases in IPF and NSIP were treated with ciclosporine. Two cases (12.5%) developed opportunistic infection as adverse events. These results suggest that immunosuppressive agents in addition to steroid treatments might be useful for stabilizing disease activity of IIPs.

はじめに

IIPsの新たな診断基準のもとで、薬剤に対する効果の見直しが進められている。ステロイド剤有効例が一部の症例に限られることから、免疫抑制剤を始めとした他の薬剤に期待が寄せられている。本年度は当科で経験した免疫抑制剤治療16例の効果・副作用をレトロスペクティブに検討した。その結果、Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) 群、Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP) 群の約60%の症例で、免疫抑制剤により不変ないし改善が見られた。IPF, NSIP 群での有効例はいずれもシクロスポリン (CYA) を使用していた。検討した詳細を報告する。

方 法

対象：平成11年11月から平成15年5月までに当科受診し、ステロイド剤に免疫抑制剤を併用した間質性肺炎例16例(内訳;IPF(臨床診断例を含む)5例, NSIP(疑い例を含む)5例, 膠原病肺(先行例を含む)6例)。治療として免疫抑制剤使用した理由は、当初より併用：9例(56%)、ステロイド抵抗性にて追加：7例(44%)であった。

方法：疾患群ならびに使用薬剤ごとに使用開始後3ヶ月、存命であった場合は12ヶ月後の画像所見、検査所見を開始時と比較して効果を判定した。画像については、薄い濃度上昇と濃い濃度上昇を合わせた広がりをもとに肺野スコア、蜂巣肺の広がりを間質スコアとし、それぞれの広がりを各時期で比較し2人の独立した医師の読影により評価した。血清マーカーの判定については、使用開始時に比較して10%以内の変動は「不変」と判定し、10%を越えて増加または低下した場合をそれぞれ「悪化」「改善」と判定した。

結 果

表1に対象症例の具体的な内訳を示す。IPF群は全例男性であり、1例を胸腔鏡下肺生検(VATS)にて診断した。Cyclophosphamide (CPA) の併用が2

表1 対象症例

診断名	年齢	性別	生検	合併症	使用薬剤	使用期間	予後
1. IPF	68	男	なし	食道癌	CPA経口+PSL	543	生存
2. IPF	76	男	VATS		CYA経口+PSL	347	死亡
3. IPF	66	男	なし		CYA経口+PSL	159	生存
4. IPF	54	男	なし		CYA経口+PSL	86	生存
5. IPF	58	男	なし		CPA経口+PSL	365	生存
6. NSIP(s/o)	67	男	なし	副鼻腔炎	CYA経口+PSL	607	生存
7. NSIP(s/o)	74	男	なし		CPA経口+PSL	68	死亡
8. NSIP	59	男	VATS		CPA経口+PSL	388	死亡
9. NSIP	64	男	VATS		CPA経口+PSL	360	生存
10. NSIP(s/o)	70	女	なし		CYA経口+PSL	257	生存
11. PSS	53	女	VATS		CPA経口+PSL	945	生存
12. RA	55	男	VATS		AZP経口+PSL	1110	死亡
13. SJS	60	男	なし		CPA経口+PSL	608	生存
14. SJS	56	男	なし		CPA経口+PSL	415	生存
15. DM	45	女	なし		CPA経口+PSL	1025	生存
16. DM	63	女	なし		CPAIV+CYA+PSL	22	死亡

例, CYA 使用例が3例あった。2例がステロイド抵抗性にて免疫抑制剤を開始した。NSIP群は女性が1例でほか4例は男性だった。2例VATSにて診断し、いずれも診断後CPAとステロイドの同時併用を開始している。他の3例に対してはステロイド抵抗性にて免疫抑制剤を使用した。膠原病肺群の性別は男女とも3例ずつであった。1例はVATS後約1年経って慢性関節リウマチ(RA)の全身症状がみられた、いわゆる肺病変先行型であった。皮膚筋炎の2例に対しては、ステロイド抵抗性にて使用した。他の症例に対しては免疫抑制剤とステロイドを同時に使用開始した。

IPF群では、CYAを使用した群で改善がみられたかまたは不変であった(表2)。改善と判断した1例は肺炎に伴う急性増悪後に陰影が改善したため改善と判断した。NSIP群ではCPAをステロイドと同時に開始した2例中1例が悪化した。1例は不変であった。後から免疫抑制剤を追加した3例中1例が悪化した。膠原病肺群では皮膚筋炎以外の4例が免疫抑制剤を同時に開始し、改善が2例に見られ

表2 画像の改善から見た薬剤効果

IPF群	CPA経口+PSL	悪化	改善：20%
	CYA経口+PSL	不変	
	CYA経口+PSL	悪化	
	CYA経口+PSL	改善	
	CPA経口+PSL	悪化	
NSIP群	CYA経口+PSL	改善	改善：20%
	CPA経口+PSL	悪化	
	CPA経口+PSL	悪化	
	CPA経口+PSL	不変	
	CYA経口+PSL	不変	
CVD-IP群	PSS CPA経口+PSL	改善	改善：50%
	RA AZP経口+PSL	改善	
	SJS CPA経口+PSL	不変	
	SJS CPA経口+PSL	悪化	
	DM CPA経口+PSL	改善	
	DM CPAIV+CYA	悪化	

た。皮膚筋炎の2例はステロイド抵抗性にて免疫抑制剤を開始し、内1例が電撃型で悪化したと判定した。

IPF群における血清マーカーの推移を図1に示す。治免疫抑制剤開始時点、3ヶ月後、12ヶ月後の値を示す。治療前の値がないものは免疫抑制剤とステロイドの同時併用例を示す。SP-Dでは2例が改善傾向をしめし、いずれもCYAを使用した症例であった(◇, ◆)。残りの3例は不変だった。KL-6では免疫抑制剤開始後低下し、もとに戻る傾向を示した。CYAを使用した3例中2症例(◇, ◆)では一貫して低下傾向を示し、SP-Dと同様な傾向であった。残りの1例は免疫抑制剤使用後軽度低下傾向を示していた(□)。CPAの2症例は不変と判断した。

NSIP群では高値を示した2症例(◆, □)はいずれも悪化した(図2)。同時併用開始と後から免疫抑制剤CPAを使用した症例である(□)。CPAを同時併用開始した残りの1例ではSP-D, KL-6ともに徐々に上昇傾向を示した(◇)。CYA使用群2例(□, ■)ではSP-Dは両者不変で横這い、KL-6について、1例は低下傾向を、1例は横這いを示した。

膠原病肺群ではSP-Dで4例が改善、皮膚筋炎の1例(はじめステロイドのみで始めた□)とRA先行例の2例が悪化を示した(□)。KL-6ではいずれも低下傾向を示した(図3)。

表2にVATSにて肺組織が得られた症例の一覧を示す。反応は画像所見の判定を示す。IPFの症例でステロイド抵抗性ではあったが、CYAにて病勢のコントロールが可能となり、最終的には1年後に食道癌にて死亡した。NSIPの症例は、最初から反応がみられず、徐々に悪化した。病理学的に、othersと呼ばれる一群に入る症例であった。他の1例は病勢が制御でき現在も生存中である。膠原病肺の2例はいずれも免疫抑制剤にて改善した。しかし、1例は免疫抑制剤の減量中に悪化して死亡した。

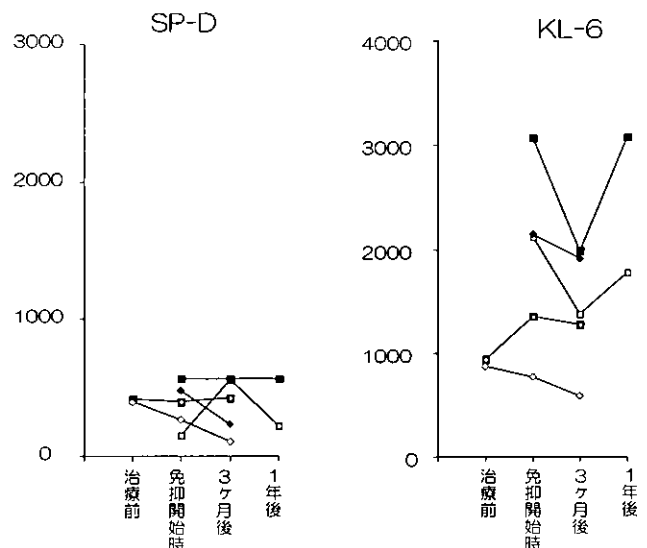


図1 Serum Markers in IPF

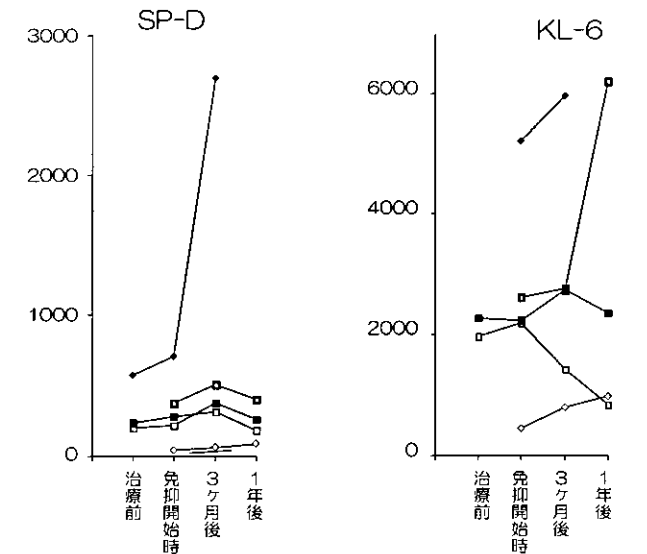


図2 Serum Markers in NSIP

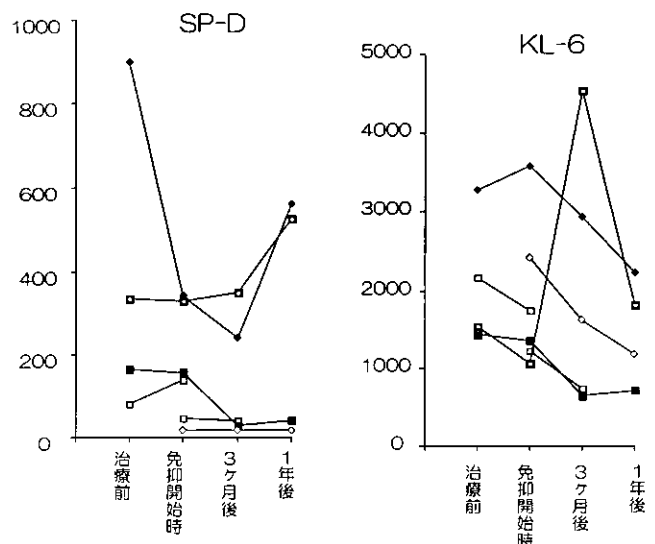


図3 Serum Markers in CVD-IP

表3 肺組織の得られた5症例(31%)の予後

臨床診断	病理診断	薬剤	反応	使用理由	最終予後
IPF	UIP	CYA	不変	ス剤抵抗性	食道癌死
NSIP	others	CYP	悪化	当初より併用	原病死
NSIP	fNSIP	CYP	不変	当初より併用	生存(849日)
RA(先行例)	fNSIP	AZP	改善	ス剤抵抗性	減量中増悪死
PSS	fNSIP	CYP	改善	当初より併用	生存(945日)

考案とまとめ

当科で免疫抑制剤を使用した16症例の治療効果ならびに予後を検討した。その結果、報告でもみられるように膠原病肺症例では有効例が多かった(50%)。また、IPF群、NSIP群でも約60%の症例で、免疫抑制剤により不変ないし改善が見られた。IPF、NSIP群での有効例はいずれもCYAを使用していた。また、免疫抑制によると思われる日和見感染は2例(12.5%)にみられた。

IIPsの新たな分類の基、ステロイド以外の治療法が求められている。今回検討した結果によると、免疫抑制剤の使用はIPF、NSIP群を含めIIPsの病勢安定化に有効な可能性があり、さらに大規模な臨床的な検討が必要であろう。免疫抑制剤を含めてIIPsを制御可能な新たな治療法の開発が望まれる。