

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の生存期間は一般的に 2-3 年とされており、予後不良である。International Consensus Statement¹⁾ では、免疫抑制剤と比較的少量のステロイドの併用療法が推奨療法となっているが、その有効性は明確な根拠に乏しく、何らかの新たな治療が模索されているのが現状である。また、IPF の慢性経過中に両肺野に新たな肺の浸潤影とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態²⁾ (急性増悪) を来すことがあるが、明らかに有効といえる薬物治療は確立されておらず、ステロイド大量 (「パルス」) 療法が用いられることが多い^{2,3)}。

前回、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ヶ月後の予後を効果判定基準として検討した結果を報告した。IPF に対するステロイドパルス療法の有効性は 23 例中 14 例 (60.9%) であり、施設間での差が認められた。施設間で治療成績の差が認められた原因としては、対象となった症例の患者背景の違いなどが推察され、ステロイドパルス療法の施行基準や管理基準の標準化の重要性が示唆された。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おり、患者背景の検討は重要である。これらのことをふまえて、今回我々は一般的に臓器予備能力が低下していると考えられる高齢者 IPF の増悪頻度、増悪に対するパルス療法の効果を非高齢者と比較検討した結果を報告する。

対象・方法

KL-6 予後調査で 7 施設 (北海道大学, 自治医科大学, 福井大学, 川崎医科大学, 愛媛大学, 熊本大学, 広島大学) から収集した間質性肺炎 86 例のうち IPF と診断された 44 例を対象とし、初診から 5 年間の死亡, 増悪, ステロイドパルス療法について、65 歳以上の高齢者 (21 例) と非高齢者 (23 例) に分けてレトロスペクティブに検討した。両者の患者背景を表 1 に示す。

広島大学大学院・分子内科学

表 1 高齢者と非高齢者 IPF の比較

	高齢者 (n = 21)	非高齢者 (n = 23)
初診年齢(才)	71.3±4.4	54.6±4.4
組織診断あり	10 (48%)	17(74%)
推定発症から初診 (平均±SD年)	2.1±1.9	1.3±1.8
HOT導入例	9 (43%)	10 (43%)
%VC	69±22	73±14
PaO ₂	67±15	76±12
KL-6	1525±987	1464±1147

結 果

初診から 5 年間の死亡例は、高齢者 IPF では 21 例中 16 例 (76.2%), 非高齢者 IPF では 23 例中 7 例 (30.4%) であり、非高齢者群と比較して高齢者群は有意に予後不良であった (p = 0.0052, 図 1)。5 年間の累計増悪率での検討では、高齢者 IPF では 21 例中 8 例 (38.1%), 非高齢者 IPF では 23 例中 9 例 (39.1%) で急性増悪が認められた。増悪の頻度に有意差は認められなかったが、増悪までの期間は高齢者群 (3.0 ± 1.4 年) と比較して非高齢者群 (1.0 ± 0.6 年) ではより早期に増悪する傾向にあった (図 2)。急性増悪が認められた 17 例 (高齢者 8 例, 非高齢者 9 例) に対してステロイドパルス療法が施行され、治療後の生存期間は非高齢者群 (平均値 5.2 ヶ月, 中央値 6.5 ヶ月) と比較して高齢者群 (平均値 3.0 ヶ月, 中央値 1.2 ヶ月) では有意に短かった (p = 0.0285, 図 3)。ステロイドパルス療法から 2 年後の死亡率および死因の内訳は、高齢者群 100% (8 例中 8 例: 呼吸不全 6 例, 肺胞出血 1 例, 消化管出血 1 例), 非高齢者群 66.7% (9 例中 6 例: 呼吸不全 5 例, 悪性腫瘍 1 例) であった。

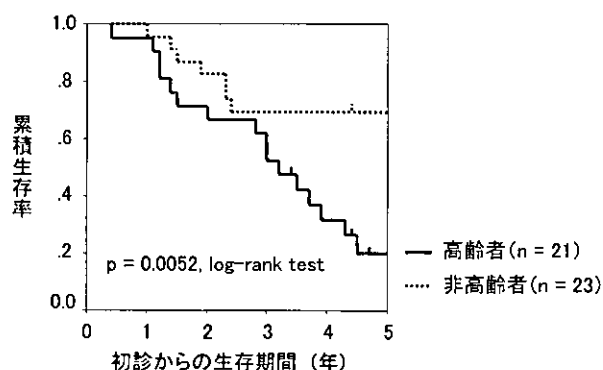


図 1 初診時年齢別の生存曲線

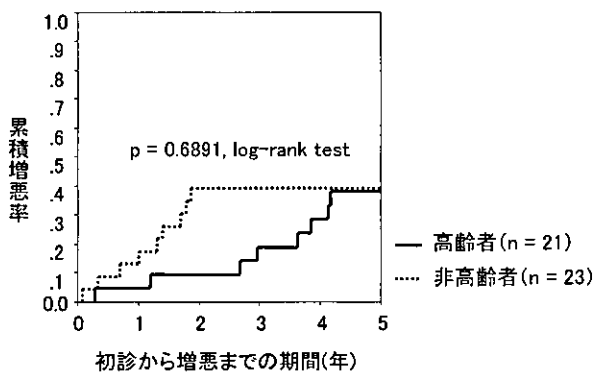


図2 高齢者・非高齢者の累計増悪率

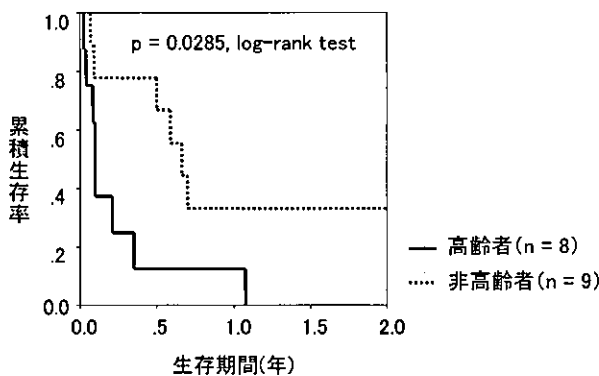


図3 ステロイドパルス療法後の生存期間

考 察

IPFの発症は通常50歳以降であり、比較的高齢者に多い疾患である⁴⁾。高齢者では、重篤な合併症の存在、副作用のリスクが高いなどにより治療適応に乏しいこともあり、予後不良と考えられている。本研究では、IPFと診断された44例を、65歳以上の高齢者(21例)と非高齢者(23例)に分けて検討したところ、初診から5年間の死亡率は、非高齢者IPFが30.4%(7/23)であるのに対して高齢者IPFでは76.2%(16/21)であり、高齢者IPFが予後不良とするこれまでの報告に矛盾しない結果であった。一方、5年間の累計増悪率での検討では、非高齢者群の方がむしろ早期に増悪する傾向が認められ、最終的な増悪の頻度に関してもほぼ同等の結果であった。しかしながら、いったん増悪した後の経過は、高齢者群では有意に予後不良であった。また、急性増悪に対してステロイドパルス療法が施行されているが、6ヶ月後の予後を効果判定基準として検討した場合、非高齢者群の66.7%(6/9)で有効であったのに対して、高齢者群での有効率は

12.5%(1/8)にすぎなかった。6ヶ月後の予後を効果判定基準としたこれまでの報告では、北村らの検討⁵⁾では53.9%(7/13)、谷口ら⁶⁾の検討では80.0%(8/10)とそれぞれステロイドパルス療法の有効率を公表している。今回の我々の検討を、これらの報告と比較しても高齢者群の成績は明らかに不良である。また、高齢者群の死亡例ではステロイドパルス療法の副作用と考えられる消化管出血死を1例認めており、原疾患に対する治療効果が不良であることに加えて合併症の頻度が高齢者では増加する可能性が推察される。

高齢者IPFは早期に増悪する頻度は低いものの、一旦増悪するとステロイドパルス療法に対する反応は悪く予後不良であることが示唆された。高齢者IPFの予後の改善には、増悪した後の経過を改善することが重要であり、ステロイド以外の治療法を検討する必要がある。また当然のことながら非高齢者よりも厳格な合併症などの管理が必要であると考えられる。

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, 161: 646-664, 2000.
- 2) Kondoh, Y., Taniguchi, H., Kawabata, Y., Yokoi, T., Suzuki, K., and Takagi, K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. Chest, 103: 1808-1812, 1993.
- 3) 谷口博之, 近藤康博, 横井豊治: 間質性肺炎—急性増悪の臨床. 井村裕夫, 他監修. 最新内科学体系, プロGRESS 11, 呼吸器疾患. 中山書店, 東京, pp206-216, 1997.
- 4) Carrington, C. B., Gaensler, E. A., Coutu, R. E., FitzGerald, M. X., and Gupta, R. G. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. N Engl J Med, 298: 801-809, 1978.
- 5) 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値の経時的变化について. 1998年度びまん性肺疾患調査研究報告書. pp46-49, 1998.

- 6) 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.

cellular NSIP の治療に関する検討

河村 哲治 中原 保治 望月 吉郎

cellular NSIP (cNSIP) パターンを認める間質性肺炎はステロイドによく反応し予後良好な症例が多いが、再発する症例も少なくない。今回われわれは外科的肺生検にて cNSIP pattern を示し、生検時に明らかな膠原病を認めなかった 13 例の治療に関する検討を行った。全例生検時に明らかな膠原病の診断基準を満たさなかったが、自己抗体陽性例が散見された。全例ステロイドが著効したが、2 例で中止後あるいは減量中に再発し、2 例で免疫抑制剤を併用した。また 2 例で経過中に関節リウマチを発症した。cNSIP を呈する間質性肺炎は、ステロイド療法によく反応し予後良好であるが、一部に再発や膠原病発症の可能性がある。IIPs は多様であり疾患概念および治療に関しては症例の集積と慎重な検討を要すると思われた。

Study with treatment to cellular NSIP

Tetsuji Kawamura, Yasuharu Nakahara, Yoshirou Mochizuki

NHO Himeji Medical Center, Department of internal medicine

Although interstitial pneumonia with cellular NSIP (cNSIP) pattern often shows good response to steroid therapy and good prognosis, relapse is not rare. We examined clinical course of 13 cases (7 males and 6 females, mean age; 62 years old) of surgically diagnosed cNSIP which did not show collagen vascular disease at the biopsy. In all the cases, criteria for collagen vascular diseases was not fulfilled but some cases have autoantibodies. In 11 cases steroid pulse therapy was done and mean initial dosage of prednisolone was 48 mg/body. All the cases showed very good response to the therapy, but 2 cases had relapse. Immunosuppressant was used in 2 cases, and rheumatoid arthritis developed in 2 cases. Although prognosis of cNSIP is considered to be good, relapse of the disease or emergence of collagen vascular disease is not rare. Disease entity of IIPs is variable and its treatment has not been established. Accumulation of cases and further examination is needed.

研究目的

特発性間質性肺炎（以下 IIPs）は病理組織を基本としてさまざまな病型に分類されており、その治療反応性も多様である。中でも最も問題となるのは治療抵抗性の通常型間質性肺炎（以下 UIP）症例であるが、実際には“純粋な”UIP を診断することは容易ではない。その大きな理由は、定型的 UIP が治療抵抗性で外科的肺生検の対象となりにくいことから、生検例は非定型例が主体となり、組織診断上混乱をきたしているからである。われわれは、非特異型間質性肺炎（以下 NSIP）、特に cellular NSIP（以下 cNSIP）症例の治療反応性を検討することによって、UIP その他の IIPs との相違を認識し、IIPs の治療に役立てようと考えた。

研究方法

姫路医療センターにおいて 1988 年から 2004 年の間に行われた外科的肺生検症例 210 例中 IIPs は 90 例で、そのうち NSIP は 33 例であった。NSIP のうち cNSIP は 13 例で男性 7 例、女性 6 例、平均年齢 62 才、いずれも原因不明で生検時に明らかな膠原病を認めなかった。なお解析に際してはプライバシー保護の観点に留意し守秘義務を徹底した。

研究結果

自覚症状および身体所見に関しては、表 1 に示すように、咳嗽や呼吸困難を訴える症例が多く fine crackles はほぼ全例に認めたが、慢性経過を反映すると思われるパチ状指は 1 例のみであった。血液検査に関しては、平均白血球数および平均好酸球% は正常範囲内で、CRP 陽性が 8 例であった。明らかな膠原病の診断基準は満たさなかったが、各種

表 1 自覚症状および身体所見

咳嗽	8 例
喀痰	0 例
発熱	2 例
呼吸困難	11 例
fine crackles	11 例
パチ状指	1 例

自己抗体陽性例が散見された（表 2）。肺機能に関しては、%肺活量および%DLco は軽度低下の傾向を示し、室内気における平均 PaO₂ は 65.8 Torr で、中には 37.7 Torr と著明な低下をきたした症例も認めた（表 3）。BALF 所見では、総細胞数とリンパ球% の増加を認めた（表 4）。治療に関して表 5 に示す。11 例でステロイドパルス療法を施行、prednisolone（PSL）の開始量は平均 48 mg/day で、免疫抑制剤として cyclophosphamide（CPA）1 例、methotrexate（MTX）2 例で併用した。全例著効し、4 例でステロイド終了し得た。再燃は 2 例、膠原病発症は 2 例（共に RA）であった（表 5）。

表 2 血液検査

平均 WBC	7900 (4400 ~ 10200)
平均好酸球%	2.8 (1 ~ 6)
CRP 陽性	8 例
RF	3 例
ANA	2 例
Jo-1	2 例
SS-A	1 例
MPO-ANCA	1 例

表 3 肺機能

平均 %VC	75.1 (42.1 ~ 104.5)
平均 FEV1.0%	83.8 (67.1 ~ 101.9)
平均 %DLco	53.6 (34.2 ~ 83.5)
平均 PaO ₂	65.8 (37.7 ~ 91.5)
ANA	2 例
Jo-1	2 例
SS-A	1 例
MPO-ANCA	1 例

表 4 BALF 所見

平均総細胞数	7.2 × 10 ⁶ /ml (3 ~ 16)
平均リンパ球%	46.4 (4 ~ 81)
平均好酸球%	6.4 (0 ~ 20)
平均好中球%	5.7 (0 ~ 37)

表 5 治療

治療期間	1 ~ 11 年
パルス療法	11 例
PSL 開始量	平均 48mg/day
免疫抑制剤	CPA 1 例 MTX 2 例
全例著効	
ステロイド終了	4 例
再燃	2 例
膠原病発症	2 例（共に RA）

考 察

NSIPは病理パターンで、さまざまな原因を含んでおり、特に慢性過敏性肺臓炎や肺病変先行型膠原病などとの異同が問題となっている。特にcNSIPはステロイドによく応し予後良好な症例が多いことから、特発性NSIPの中では独立した一群である可能性も指摘されている。実際、経過中に膠原病を発症した症例も認められ、IIPsに対する病因追求の重要性和困難さを再認識した。このようにIIPsの一群でありながらcNSIPの治療反応性が良好であったことはIIPsの多様性を象徴する反面、症例選択基準の不十分さからIIPsの治療効果判定を見誤る可能性が生じると思われる。IIPsの病型分類に関しては慎重な検討を要すると思われた。

結 論

cNSIPを呈する間質性肺炎は、ステロイド療法によく反応し予後良好であるが、一部に再発や膠原病発症の可能性もある。IIPsは多様であり疾患概念および治療に関しては症例の集積と慎重な検討を要すると思われた。

特発性肺線維症の急性増悪例における Cyclosporin A 投与の有用性に関する臨床的検討

坂本 晋¹ 本間 栄¹ 高谷 久史¹ 宮本 篤¹
泉川 公一¹ 川畑 雅照¹ 岸 一馬¹ 坪井 永保¹
成井 浩司¹ 元井 紀子² 吉村 邦彦¹

【背景】特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪 (AE) は、「1 ヶ月以内の経過で新たなびまん性の陰影の出現を伴う呼吸困難, 低酸素血症の増悪」と定義され, 治療抵抗性で予後不良の病態である。しかし AE 例における Cyclosporin A (CsA) の有効性は不明である。【目的】IPF の AE に対する CsA 投与症例について臨床像, 治療効果, 予後を明らかにする。【方法】1994 年から 2004 年の 10 年間で, 組織学的に IPF/UIP と確認され, CsA の投与を行った AE 例 8 例 (61 歳-81 歳: 平均 70.2 歳, 全例男性) について, その臨床像, 治療効果, 予後, 生存率について retrospective に検討した。さらに, 過去の当科における corticosteroid (CS) 単独投与群との比較を行った。

【結果】臨床所見では, 全例で 1 ヶ月以内の呼吸困難と低酸素血症の増悪を認め, 検査所見では LDH と KL-6 が有意に上昇していた。胸部 CT 上, 蜂巣肺に隣接して新たにスリガラス影, 浸潤影を認めた。AE の誘因として, 8 症例計 16 回の増悪のうち, 感染が 5 回 (31%), 手術が 1 回 (5%), 胸膜癒着術 (OK-432) が 1 回 (5%), 不明が 9 回 (56.2%) であった。一方 CS 単独群 35 例 43 回の増悪では感染が 13 回 (30.2%), CS 減量が 10 例 (23.3%), 手術が 4 回 (9.3%), 胸膜癒着術 (OK-432) が 1 回 (2.3%), 不明が 14 回 (32.6%) であり, CS 減量による AE が減少した傾向にあった。治療として, 全例にステロイドパルス療法とその後の CS 維持療法 (0.5-1.0 mg/kg) が併用されていた。CsA は AE 時に投与が開始され, 投与期間は 10 日から 420 日 (平均 206 日), 投与量は 50-150 mg/日 (平均 100 mg/日) であった。CsA 投与群 8 例中 5 例が AE で死亡し, 残りの 3 例が AE からは回復したものの, 2 例は感染症で死亡し, 1 例は慢性呼吸不全で死亡した。8 例中 1 例は治療に反応せず, 最初の AE で死亡した。残り 7 例は初回治療に反応したが, そのうちの 4 例は, その後, AE を 1-3 回反復し死亡した。AE 発症後の全経過は 10-420 日 (平均 206 日) であり, CS 単独群の 3-570 日 (平均 30 日) と比較し有意に延長していた。

【結論】IPF の AE に対する CsA 投与は予後を改善する可能性があり, 今後症例の集積と解析が必要である。

Cyclosporin A Treatment for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Susumu Sakamoto, Sakae Homma, Atsushi Miyamoto, Hisashi Takaya
Keishi Sugino, Koichi Izumikawa, Masateru Kawabata, Kazuma Kishi
Eiyasu Tsuboi, and Kunihiro Yoshimura

Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a slowly progressive disease with a devastating prognosis. Acute exacerbation (AE) is considered to be the worst condition during the clinical course of IPF, as it is unresponsive to most of the conventional therapies such as corticosteroid (CS) and eventually leads to death. The effectiveness of CS is certainly limited, although CS has long been utilized for treating AE. To evaluate the efficacy of cyclosporin A (CsA) for AE of IPF, we have conducted a retrospective study on 8 autopsied IPF cases developing AE who were then treated with CS combined with CsA during the period from 1994 to 2004. The subjects comprised 8 male individuals with a mean age of 70.2 years. The clinical features of the CsA-treated group were compared to those of the control non-CsA-treated group of 35 patients (31 males/ 4 females with a mean age of 67 years). The causes of AE in the CsA group were infection (31%), operation with general anesthesia (5%), or pleurodesis (5%), respectively. For AE, CS pulse therapy (i. e., methylprednisolone 1g/ daily for 3 consecutive days) followed by CS maintenance treatment (0.5-1.0 mg/kg) were conducted in all cases. The patients also received a low dose of CsA (100-150 mg/day) for 10 to 420 days (average of 206 days). Although 5 out of 8 patients (62.5%) in the CsA-treated group died of AE, 3 (37.5%) recovered from AE. Among 3 cases survived from AE, 2 died of infection, and the remaining one died of chronic respiratory failure. Only one patient died of the first AE, and other seven responded to the initial treatments and survived, but they experienced repeated AE from one to three times, and four cases eventually died of AE afterwards. In comparison, 28 out of 35 patients (80%) in the non-CsA treated group died at the initial AE, and did other 6 at the following second or third AE. The mean survival period after the first onset of AE was 206 days in the CsA-treated group and 30 days in the non-CsA-treated group, respectively. Thus, the prognosis in the CsA-treated group was significantly better than that in the group without CsA treatment in AE of IPF. In conclusion, administration of CsA combined with CS may be an efficacious treatment for AE of IPF. Therefore, randomized controlled studies are required to further validate the efficacy of CsA in AE.

緒 言

特発性肺線維症 (IPF) は予後不良の疾患であり、なかでも急性増悪 (AE) は、「1 ヶ月以内の経過で新たなびまん性の陰影の出現を伴う呼吸困難、低酸素血症の増悪」と定義され、治療抵抗性で予後不良の病態である。現在 IPF の AE に対して、経験的にステロイドパルス療法などが試みられているが、十分な予後の改善には至っていないのが現状である。近年 Cyclosporin A (CsA) が膠原病関連の間質性肺炎において有効との報告が散見されるようになり¹⁻³⁾、IPF に対しても使用されるようになってきている⁴⁻¹³⁾。

今回、IPF の急性増悪に対する CsA 併用投与症例について臨床像、治療効果、予後を retrospective に検討した。また過去における当科の corticosteroid (CS) 単独治療例との比較検討を行った¹³⁻¹⁴⁾。

対象と方法

当科において 1994 年から 2004 年までの 10 年間に、剖検にて組織学的に IPF/UIP と確認され、CsA の投与を行った AE 例 8 例 (61 歳-81 歳：平均 70.2 歳、全例男性) について、その臨床像、治療効果、予後、生存率について retrospective に検討を行った。治療の効果判定は PaO₂ 10 Torr 以上の改善、PaO₂/FiO₂ の 10% 以上の改善、かつ胸部 CT 上、蜂巢肺に隣接して新たに出現したスリガラス影、浸潤影の改善があったものを臨床的改善とし、PaO₂ 10 Torr 以上の悪化、PaO₂/FiO₂ の 10% 以上の悪化、かつ胸部 CT 上、蜂巢肺に隣接してスリガラス影、浸潤影の悪化があったものを臨床的悪化とし、上記に当てはまらないものを不変とした。

さらに、過去の当科におけるステロイド単独投与群 35 症例との比較を行った。統計学的分析方法は統計ソフト StatView 5.0 を用い 2 群間の比較には χ^2 独立性の検定を用い危険率 5% 以下を有意とし、生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。

結 果

a) 患者背景

CsA 併用群 8 例の年齢は 61-81 歳 (平均 70.2 歳)、全例男性で 6 例 (75%) に喫煙歴があった。AE 時には呼吸困難、咳嗽、fine crackles を全例で認めた。一方、CS 単独群 35 例では、年齢は 40-80 歳 (平均 66.8 歳)、男：女 = 31：4 で、28 例 (80%) に喫煙歴があった。急性増悪時には呼吸困難、fine crackles を全例で認めた。発熱は CS 単独群で 24 例 (69.8%) に認められたが、CsA 併用群では 3 例 (37.5%) と、やや少ない傾向にあった (表 1)。

表 1 患者背景

	CsA併用群 (n= 8)	Steroid単独群* (n= 35)
年齢	61-81歳 (平均70.2歳)	40-80歳 (平均66.8歳)
性別 (M: F)	8: 0	31: 4
喫煙歴	6/8 (75%)	28/35 (80%)
呼吸困難	8/8 (100%)	35/35 (100%)
乾性咳嗽	8/8 (100%)	15/35 (44.2%)
低酸素血症	8/8 (100%)	35/35 (100%)
発熱	3/8 (37.5%)	24/35 (69.8%)
Fine crackles	8/8 (100%)	35/35 (100%)

b) 検査所見

全例で AE の定義のとおり、1 ヶ月以内に低酸素血症 (PaO₂>10 Torr, PaO₂/FiO₂ の 10% 以上の低下) の増悪を認め、検査所見では LDH と KL-6 が有意に上昇していた。胸部 CT 上、蜂巢肺に隣接して新たにスリガラス影、浸潤影を認めた。AE 前の PaO₂ は、CsA 併用群では 71.8 Torr、ステロイド単独群では 63.8 Torr と両群間に有意差は認めず、AE 時の PaO₂ は、CsA 併用群では 43.5 Torr、ステロイド単独群では 44.9 Torr と両者ともに高度の低酸素血症を呈し、これも両群間に有意差を認めなかった。

c) AE の誘因

AE の誘因として、8 症例計 16 回の増悪のうち、感染が 5 回 (31%)、手術が 1 回 (5%)、胸膜癒着術 (OK 432) が 1 回 (5%)、不明が 9 回 (56.2%) であった。一方で、CS 単独群 35 例 43 回の増悪では感染が 13 回 (30.2%)、CS 減量が 10 例 (23.3%)、手術が 4 回 (9.3%)、胸膜癒着術 (OK 432) が 1 回 (2.3%)、不明が 14 回 (32.6%) であり、CS 減量による AE が CsA 併用群ではなかった (図 1)。しか

1 虎の門病院呼吸器センター内科
2 同 病理学科

しながら、この結果はCSの減量を慎重に行うようになったこと、CsA併用群はCSの維持量を当初より低めに設定し、減量をできるだけ行わないようにCSの用量を設定した結果である可能性がある。

d) AE 前の治療状況

AE 前の治療状況としては、CsA 併用群においては無治療が37.5%、CS 単独が56.2%、CS+エンドキサンが6.2%、N-アセチルシステインが6.2%であった。一方でCS 単独群の前治療としては、無治療が25.6%、CS 単剤が74.4%であり、有意差はないものの、CsA 併用群で無治療例が多い傾向にあった(図3)。

e) 治療

CsA 併用群は治療として、全例にステロイドパルス療法とその後のCS維持療法(0.5-1.0 mg/kg)が併用されていた。CsAはAE時に投与が開始され、投与期間は10日から420日(平均206日)、投与量は50-150 mg/日(平均100 mg/日)であり血中濃度をトラフレベルで100-150 ng/mlに保つように用量が設定されていた。

f) 死因と予後

CsA 投与群8例中5例(62.5%)がAEで死亡し、残りの3例がAEからは回復したものの、2例(25%)は感染症で死亡し、1例(12.5%)は慢性呼吸不全で死亡した。一方でCS 単独投与群は97.1%が急性増悪で死亡し、2.9%が慢性の呼吸不全で死亡した。この結果はCsAの併用によりAEから回復した症例において感染症が主な死因になることを示している(図3)。各症例についてAEの回数を比較してみるとCS 単独群は80%が1回のAEで死亡しているのに対して、CsA 併用群は1例を除いてAEから回復しておりCsA 併用が有効と考えられた(図4)。すなわち、AEで死亡した5例のうち1回目の増悪で死亡した症例の生存期間は11日、2回目で死亡した症例の平均生存期間は200日、AE以外の原因で死亡した症例の平均生存期間は平均320日であり、これらの結果は、AEから回復することに

より生存期間が延長することを示唆している(表2)。AE発症後の全経過は10-420日(平均206日)

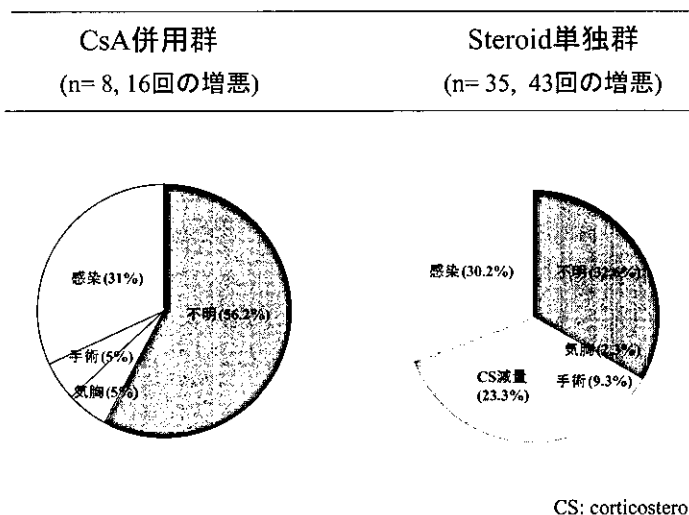
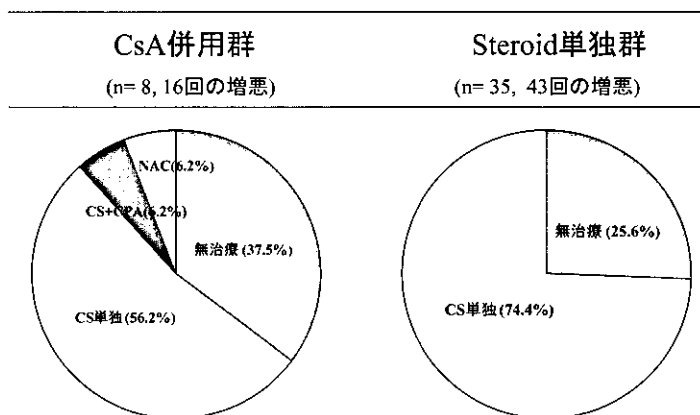


図1 急性増悪の誘因



CS: corticosteroid, CPA: cyclophosphamide, NAC: N-acetylcysteine

図2 急性増悪前の治療状況

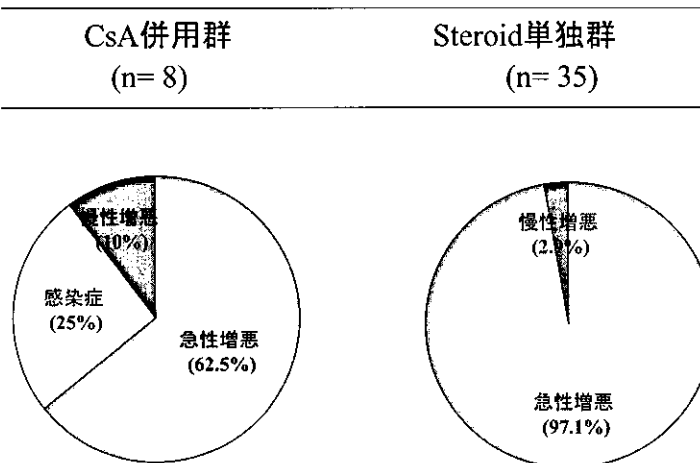


図3 IPFの死因

であり,CS 単独群の 3-570 日(平均 54.1 日)と比較し有意に延長していた(図 5)。

考 察

現在 IPF の AE に対して,経験的にステロイドパルス療法などが試みられているが,十分な予後の改善には至っていないのが現状である⁴⁴⁾。今回の検討で,CsA 併用群では CS 単独群と比較して,AE から回復する症例は増加し,生存期間は延長しているものの,全体でみると 8 例中 5 例(62.5%)が AE で死亡しており,初回 AE からの平均生存期間は 206 日と,依然として AE が予後不良の病態であることが示唆された。AE から改善した症例においても,平均生存期間は平均 320 日で,決して予後良好とは言えず,その死因として,免疫抑制状態における感染症が予後を左右する側面が明らかになった。また今回,比較対象とした CS 単独群が過去の症例であり,正確な予後と比較検討するためには,今後,多施設による前向き研究が必要と考えられた。

結 論

IPF の急性増悪に対する CsA 投与は予後を改善する可能性があり,今後症例の集積と解析が必要である。

参考文献

1) Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, *et al.* Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 128-33.
 2) Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, *et al.* Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 541-8.

表 2 CsA 併用群 8 例の予後

死因	例数	生存期間
急性増悪で死亡	5/8	平均138日
1回目の急性増悪で死亡	1/5	11日
2回目の急性増悪で死亡	3/5	平均200日
3回目の急性増悪で死亡	1/5	82日
急性増悪以外の原因で死亡	3/8	平均320日

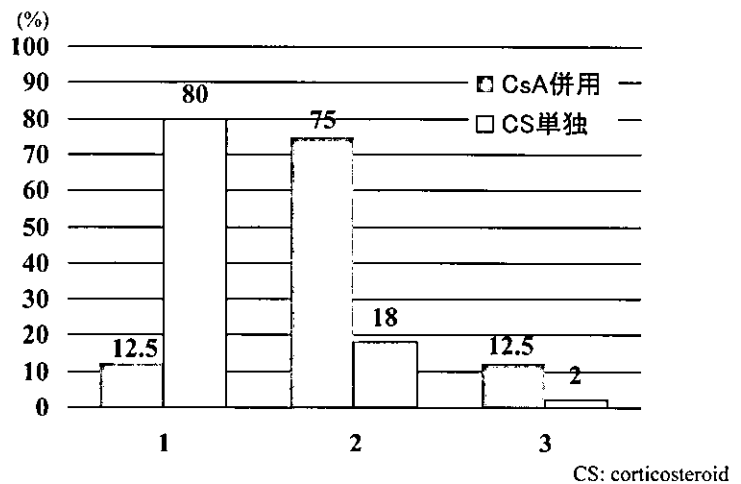


図 4 急性増悪の回数(全増悪症例に対する割合)

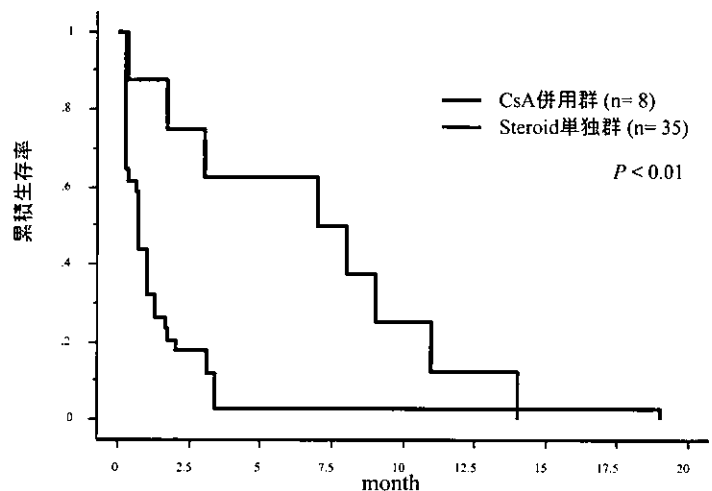


図 5 IPF/UIP の急性増悪における CS 単独群と CsA 併用群の生存率

3) 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: 819-28.

- 4) Fukazawa M, Kawano M, Hisano S, Ueda K, Matsuba K. Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 441-2.
- 5) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
- 6) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-6.
- 7) Dallari R, Foglia M, Paci M, Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 792.
- 8) Inase N, Sawada M, Ohtani Y, *et al.* Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med* 2003; 42: 565-70.
- 9) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, *et al.* Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 709-14.
- 10) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野 剛 ほか. 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 2000; 104-7.
- 11) 稲瀬直彦, 大谷義男, 角 勇樹 ほか. 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 2001; 230-2.
- 12) 大谷義男, 澤田めぐみ, 海野 剛 ほか. 間質性肺炎における Cyclosporin A の治療効果の検討. 平成 11 年度年度びまん性肺疾患調査研究報告書 2000; 100-3.
- 13) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬 ほか. 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討. *日呼会誌* 2003; 41: 427-33.
- 14) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆 ほか. 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: 1012-101.

特発性肺線維症に対する抗線維化療法における 血清Ⅲ型プロコラーゲン N 末端ペプチド値の臨床的意義について

坂東 政司 大野 彰二 杉山幸比古

昨年の本報告書において、著者らは血清線維化マーカーⅢ型プロコラーゲン N 末端ペプチド (P Ⅲ NP) 値が抗線維化薬ピルフェニドンによる治療効果を反映した特発性肺線維症 (IPF) の 2 例を報告した。そこで今回、特発性間質性肺炎 (IIPs) における P Ⅲ NP 値を測定し、その臨床的意義について検討した。IPF 22 例における P Ⅲ NP 値は 0.79 ± 0.19 U/ml で、11 例 (50%) で基準値 (0.8 U/ml) 以上であった。また、P Ⅲ NP 高値群の肺活量 (VC) および対標準肺活量 (%VC) は低値群および境界群の VC, %VC と比べ有意に高かった。以上より、P Ⅲ NP が高値を示す IPF は肺機能障害が軽度である症例が多く、血清 P Ⅲ NP 値は抗線維化療法の適応決定や治療効果判定の補助診断法として有用である可能性が示唆された。

Serum type III procollagen peptide in idiopathic pulmonary fibrosis: peptide levels and anti-fibrosis therapy

Masashi Bando, Shoji Ohno, Yukihiko Sugiyama

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

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive lung disease characterized by the aberrant growth of fibroblasts and remodeling of the extracellular matrix. Deposition of type III collagen is a characteristic finding in the development of pulmonary fibrosis. Recently, anti-fibrosis therapy has attracted attention as a new treatment strategy. In Japan, a phase II clinical trial on an anti-fibrotic agent, pirfenidone, was performed. In this study, focusing on serum procollagen type III peptide (PIIINP), we examined its utility as a fibrosis marker for IPF. The subjects comprised 22 IPF, 6 nonspecific interstitial pneumonia, and 8 cryptogenic organizing pneumonia patients and the PIIINP levels were measured by the immunoradiometric method. The 22 IPF patients were divided into the low PIIINP group (<0.7 U/ml), the border group ($0.7 \sim 0.85$ U/ml), and the high PIIINP group (0.85 U/mL or higher), and clinical parameters were compared. Furthermore, in two IPF cases treated with pirfenidone, PIIINP levels were followed-up over time. The PIIINP levels were 0.79 ± 0.19 U/mL in IPF cases and equal to or higher than the standard (0.8 U/mL) in 11 (50%) cases. They did not correlate with markers for interstitial pneumonia, KL-6 or SP-D. The %VC in the high PIIINP group ($80.3 \pm 16\%$) was significantly higher than in the low ($60.3 \pm 13\%$) and in the border group ($54.2 \pm 20\%$). In the two cases treated with pirfenidone, PIIINP levels changed in relation to the treatment efficacy. In conclusion, most of IPF patients with high PIIINP levels showed mild restrictive pulmonary disorder and were candidates for anti-fibrosis therapy. In addition, the serum PIIINP levels might be a useful adjuvant marker to evaluate the treatment outcome.

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIPs) は原因不明の難病であり、中でも特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は一般に慢性経過で、予後不良な進行性疾患である¹⁾。副腎皮質ステロイド薬の奏効率も低く、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬との併用療法においても生存期間の改善は困難である²⁾。最近では、ピルフェニドンやインターフェロン (INF)- γ などを用いた新しい治療法の開発が海外で行われている^{3,4)}。本邦においても平成12年11月からピルフェニドンの無作為化臨床比較第II相試験が行われ、ピルフェニドンはIPF患者に対する呼吸機能低下の抑制効果が示し、また、予後と密接に関連する急性増悪の発現を抑制することが明らかにされている⁵⁾。

昨年の本報告書において、著者らは血清線維化マーカーⅢ型プロコラーゲンN末端ペプチド (PⅢNP) 値がピルフェニドンによる治療効果を反映したIPFの2例を報告した⁶⁾。そこで今回、IIPsにおけるPⅢNP値を測定し、その臨床的意義について検討した。

対象および方法

当科のIPF 22例、非特異的間質性肺炎 (NSIP) 6例、特発性器質化肺炎 (COP) 8例を対象とし、血清PⅢNP値をイムノラジオメトリック法により測定した。また、IPF 22例をPⅢNP値により低値群 (0.7 U/ml未満)、境界群 (0.7-0.85 U/ml)、高値群 (0.85 U/ml以上) の3群に分けて、種々の臨床パラメーターを比較検討した。血清PⅢNPの測定にあたって、研究の主旨と患者のプライバシーの守秘について説明し、同意のもと施行した。

結果

血清PⅢNPはIPF 11例 (50%)、NSIP 2例 (33%)、COP 3例 (37.5%) で基準値 (0.8 U/mL) 以上であっ

た (図1)。またPⅢNPとKL-6、SP-Dとの間に有意な相関は認めなかった。PⅢNP値で分類したIPFの3群比較検討では、年齢および喫煙歴には有意差はなく、また血清マーカーであるLDH、KL-6、SP-A、SP-D値にも、各群間で有意差を認めなかった (表1)。しかし、肺機能検査においてPⅢNP高値群の肺活量 (VC) および対標準肺活量 (%VC) は他の2群と比べ、有意に高かった (図2)。PⅢNPの高値群における拡散能 (%DLco) は高値例が比較的多かったが、個々の症例での分布が広く、他の2群との間に有意差は認めなかった (図3)。

考察

今回著者らは、IIPsにおける血清線維化マーカーPⅢNP値を測定し、その臨床的意義について検討した。PⅢNPはⅢ型コラーゲンの前駆物質であるⅢ型プロコラーゲンが細胞外でN末端付近にある非螺旋領域が切断されることにより形成されたペプチドで、可溶性成分として血中に移行して測定

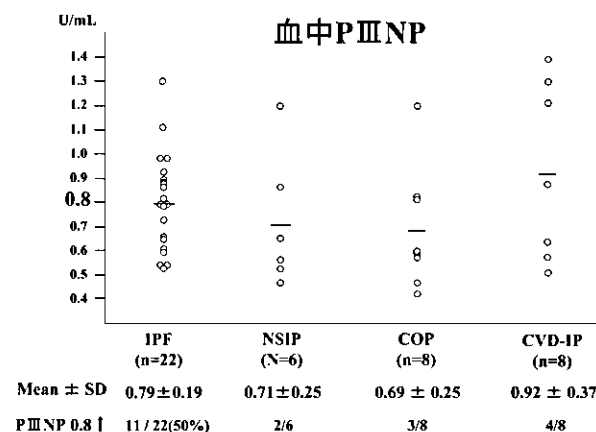


図1

表1

	低値群 (PⅢNP < 0.7)	境界群 (0.7 ≤ PⅢNP < 0.85)	高値群 (0.85 ≤ PⅢNP)
n	7	6	9
M/F	6/1	3/3	7/2
年齢	67.6 ± 9.7	62.8 ± 8.4	63.1 ± 7.0
喫煙歴あり	6	4	7
喫煙指数	1178 ± 1292	900 ± 840	1016 ± 1032
LDH	419 ± 188	471 ± 96	597 ± 230
KL-6	1378 ± 665	1716 ± 1104	2754 ± 2691
SP-A	114 ± 119	94 ± 28	121 ± 64
SP-D	193 ± 96	437 ± 141	216 ± 113
PaO2	68 ± 14	71 ± 13	78 ± 13

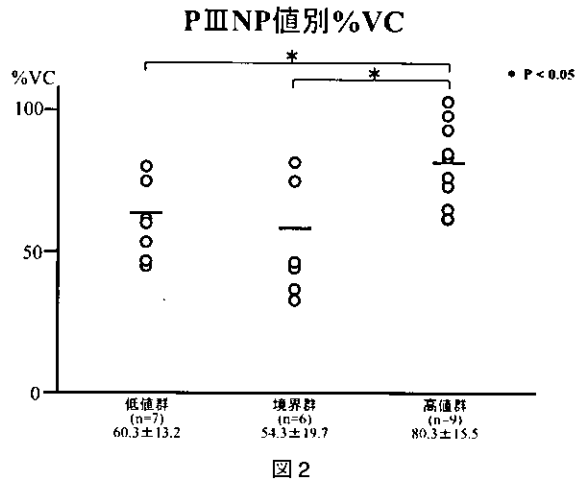


図 2

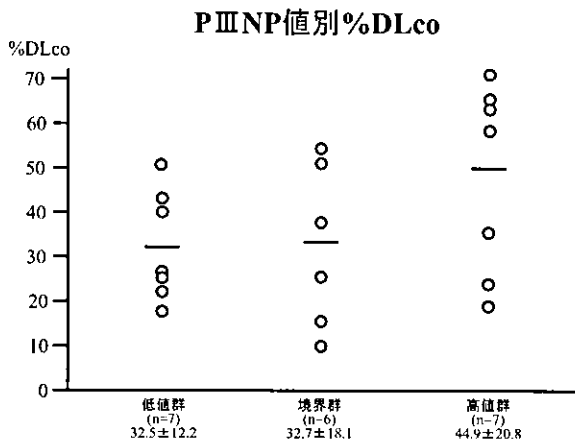


図 3

可能である。P III NP は線維化の過程で必ず産生される物質であり、血清 P III NP 値の増加はⅢ型コラーゲンの合成活性を反映していると考えられる。今回の検討では、IPF 22 例中 0.8 U/mL 以上の高値例は 11 例 (50%) であった。また NSIP や COP、膠原病肺でも上昇例がみられた。河野らは IPF における P III NP の陽性率は 25% であり、また膠原病肺や肺炎でも高値例がみられるとしている⁷⁾。Ⅲ型コラーゲンは I 型コラーゲンと比べ、線維化の初期または進行期に優位に増加すると報告されており⁸⁾、Chesnutt らは人工呼吸管理開始 24 時間以内の早期急性肺損傷における肺胞被覆液の P III NP を測定し、P III NP 高値例の予後は有意に不良で、急性肺損傷発症早期からの線維化を反映していると報告している⁹⁾。P III NP 値は IPF においても活動性評価や予後予測の指標として注目されており、Low らは IPF 24 例で血清 P III NP を測定し、P III NP は活動性の高い線維化病態を反映し、CRP score (臨床・

画像・生理機能的指標) による重症度と相関すると報告している¹⁰⁾。また、Lammi らは気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中 P III NP と予後との相関について検討し、BALF 中 P III NP は生存例 7 例中 2 例のみで検出されたが、死亡例 7 例では 6 例で検出されたことより、予後予測に有用であるとしている¹¹⁾。以上より、P III NP の上昇した IPF 症例は線維化の初期で、線維増生の活動性が高い可能性が考えられる。今回の検討においても、P III NP の高値群は有意に VC および %VC が高いことより、比較的進行していない、または完成していない患者群を反映している可能性が示唆された。

近年、IPF の治療戦略として抗炎症から抗線維化に移行しつつある。現時点で IPF に対する抗線維化療法の治療対象および評価法を含めた臨床試験の実施方法に確立されたものはないが、治療対象に関し、治療開始時点における努力肺活量 (FVC)、対標準努力肺活量 (%FVC) および %DLco が重要であると考えられている。その背景として、IFN- γ 療法の臨床第 3 相試験において、その死亡率が治療開始時点の %FVC が 62% 以上の患者群に限れば、対照群との間に有意差を認めたと、%FVC が 62% 未満の患者群では有意差を認めなかったことが挙げられる⁴⁾。また、Honore らは進行した肺線維症に対する IFN- γ 療法により急性呼吸不全を呈した症例を報告している¹²⁾。これらの知見は IPF の軽症・中等症において予後を改善する可能性を示唆するもので、今後、本邦の IPF 臨床試験の対象選定においても、本研究会が中心となり、その重症度に応じ、N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法、ピルフェニドン療法、シクロスポリン療法を選択するとの方向性が示されている。これらの観点からも P III NP 高値の IPF 症例は抗線維化療法の候補となりうる可能性があり、血清 P III NP 値の測定はその適応判定に重要なバイオマーカーと考えられる。

また昨年、IPF に対してピルフェニドン投与を行った 2 例について、経時的に P III NP の測定を行い、臨床経過と一致した変動を認め、有効例では低下し、無効例では上昇した。Strieter らは IFN- γ の臨床試験に参加した 330 例のうち治療前後に経気管支肺生検検体が得られた 17 例を対象とし、IFN- γ 治療 6 ヶ月後に有意に変動したマーカーとしてエラスチン、PDGF-B, P III NP を挙げている¹³⁾。

これまでにピルフェニドン治療前後での血清PⅢNPを測定した報告はなく、著者らの報告も2例のみの限られた検討であるが、抗線維化療法の効果判定のモニタリングマーカーとして有用である可能性が考えられ、今後の症例の蓄積が重要であると考えられた。

以上より、PⅢNP高値を示すIPFは拘束性肺機能障害が軽度である症例が多く、抗線維化療法の適応となる可能性が高いものと考えられた。血清PⅢNP値は抗線維化療法の適応決定や治療効果判定の補助診断法として有用である可能性が示唆された。

参考文献

- 1) American Thoracic Society / European Respiratory Society 2002. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, *et al*: Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-2174.
- 3) Rahu G, Johnson WC, Lockhart D, *et al*: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, Pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061-1069.
- 4) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, *et al*: A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
- 5) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, *et al*: Double blind, placebo-controlled trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- 6) 坂東政司, 大野彰二, 杉山幸比古: 特発性間質性肺炎における血清Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド測定の臨床的意義について. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班平成15年度報告書 2004: 41-45.
- 7) Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, *et al*: Comparative studies of circulating KL-6, type Ⅲ procollagen N-terminal peptide and type Ⅳ collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia. *Respir Med* 1997; 91: 558-561.
- 8) Seyer JM, Hucheson ET, Kang AH. : Collagen polymorphism in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1976; 57: 1498.
- 9) Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, *et al*: Early detection of type Ⅲ procollagen peptide in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 840-845.
- 10) Low RB, Giancola MS, King TE, *et al*: Serum and bronchoalveolar lavage of N-terminal type Ⅲ procollagen peptide in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 701-706.
- 11) Lammi L, Ryhanen L, Lakari E. : Type Ⅲ and type I procollagen markers in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 818-823.
- 12) Honore I, Nunes H, Groussard O, *et al*: Acute respiratory failure after interferon- γ therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 953-957.
- 13) Strieter RM, Starko KM, Enelow RI, *et al*: Effects of interferon- γ 1b on biomarker expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 133-140.

Imatinib (Glivec, Gleevec) による肺障害の臨床・画像的検討

千田 金吾¹ 須田 隆文¹ 上甲 剛² 酒井 文和³
重野 一幸⁴ 大西 一功⁴ 吾妻安良太⁵ 工藤 翔二⁵

BCR-ABL, c-KIT などの tyrosine kinase の選択的阻害剤である imatinib (Glivec) は、近年、chronic myeloid leukemia (CML) や gastrointestinal stromal tumor (GIST) の治療薬として広く用いられている。また、本剤は PDGF-R の阻害作用等も有するため間質性肺炎の治療薬として、基礎的、臨床的研究が現在進行中である。しかし、本邦においては市販後調査によって本剤による肺障害が報告されてきている。そこで、今回、imatinib による肺障害の臨床、画像的特徴を明らかにするために、1) 市販後調査の有害事象報告・個人票による臨床的検討、2) 放射線専門医による画像的検討 (central review 形式) を行った。市販後調査における肺障害の報告件数は 27 例 (男 16 例, 女 11 例, 平均年齢 67 歳), 頻度は 0.49% (市販後推定) であった。また、本剤投与から肺障害発症までの期間は中央値 41 日 (10-282 日) であった。発症時の KL-6 は 16 例 / 19 例で上昇 (平均 2334 U/ml) を認めた。治療では、本剤の中止と共に 22 例でステロイド剤投与が行われ、ほぼ全例で改善が認められ死亡例はなかった。胸部 CT 所見を、その特徴的パターンから HR (hyper-reactive) 群, PBVB (peri-bronchovascular bundles) 群, IP 群, COP 群, Nodular 群, DAD 群に分類すると、本剤による肺障害症例は HR 群 8 例, PBVB 群 4 例, COP 群 4 例, Nodular 群 3 例であり、DAD 群はなかった。以上より、imatinib による肺障害は、同じ分子標的治療薬である gefitinib の肺障害と比較すると予後は良好であり、これは胸部 CT 所見上、HR 群, PBVB 群, COP 群が多く、DAD 群が認められなかったことと関連している可能性が推測された。しかし、本剤による肺障害の組織学的検討や、他の肺疾患の既往などを含めた発症に関わる因子の解析について今後さらなる研究が必要と考えられた。

Clinico-radiologic study of imatinib (Glivec, Gleevec)-induced lung injury

Kingo Chida¹, Takafumi Suda¹, Takeshi Johkoh², Fumikazu Sakai³,
Kazuyuki Shigeno⁴, Kazunori Ohnishi⁴, Arata Azuma⁵, Shoji Kudoh⁵

1 2nd Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

2 Department of Medical Physics, Osaka University Graduate School of Medicine

3 Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

4 3rd Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

5 4th Department of Internal Medicine, Nippon Medical University

Imatinib, a selective inhibitor of tyrosine kinase of BCR-ABL and c-KIT, has been widely used for patients with chronic myeloid leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST). Because this drug also inhibits tyrosine kinase of PDGF-receptor, which is involved in proliferation and migration of fibroblasts, the usefulness of this drug in interstitial pneumonia has been currently explored. In Japan, however, cases of imatinib-induced lung injury have been reported. This study was conducted to elucidate clinico-radiologic characteristics of imatinib-induced lung injury. From 2001 to 2002, 27 patients (16 males, 11 females, mean age 67 y.o.) with imatinib-induced lung injury were reported. The putative incident of lung injury was 0.49%. The median interval between imatinib-administration and onset of lung injury was 41 days (10-282 days). The levels of serum KL-6 were elevated in 16 cases (mean 2334 U/ml). Twenty-two patients were treated with corticosteroids, while only discontinuation of this drug without any medication was done in two. All patients responded well to treatment, and no one died of lung injury. Radiologically, hyper-reactive pattern was found in 8 patients, peribronchovascular bundle pattern in 4, cryptogenic organizing pneumonia pattern in 4, and nodular pattern in 3. No one showed diffuse alveolar damage pattern. Future studies will be needed to clarify the risk factors to develop imatinib-induced lung injury.

はじめに

Imatinib mesylate (商品名, グリベック)は, BCR-ABL, c-KIT などの選択的な tyrosine kinase inhibitor であり, chronic myeloid leukemia (CML)や gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対して広く用いられている。また, 本剤は, 線維芽細胞の増殖や遊走に関わる PDGF の受容体の tyrosine kinase 阻害作用をもつことから, 肺線維症に対しても有望な薬剤として, 現在, 研究が行われている。実際, Imatinib が PDGF-R の阻害作用を介して, マウス・ブレオマイシン肺臓炎を抑制することや¹⁾, TGF- β が活性化する c-ABL を阻害し, 同様にブレオマイシン肺臓炎に治療効果があることが報告された²⁾。さらに, 米国では本剤を IPF に用いる第二相二重盲検試験が進行中である。一方で, 本剤そのものによる薬剤性肺障害あることが本邦を中心に市販後の調査で報告されてきた³⁻⁷⁾。しかし, Imatinib による肺障害の臨床像や画像所見などについては現在のところまとまった報告はなく, その詳細は明らかでない。そこで, 本研究では, Imatinib による肺障害の臨床的, および画像的特徴を明らかにすることを目的として, 市販後調査にて有害事象として肺障害が報告された症例の検討を行った。

対象と方法

本剤市販後 (2001 年 11 月) から 2 年間に有害事象として報告された肺障害発症例を対象とし, 有害事象調査票を用いた臨床データの解析を行った。さらに, 肺障害発症例の胸部 X 線, CT フィルムを用いて 2 名の放射線専門医による画像的な検討を行った。画像所見は, その特徴的なパターンから表 1 に示す用に, HR (hyper-reactive) pattern, PBVB (peri-broncovascular bundle) pattern, IP pattern, COP pattern, Nodular pattern, DAD pattern に分類した。

表 1 画像パターンの分類

画像パターン	所見
HR	・びまん性の淡いすりガラス影 ・構造改変なし
PBVB	・気管支血管周囲のすりガラス影
IP	・微細な網状影 ・NSIP 類似の陰影
COP	・肺野末梢, 気管支血管束の均等影
Nodular	・小粒状～結節影 ・広義間質に分布
DAD	・びまん性のすりガラス影, 均等影 ・構造改変を伴う
Others	・画質不良で判定不能 ・異常所見なし

HR, hyper-reactive; PBVB, peribronchovascular bundle; IP, interstitial pneumonia; COP, cryptogenic organizing pneumonia; DAD, diffuse alveolar damage

結 果

- 対象症例の内訳, 背景因子 (表 2) : 対象期間中に 27 例 (男 16 例 / 女 11 例, 平均年齢 67 歳) の肺障害症例が報告された。発症頻度は, 対象期間の推定投与症例数に対しては 0.49% であった。基礎疾患 CML 23 例, GIST 4 例, 既往歴では肺癌 3 例, 慢性気管支炎 1 例, また, 他の薬剤による薬剤性肺炎が 2 例であった。本剤投与から肺障害発症までの期間は中央値で 41 日間, 7 割以上の症例が 3 ヶ月以内に発症していた。肺障害発症時の本剤の投与量については, 15 例が 400mg 投与されており, ついで 300mg と 200mg が 5 例ずつであった。
- 臨床像, 予後 (表 2, 3) : 症状では, 大部分の症例が呼吸困難を訴えており, ついで咳, 発熱が多かった。興味あることに 29% の症例に皮疹が認められた。検査所見では, 好酸球増多が 10 例 (37%) にみられ, また, 動脈血液ガス分析では PaO₂ が平均 64 Torr と低酸素血症を認めた。血清 KL-6 は平均 2334 U/ml と高値であった。drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) は 8 例に施行されていたが, 全例陰性であった。肺生検は TBLB が 6 例, 縦隔鏡下肺生検が 1 例に行われ, 非特異的な胞隔炎, 肺胞内の器質性病変, 一部では軽度の好酸球浸潤が認められた。治療では, ステロイド剤のパルス療法が 18 例に,

- 1 浜松医科大学第二内科
- 2 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座
- 3 都立駒込病院放射線科
- 4 浜松医科大学第三内科
- 5 日本医科大学第四内科

表2 Imatinibによる肺障害症例の背景因子, 臨床像

症例数 (男/女)	27例 (16例/11例)
平均年齢	67歳 (47~83歳)
発症頻度 (推定)	27例/5500例 (0.49%)
基礎疾患	CML23例, GIST4例
既往歴	肺癌 3例, 慢性気管支炎 1例 薬剤性肺炎 2例
発症までの期間 (中央値)	41日間
発症時の投与量	600mg 1例, 400mg 15例 300mg 5例, 200mg 5例, 100mg 1例
臨床症状	呼吸困難 23例 (85%) 咳 16例 (59%) 発熱 8例 (29%) 皮疹 8例 (29%)
検査所見 (平均値)	WBC (/ml) CML: 5400 (1600-21200) GIST: 4840 (3600-8000) 好酸球増多 10例 (37%) PaO ₂ 64torr (48-96) KL-6 2334U/ml (157-11200)
DLST	陽性例 0例/8例

CML, chronic myeloid leukemia; GIST, gastrointestinal stromal tumor (GIST); DLST, drug-induced lymphocyte stimulation test

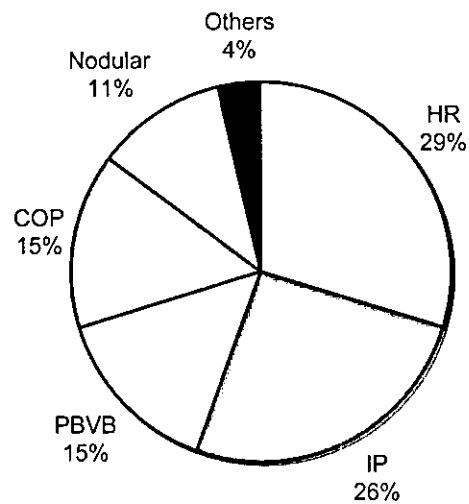


図1 Imatinibによる肺障害の画像パターン
HR, hyper-reactive; IP, interstitial pneumonia; PBVB, peribronchovascular bundle; COP, cryptogenic organizing pneumonia

表3 Imatinibによる肺障害症例の治療と予後

治療内容	ステロイド剤・パルス療法	18例
	経口ステロイド剤	4例
	Imatinibの中止のみ	3例
治療効果	改善・軽快	27例
	不変	0例
	悪化	0例
転帰	生存	27例
	死亡	0例
Imatinibの再投与	12例 (4例で肺障害が再燃)	

経口ステロイド剤投与が4例に行われたが, 3例は本剤の中止のみであった。治療効果は全例で改善が得られ, 死亡例はなかった。また, 12例に本剤の再投与が行われ, 4例で再燃がみられたが, 再治療で改善した。

3. 画像所見:対象症例(市販後調査より4例追加)を, 臨床経過, 画像所見から, まず, A群:本剤による薬剤性肺炎と考えられる症例, B群:本剤による薬剤性肺炎が疑われる症例, C群:感染症などの他の疾患, D群:臨床情報等が不十分なため判定不能の症例に分類したところ, A群18例, B群9例, C群1例, D群4例であった。画像的検討はA群, B群を対象として行った。画像パターン分類では, HR patternが29%と一番多く, ついでIP pattern, そして, PBVB pattern, COP patternの頻度であり, スリガラス影が主体のHRとPBVB patternで約半数を占めていた(図1)。

考 察

Imatinibは, CMLの病因となるBCR-ABLや, GISTの発病と関係するc-KITなどのtyrosine kinaseを選択的に阻害する疾患特異的な分子標的薬剤として開発された。また, 本剤は, PDGF-R, TGF-βが活性化するc-ABLのtyrosine kinaseも抑制することが明らかにされており, これらのサイトカインが関連する間質性肺炎などの病態の治療薬として研究が行われている。しかし, 本研究で報告したような本剤そのものによる肺障害が存在することが明らかになりつつある。

本剤による肺障害の頻度は, 本邦の市販後の推定投与症例数から計算すると約0.49%であった。欧米の頻度と比較できる正確なデータはないが, 欧米では肺障害が極めて少数しか報告されておらず, gefitinibと同様に肺障害の発症頻度に人種的な差がある可能性が推定される。肺障害発症例の肺疾患の既往としては, 肺癌, 慢性気管支炎などがあったが, 本剤投与前の画像所見が十分検討が行えていないため, 今後さらなる検討が必要と考えられた。また, 興味あることに本剤以外の薬剤による薬剤性肺炎の既往が2例にあった。肺障害発症時期は中央値で41日間後であり, 大部分の症例が3ヶ月以内に発症していた。皮疹が認められた症例が29例にあり, また, 末梢血好酸球増多が37例にみられたことから何らかのアレルギーマニフェストが発症