

図2 BLM群 (A, B) および ARB+BLM群 (C, D) の肺組織像。(A, C) ;day 3, (B, D) ;day 7. 倍率; 100倍

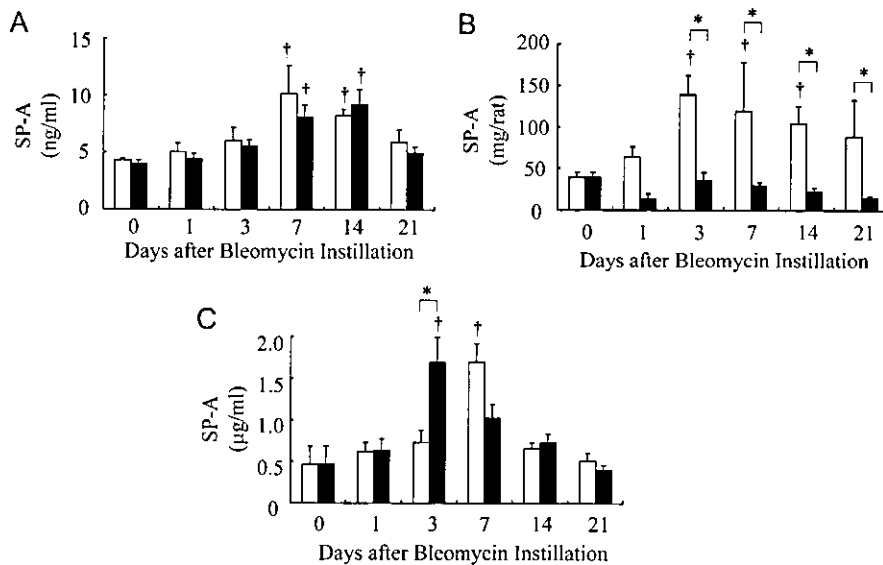


図3 BLM群 (open column) および ARB+BLM群 (closed column) の血清 (A), 肺組織ホモジネート (B), 肺洗浄液 (C) 中の SP-A 量の変化. † p<0.05 vs day 0, \* p<0.05.

### 考 察

レニン・アンジオテンシン系と間質性肺疾患との関連では、特発性肺線維症患者の肺胞腔にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が高濃度に存在することや、放射線肺障害動物モデルにおいても肺組織ホモジネート中で ACE や ANG-II が増加することが報告されている<sup>7,8)</sup>。我々は肺組織および肺洗浄液中の細胞における AT1 が BLM 投与により有

意に増加し、ARB の併用により TGF-β の産生および肺線維化が抑制されることを明らかにした<sup>9)</sup>。今回、BLM 肺線維化モデルの血清、肺組織、肺洗浄液中の SP-A を定量し、BLM 肺障害による SP-A への影響と ARB による治療効果を検討した。

血清 SP-A は BLM 群、ARB+BLM 群において有意に増加し、肺傷害の血清マーカーとしての有用性が示唆された。両群の SP-A は各々 day 7, day 14 が最大であったが、両群間には有意差は認めなかった。SP-A は間質性肺炎の血清マーカーとして臨床的に用いられており、病勢の悪化に伴い血中濃度が上昇することが示されている<sup>9)</sup>。BLM 群において組織学的に day 7 は炎症細胞浸潤とともに肺胞 II 型上皮細胞の過形成が顕著な時期であり、今回の結果は BLM 投与による障害の程度を反映するものと考えられるが、組織学的に軽度の変化を呈した ARB+BLM 群においても BLM 群とほぼ同等の血清 SP-A の上昇が見られたことは今後の検討課題であるものと考えられる。

肺洗浄液中の SP-A 量のピークは BLM 群と ARB+BLM 群で差が認められた。ARB + BLM 群において、ピークが認められた day 3 においては肺組織中の SP-A 量の増加が認められておらず、また、SP-A のクリアランスに重要なマクロファージ数の増加もないことから、肺胞 II 型上皮細胞内にプールされている SP-A が肺胞腔内に放出された機序が考えられた。一方、BLM 群においても同様に、day 3 の肺洗浄液中に SP-A が放出されてくることが予想されるが有意な増加を認めな

かった。本現象の機序として、day 3 および day 7 において BLM 群の肺洗浄液中に増加する好中球数の増加が影響していることが考えられる。すなわち、増加した好中球から放出される蛋白分解酵素により SP-A が変性し<sup>10)</sup>、抗原性を失い ELISA での検出能を低下させていることが考えられ、BLM 群では ARB+BLM 群より多くの変性した SP-A が肺洗浄液中に存在している可能性がある。BLM 群でピークを示した day 7 においても同様の可能性が考えられる。

肺組織中の SP-A は BLM 投与により有意に増加したが、組織学的に day 7 において認められた著明な肺胞 II 型細胞の過形成がその起源と考えられた。一方、ARB+BLM 群では SP-A 量に変化を認めなかった。ARB+BLM 群の肺組織では肺胞 II 型細胞の過形成所見が認められなかったことは、BLM による障害が ARB によって抑制されたことを示唆するものと考えられる。

我々はブレオマイシン肺線維症モデルにおける肺線維化を ARB が抑制することを示したが、その機序として ARB が AT1 を介する TGF- $\beta$  産生を抑制したことによると考えられる。AT1 は肺胞上皮細胞のアポトーシスを誘導するが<sup>3)</sup>、BLM 群において認められた肺胞 II 型上皮細胞の過形成所見は障害を受けた肺胞上皮細胞を修復するための反応と考えられる。この所見が ARB+BLM 群で認められなかったことは、AT1 を介する肺胞上皮細胞のアポトーシスを ARB が抑制したことを推測させる。このことから、肺組織中の SP-A は肺胞上皮傷害の程度を反映するものと考えられる。また、肺胞上皮細胞の障害に対する肺胞 II 型上皮細胞からの SP-A の放出反応を肺洗浄液中の SP-A が反映する可能性が示された。しかしながら、肺洗浄液中に増加した好中球から放出されるエラスターゼなどの蛋白分解酵素により SP-A が変性することで ELISA での測定値が実際の SP-A 量を反映していない可能性がある。好中球エラスターゼは組織障害の原因となるが、ARB は AT1 を介して好中球の誘導を抑制し、肺障害を抑制し結果として肺線維化を軽減するものと考えられた。

## 結 論

ブレオマイシン肺障害に対して、AT1 が関与する 1) 線維芽細胞増殖、組織の線維化、2) 肺胞上皮傷害によるアポトーシス誘導、3) 好中球の障害部位への誘導、という各プロセスが、ARB により抑制され肺障害を軽減したことが考えられ、SP-A の検討は病態の理解や病勢の推定に有用である可能性が示された。今後の ARB による急性肺障害、間質性肺炎の治療応用の可能性が示唆された。

## 参考文献

- 1) Murphy TJ, Takeuchi K, Alexander RW. Molecular cloning of AT1 angiotensin receptors. *Am J Hypertens* 1992, 5: 236-242S.
- 2) Tanaka A, Matsumori A, Wang W, Sasayama S. An angiotensin II receptor antagonist reduces myocardial damage in an animal model of myocarditis. *Circulation* 1994, 90: 2051-2055.
- 3) Wang R, Zagariya A, Ang E, Ibarra-Sunga O, Uhal BD. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction. *Am J Physiol* 1999, 277: L1245-1250.
- 4) Elferink JG, de Koster BM. The stimulation of human neutrophil migration by angiotensin II: its dependence of Ca<sup>2+</sup> and the involvement of cyclic GMP. *Br J Pharmacol* 1997, 121: 643-648.
- 5) Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, Chiba H, Abe S. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist. *Thorax* 2004, 59: 31-38.
- 6) Shimizu H, Miyamura K, Kuroki Y. Appearance of surfactant proteins, SP-A and SP-B, in developing rat lung and the effects of in vivo dexamethasone treatment. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1081: 53-60.
- 7) Specks U, Martin WJ II, Rohrbach MS. Bronchoalveolar lavage fluid angiotensin-converting enzyme in interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 117-123.
- 8) Song L, Wang D, Cui X, Shi Z, Yang H. Kinetic

alterations of angiotensin-II and nitric oxide in rat pulmonary fibrosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998, 17: 141-150.

- 9) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 1109-1114.
- 10) Baker CS, Evans TW, Randle BJ, Haslam PL. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999, 353: 1232-1237.

# 特発性肺線維症における N-アセチルシステイン長期吸入療法に関する研究

富岡 洋海

抗酸化作用を有するN-アセチルシステインの長期吸入療法の特発性肺線維症への効果を検討するため、randomized, open-label studyを行った。長期のN-アセチルシステイン吸入療法は、6分間歩行試験中のSaO<sub>2</sub>の低下、胸部HRCT、血清KL-6の経過評価により、特発性肺線維症の進行を遅らせる可能性が示唆された。

研究目的

特発性肺線維症は原因不明の予後不良な呼吸器疾患であり、その対策は厚生労働行政の検討課題とされ、予後を改善する治療法の確立が期待されている。本症の病態として、オキシダントによる肺胞上皮障害の重要性が報告されており、抗酸化作用を有する N-アセチルシステインの長期吸入療法を行い、本症への効果を検討した。

研究方法

ステロイドなどの免疫抑制剤治療を受けていない特発性肺線維症 30 例（男性 19 例，女性 11 例，年齢 56～78 歳，平均 69 歳）を対象とし，N-アセチルシステイン（352mg/day）と，コントロールとして塩酸プロムヘキシシ（4mg/day）の吸入療法を各 15 例に 1 年間施行し，肺機能（%VC，%DLco），胸部 HRCT のスコア，6 分間歩行試験，SF-36 による健康関連 quality of life，血清 KL-6 の経時的変化量を評価した。対象症例からは全例インフォームド Consent をとり，本研究プロトコルは病院長を含む当院倫理委員会にて承認を得た。なお，本研究で使用した薬剤（N-アセチルシステインと塩酸プロムヘキシシ）は，どちらも本邦で吸入去痰薬として安全に投与されているものである。

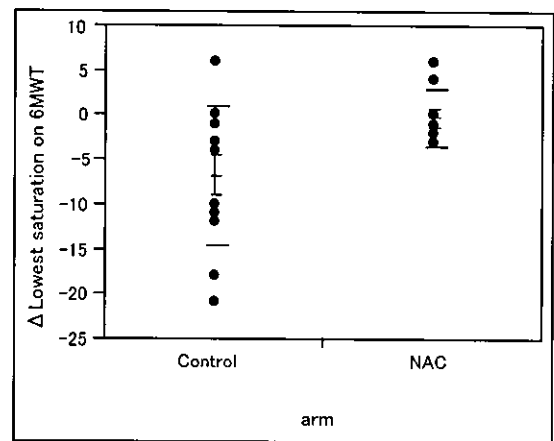
研究結果

4 例（各群 2 例ずつ）が，特発性肺線維症の進行のために 1 年以内に死亡し，また各群 1 例が lost to follow up，N-アセチルシステイン群 2 例で他疾患（肺癌と血栓性血小板減少紫斑病）の出現のため，follow up study が行えず，最終的に 22 例（コントロール ;n=12，N-アセチルシステイン ;n=10）が本研究を完了した。肺機能パラメータ（肺活量，肺拡散能），6 分間歩行距離，健康関連 quality of life の変化量について有意差は見られなかったが，6 分間歩行中の最低 SaO<sub>2</sub>（N-アセチルシステイン； $-0.3 \pm 2.1\%$  対 コントロール； $-6.8 \pm 1.8\%$ （ $p<0.05$ ）），血清 KL-6（N-アセチルシステイン；

$-482 \pm 220$  U/ml 対 コントロール； $176 \pm 204$  U/ml（ $p<0.05$ ）），HRCT でのスリガラススコア（N-アセチルシステイン； $-1.3 \pm 1.6$  対 コントロール； $6.7 \pm 1.5$ （ $p<0.01$ ））の変化量については有意差が認められた（図 1，2，3）。

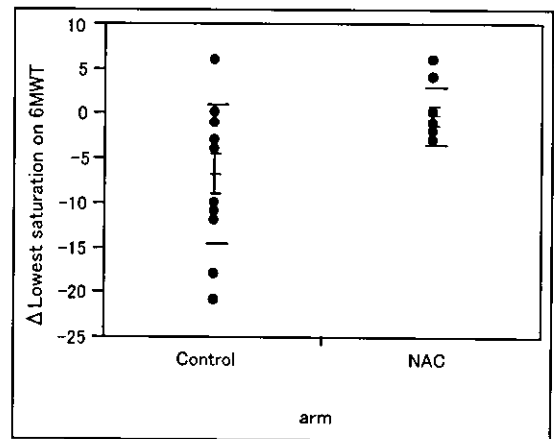
考 察

本研究において，6 分間歩行距離，肺機能パラメータ（肺活量，肺拡散能），また健康関連 quality of life での変化については，N-アセチルシステイン群とコントロール群との間で有意差は認められな



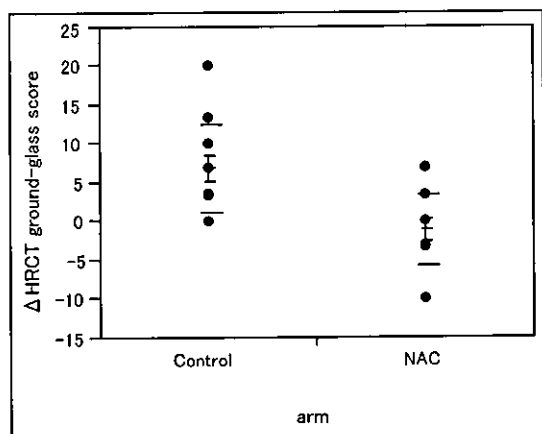
$-6.8 \pm 1.8$  vs  $-0.3 \pm 2.1$   
P<0.05

図 1 6 分間歩行 SaO<sub>2</sub> 最低値の変化（介入後値-介入前値）



$-6.8 \pm 1.8$  vs  $-0.3 \pm 2.1$   
P<0.05

図 2 血清 KL-6 の変化（介入後値-介入前値）



**6.7 ± 1.5 vs -1.3 ± 1.6**  
**P<0.01**

図3 HRCT スリガラススコアの変化 (介入後値- 介入前値)

かった。治療1年後の肺機能パラメータの変化が特発性肺線維症の予後因子であるとする報告からは、我々が行ったN-アセチルシステインの長期吸入療法が本症の予後を改善するという可能性は少ないとも考えられる。しかしその一方で、6分間歩行中の最低SaO<sub>2</sub>、胸部HRCTでのスリガラススコア、血清KL-6の変化からは、この吸入治療は特発性肺線維症の進行を遅延させる可能性があると考えられた。それは、まず、6分間歩行中のSaO<sub>2</sub>の低下もまた、本症の重要な予後因子と考えられており、N-アセチルシステイン吸入療法が6分間歩行中のSaO<sub>2</sub>の低下の進行を有意に抑制した今回の研究結果は、この治療による本症の予後の改善が期待されるものである。また、血清KL-6は急速に進行する特発性肺線維症の予後を予測するうえでも注目されており、本治療により、血清KL-6の上昇が有意に抑制された結果もまた、治療効果の反映と考えられた。

## 結 論

長期のN-アセチルシステイン吸入療法は、運動中のSaO<sub>2</sub>低下、胸部HRCT、血清KL-6の評価から、特発性肺線維症の進行を遅らせる可能性が示唆された。

## 研究発表

### 1. 論文発表

A Pilot Study of Aerosolized N-acetylcysteine for Idiopathic Pulmonary Fibrosis  
Respirology in press (Vol 10, 2005).

### 2. 学会発表

特発性肺線維症 (IPF) における N-アセチルシステイン長期吸入療法 Randomized, Open-label Pilot Study  
第100回日本内科学会総会 平成15年4月2日  
福岡

RANDOMIZED, OPEN-LABEL PILOT STUDY OF AEROSOLIZED ADMINISTRATION OF N-ACETYLCYSTEINE FOR IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS.

米国胸部学会2003 International Conference 平成15年5月18日 シアトル 米国

# 早期特発性肺線維症に対する N- アセチルシステイン吸入療法 に関する前向き多施設共同治療研究

本間 栄<sup>1</sup> 宮本 篤<sup>1</sup> 高谷 久史<sup>1</sup> 坂本 晋<sup>1</sup>  
川畑 雅照<sup>1</sup> 岸 一馬<sup>1</sup> 坪井 永保<sup>1</sup> 吉村 邦彦<sup>1</sup>  
中田紘一郎<sup>2</sup> 吾妻安良太<sup>3</sup> 工藤 翔二<sup>3</sup>

本研究は平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」(主任研究者:工藤翔二教授)として計画されたものである。本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし、N- アセチルシステイン吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。

## An assessment of clinical efficacy of inhaled N-Acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis in Japan

Sakae Homma<sup>1</sup>, Atsushi Miyamoto<sup>1</sup>, Hisashi Takaya<sup>1</sup>, Susumu Sakamoto<sup>1</sup>  
Masateru Kawabata<sup>1</sup>, Kazuma Kishi<sup>1</sup>, Eiyasu Tsuboi<sup>1</sup>, Kunihiro Yoshimura<sup>1</sup>  
Koichiro Nakata<sup>2</sup>, Arata Azuma<sup>3</sup>, Shoji Kudoh<sup>3</sup>

*1 Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital.*

*2 Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine.*

*3 Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School.*

We have planned the prospective, randomized, double-blind, multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Japan during the period from January 2005 through March 2006.

Fifty patients as a NAC-treated group with the early stage of IPF (disease severity classified as grade I or II) will be treated with inhaled 352.4 mg of NAC two times daily, and another fifty patients as a non-NAC-treated control group will not receive any treatment, with a duration of 48 weeks. The effects of NAC on primary end point FVC, and on secondary endpoints such as 6 minute walking test, pulmonary function tests, serum inflammatory parameters including KL-6, SP-D and SP-A, chest CT images and subjective symptoms such as dyspnea will be statistically evaluated.

## 背景

特発性肺線維症 (IPF) 増悪例の治療には、これまでステロイド剤が広く使用されてきた。しかしその効果は十分とはいえず、IPF 発症後の予後は依然として極めて不良である。このため最近では、線維化が顕著となる以前の疾病早期からの治療導入が必要であると考えられるようになっている。

米国胸部学会 (ATS) の IPF 診療のガイドライン<sup>1)</sup>では、進行性に悪化する IPF に対してステロイド剤と免疫抑制剤である cyclophosphamide (CPA)、または azathioprine (AZP) の併用を推奨している。しかしこれらの薬剤を併用しても効果は十分とは言えず、血球減少などの副作用で薬剤を中止せざるを得ない症例も少なくない。

近年、抗線維化薬である N-アセチルシステイン (NAC) の吸入、もしくは内服での IPF に対する有用性が報告されている<sup>2,6)</sup>。特に Ifigenia Study Group は IPF 155 例における NAC 内服の有用性を 2004 年の ERS 学会で報告した<sup>6)</sup>。NAC は抗酸化作用を有し、活性酸素のスカベンジャーとして作用し、抗線維化作用を発揮すると考えられている。しかしながら早期 IPF に対して NAC 吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。

## 研究の目的

早期の IPF を対象とし、NAC 吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

## 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

## 対象

下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない早期の IPF 患者を対象とする。

### 選択基準

- (1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満である患者
- (2) 性別：不問
- (3) 入院/外来：不問
- (4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している
- (5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巢肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の IPF である患者
- (6) 重症度分類判定表に基づき、重症度が I 度もしくは II 度、かつ 6 分間歩行試験時 SpO<sub>2</sub> 90% 以上と判定されている患者
- (7) NAC 吸入療法歴のない患者

### 除外基準

- (1) 重度の合併症を有し、試験責任 (分担) 医師が本試験の対象として不適切であると判断した患者
- (2) 心疾患を有し、本試験の対象として試験責任 (分担) 医師により不適切と判断された患者
- (3) 呼吸機能検査 (FVC) が実施できない患者
- (4) 病歴、採血データ、病理所見などから膠原病、薬物、環境暴露、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、感染症などの間質性肺炎を起こしうる原因が明らかである患者
- (5) 過去 3 ヶ月以内に他の臨床試験あるいは治験に参加した患者
- (6) その他の試験責任 (分担) 医師が被験者として不適切と判断した患者

## 試験薬剤、用法用量、投与期間

NAC 吸入群 (A 群) と無治療群 (B 群) の並行群間比較を行う。登録後に無作為化を行い、治療はオープン (非盲検) とする。症例数は A 群 50 例、B 群 50 例とする。

A 群の患者は NAC (ムコフィリン<sup>®</sup>液) 1A (352.4mg, 2mL) を生理食塩水 2mL で希釈し、メッシュ

---

- 1 虎の門病院呼吸器センター内科
- 2 東邦大学医学部呼吸器内科
- 3 日本医科大学内科学第四講座



式超音波ネブライザー (NE-U22, オムロン) で 1 日 2 回 (1 回の所要時間: 約 20 分), 48 週間吸入する。なお NE-U22 は粒子径平均 3.19-4.75 $\mu\text{m}$  で従来のジェットネブライザーより吸収率, 排泄量が高い<sup>7,8)</sup>。

B 群の患者は IPF に対する治療は行わず, 48 週間の経過観察を行う。

### 中止基準

下記の基準に該当する場合は試験薬の投与を中止する。

- (1) 急性増悪の発現を含め, 治療を変更する必要があると試験責任 (分担) 医師が判断した場合
- (2) A 群で NAC 吸入療法が継続できない場合および総計 4 週間を超えて休薬した場合
- (3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により, 中止すべきであると試験責任 (分担) 医師が判断した場合
- (4) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
- (5) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
- (6) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し, 本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任 (分担) 医師が判断した場合
- (7) 被験者が同意を撤回した場合
- (8) 本試験全体の中断, 中止が決定した場合

### 評価項目

#### 主要評価項目

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量, 変化率および安定率

#### 副次評価項目

- (1) 6 分間歩行試験における歩行距離及び SpO<sub>2</sub> 最低値の変化量, 変化率および安定率
- (2) 肺活量 (VC), % VC, TLC, % TLC, DLco, % DLCO の変化量, 変化率および安定率
- (3) 血清マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) の変化量, 変化率および安定率
- (4) 胸部画像所見上, 肺野のスリガラス状陰影・蜂巣肺の変化

(5) 自覚症状 (呼吸困難) の変化

(6) 安全性プロファイル

### 併用禁止薬

- (1) ステロイド剤を含む免疫抑制剤
- (2) 抗線維化薬 (コルヒチン, インターフェロン, アセチルシステイン, プロスタグランジン E<sub>2</sub> 等)
- (3) 1 ヶ月以上の 14, 15 員環マクロライド系およびケトライド系抗生物質の投与
- (4) 好中球エラスターゼ阻害剤
- (5) 抗アレルギー剤で好中球への影響のあるもの
- (6) 試験薬及び未承認薬

### 観察・検査項目

#### 被験者特性の調査項目

##### (1) 患者背景

生年月日, 性別, 被験者識別コード, 身長, 体重, 喫煙歴, 罹病期間, 既往歴 (呼吸器疾患および悪性腫瘍: 投与開始前 3 年間, その他の疾患: 投与開始前 3 ヶ月間), 合併症 (登録時に認められる疾患)

##### (2) 重症度

安静時座位 PaO<sub>2</sub> および労作時立位 SpO<sub>2</sub> の測定値を調査する。ただし, 開始時の重症度は, 登録前 4 週間以内の検査・観察の結果を利用する。

#### 吸入状況調査

投与開始後 12 週ごとおよび中止時に実施する。被験者から試験薬の吸入状況を確認し, 用量, 吸入しなかった期間, 吸入しなかった理由を記録する。

#### 併用療法

##### (1) 薬物療法

投与開始から中止時まで使用した全ての薬物療法について, 薬剤名, 用法, 用量, 投与期間, 投与理由を記録する。

##### (2) 非薬物療法

投与開始から中止時まで使用した全ての非薬物療法について, 療法名, 治療期間, 治療理由を記録する。

#### 呼吸機能検査

投与開始前および投与開始後 12 週ごとに実施する。

呼吸機能検査機器の種類は問わない。

(1) 労作時 SpO<sub>2</sub> (立位)

安静立位での初期値を測定後に病院内廊下における6分間歩行運動を室内気で行い、歩行中のSpO<sub>2</sub>最低値および歩行距離を記録する。

(2) 安静時 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, A-aDO<sub>2</sub>

座位にて動脈血採血を行う。測定は室内気で行う。

(3) DL<sub>CO</sub>, %DL<sub>CO</sub>

一回呼吸法により実施する。測定は汎用の測定機器を用いて行う。

(4) FVC, %FVC, VC, %VC, TLC, %TLC 汎用の測定機器を用いて測定する。

血清マーカー

投与開始前4週以内、投与開始後12週ごとおよび中止時に実施する。

血清中 KL-6, SP-D, SP-A の測定を行う。

画像診断

(1) 胸部 X 線

投与開始前4週以内および投与開始後12週ごとに実施する。

新病変の有無(投与開始前を除く)、性状、分布、広がりを観察する。投与開始後は胸部 X 線および胸部 HRCT 検査の観察結果により消失、改善、不変、悪化の4段階で評価を行う。

(2) 胸部 HRCT

投与開始前4週以内および投与開始後24週ごとに実施する。

新病変の有無(投与開始前を除く)、陰影性状、容積減少、病変分布、病変の最強部位を観察する。投与開始後は胸部 X 線および胸部 HRCT 検査の観察結果により消失、改善、不変、悪化の4段階で評価を行う。

自覚症状(呼吸困難)の変化

投与開始前および投与開始後12週ごとに実施する。自覚症状(呼吸困難)について観察し、記録する。

バイタルサイン、12誘導心電図

投与開始前2週以内。血圧は収縮期血圧および拡張期血圧を安静状態(座位)で測定する。心電図は12誘導心電計による検査を行う。

一般臨床検査

投与開始前4週以内、投与開始後12週ごとおよび中止時に測定・記録する。

有害事象

投与開始後に随時記録する。

統計解析

被験者背景の解析

最大の解析対象集団(FAS)とし、被験者背景項目において両群間に差がないことを確認する。分類データに関しては頻度および頻度割合(%)を算出し、連続データに関しては要約統計量を算出する。有意水準は、両側15%とする。

有効性

有効性の解析は、有効性の解析対象集団(PPS)とし、安定率についてはFisherの正確検定を用い、計量データについてはt検定およびWilcoxon検定を用いて両群間比較する。有意水準は、両側5%とする。生存期間については、Kaplan-Meier法で推定し、その信頼区間を算出する。

試験開始後に判明したリスク・ファクターおよび結果として偏りを生じた背景因子については、Cochran-Mantel-Haenszel法などを用いて調整を行い解析する。

安全性

各群ごとに有害事象の発現例数、発現率を算出する。主たる有害事象等については、Fisherの正確検定を用いて両群間比較する。臨床検査値については各群ごとに要約統計量を算出する。また、投与前からの変化について一標本Wilcoxon検定を用いて、群内比較する。いずれの検定においても有意水準は5%とする。

結 語

IPFにおいてNACの臨床的有効性が認められたとする報告が1996年以来海外からなされている<sup>2,6)</sup>。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で、吸入による有効性の評価に関しては石井らのIIPを対象として61%の改善を認めたという報告<sup>3)</sup>と、著者らのIPFを対象として33.3%の改善を認めたという報告<sup>4,5)</sup>以外にはない。

昨年度の全国調査の結果<sup>9)</sup>からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得

られたため、今後、早期 IPF を対象として海外の臨床試験とは投与経路が異なる NAC 吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を非投与群との比較において全国レベルで検討する意義があると考えられる。

#### 参考文献

- 1) International consensus statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664.
- 2) Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-Acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-1901.
- 3) 石井芳樹, 北村 諭: 間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法. *分子呼吸器病* 1998;2:451-453.
- 4) 本間 栄, 宮本 篤, 坂本 晋: 特発性肺線維症治療薬の最近の動向-N-アセチルシステイン. *日胸* 2005; 64: 99-105.
- 5) Homma S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Narui K, Nakatani T, Nakata K: An assessment of clinical effectiveness of inhaled N-acetylcysteine in progressive pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163 (5) : A41.
- 6) Demedts M, Behr J, Buhl R, Corvasce G, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen M, Lankhorst I, Kormoss N, MacNee W, Montanari M, Petruzzelli S, Sardina M, Thomeer M, Wallaert B and the Ifigenia Study Group: IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on primary end points VC and DLCO. *Eur Respir J* 2004; 24: 668S.
- 7) Chrystyn H, Ismail NE: Relative bioavailability of salbutamol to the lungs following inhalation by three nebulised methods. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A311.
- 8) Dhand R, Duncan H, Hogue C: Dose-response to albuterol administered with a new vibrating mesh nebulizer or MDI in patients with stable, mild to moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A315.
- 9) 本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎, 吉村邦彦: 特発性間質性肺炎群 (IIPs) における NAC 吸入療法施行例に関する全国アンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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 年度研究報告書 2004; 27-31.

# 特発性間質性肺炎 (IIPs) における シクロスポリン A の効果について

小倉 高志

特発性間質性肺炎の治療において CsA の有用性を明らかにすることを目的に、当科での CsA の使用例に対して臨床的検討を行った。CsA を投与された特発性間質性肺炎 (IIPs) 61 例で、内訳は NSIP9 例、DIP1 例、non-UIP11 例、IPF40 例 (慢性型 32 例、急性増悪 8 例) であった。NSIP・DIP 症例では、判定が可能であった 10 例中 7 例が改善していた。non-UIP 症例は、10 例中 8 例が改善していた。IPF 慢性型症例では、30 例中 3 例が改善、11 例が安定していた。IPF 急性増悪症例では、8 例中 3 例が改善していた。今回の研究からは、IIPs に対する CsA の効果として、①ステロイド抵抗性の NSIP 症例や、non-UIP 症例では有用である事、② IPF 慢性型症例や IPF 急性増悪症例に対しては、効果が不十分であるが、ステロイド単独症例よりも有用の可能性のある事が示された。

はじめに

近年、シクロスポリン A (CsA) は自己免疫疾患に対して有用性が報告されている<sup>1)</sup>が、特発性間質性肺炎に対しては議論のある所である<sup>2-4)</sup>。今回、特発性間質性肺炎の治療において CsA の有用性を明らかにすることを目的に、当科での CsA の使用例に対して臨床的検討を行った。

対象と方法

対象は 1998 年から 2004 年までの 7 年間に当科において CsA を投与された特発性間質性肺炎 (IIPs) 61 例である。IIPs の病型分類は、ATS/ERS ステートメント<sup>6)</sup> の臨床分類に沿った 7 型以外に、外科的生検未施行例であるが HRCT の評価で蜂巢肺形成を認めず non-usual interstitial pneumonia (non-UIP) パターンとされた特発性症例は、non-UIP 症例とした。治療効果判定は、ATS/ERS ステートメントの治療効果判定基準<sup>5)</sup> を一部変更して使用した (表 1)。各病型において、併用薬 (特にステロイドの使用の有無)、CsA の投与理由、CsA の投与量と血中濃度、CsA の効果と副作用、投与症例の予後を検討した。

成 績

1 IIPs の病型分類と背景 (表 2)。

61 症例の内訳は、Non-specific interstitial pneumonia (NSIP) 9 例、Desquamative interstitial pneumonia (DIP) 1 例、non-UIP 11 例、Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) 40 例 (慢性型 32 例、急性増悪 8 例) であった。そのうち外科的生検が、33 例であり、NSIP 9 例、DIP 1 例、IPF 慢性型 23 例であった。non-UIP 症例は、臨床像と画像所見より、10 例は NSIP が、1 例は AIP が疑われた。

2 CsA の投与理由、前治療

CsA の投与理由が、ステロイドの効果が不十分であったため投与した症例は 11 例 (NSIP 4 例、non-UIP 4 例、IPF 慢性型 5 例、IPF 急性増悪 2 例)、ス

テロイドや他の免疫抑制剤の減量中に悪化したため使用した症例は 15 例 (NSIP 4 例、non-UIP 5 例、IPF 慢性型 5 例、IPF 急性増悪 1 例)、ステロイドの減量中の悪化予防に使用した症例は 3 例 (すべて IPF 慢性型) であった。当初から、CsA の投与していた症例は 27 例 (NSIP 1 例、non-UIP 2 例、IPF 慢性型 19 例、IPF 急性増悪 5 例) であった。ステロイドは、IPF 慢性型 1 例以外はすべて併用されていた。

3 CsA の投与量と血中濃度

CsA の初期投与量は 50 ~ 200mg/日 で、51 例 (83.6%) が 100mg/日 以上で投与開始されていた。血中濃度が測定可能であった 59 例においてトラフ値は、19 例 (32.2%) で 100 ~ 200ng/ml を、23 例 (39.0%) で 80 ~ 100ng/ml を維持していた。残りは、それ以下であった。

4 CsA の効果 (表 3) と副作用

IIPs の臨床病型と CsA の治療効果との関連性を表 3 に示した。NSIP (全例が fibrosing NSIP)・DIP 症例では、判定が可能であった 10 例中 7 例が改善していた。

表 1 治療効果判定基準

1 「改善」の判断基準

A 下記 2 項目以上の改善が 3 ~ 6 ヶ月間で 2 回以上認め

- ① 自覚症状の改善
- ② 酸素飽和度の改善または正常化 (4% 以上の増加)  
または PaO<sub>2</sub> の改善または正常化 (前回に比し 4mmHg の増加)
- ③ 画像所見の改善
- ④ 肺機能所見の改善  
TLC または VC の 10% 以上 (または 200ml 以上) の増加  
Dlco の 15% 以上 (又は 3mL/min/mmHg 以上) の増加

B IPF の急性増悪症例に対しては、6 ヶ月以上生存した症例は有効とした

2 「安定」の判断基準

下記 2 項目以上の改善が 3 ~ 6 ヶ月間で 2 回以上認め

- ① 自覚症状の変化がない
- ② 酸素飽和度の変化がない (4% 未満の増加)  
または PaO<sub>2</sub> の変化がない (前回に比し 4mmHg 未満の増加)
- ③ 画像所見の変化がない
- ④ 肺機能所見の変化がない  
TLC または VC の 10% 以下 (または 200ml 以下) の変化  
Dlco の 15% 以下 (又は 3mL/min/mmHg 以上) の変化

3 「悪化」の判断基準

A 下記 2 項目以上の悪化が 3 ~ 6 ヶ月間で 2 回以上認め

- ① 自覚症状の悪化
- ② 酸素飽和度の悪化 (4% 以上の低下)  
または PaO<sub>2</sub> の低下 (前回に比し 4mmHg の減少)
- ③ 画像所見の悪化 (蜂巢肺形成、肺高血圧の所見の出現)
- ④ 肺機能所見の悪化  
TLC または VC の 10% 以上 (または 200ml 以上) の減少  
Dlco の 15% 以上 (又は 3mL/min/mmHg 以上) の減少

B IPF の急性増悪症例に対しては、3 ヶ月以内に死亡した症例は無効とした。

表2 臨床病型と背景

臨床病型	性別 (男/女)	年齢 (歳)	外科的肺生検	ステロイドの併用	CyAの投与期間 (月)
NSIP・DIP (n=10)	男4/女6	62.2	10例	10例	28.1 ± 27.3
non-UIP (n=11)	男4/女7	73.4	0例	11例	17.7 ± 13.9
IPF慢性型 (n=32)	男19/女11	65.7	23例	31例	12.6 ± 10.4
IPF急性増悪 (n=8)	男7/女1	74.1	0例	8例	2.7 ± 2.3

表3 臨床病型と治療効果

臨床病型	改善	安定	増悪	判定不能
NSIP・DIP (n=10)	7例	0例	1例	1例
non-UIP (n=11)	8例	1例	1例	1例
IPF慢性型 (n=32)	3例	11例	16例	2例
IPF急性増悪 (n=8)	3例	0例	5例	0例

non-UIP 症例は、判定が可能であった10例中8例が改善していた。IPF慢性型症例では、判定判定が可能であった30例中3例が改善、11例が安定していた。IPF急性増悪症例では、8例中3例が改善していた。

図1, 2にCsA投与で改善を認めたIPF慢性型症例を示す。

CsAの副作用は全体の47.5% (29例)に認めた。副作用の内訳は、腎障害10例、感染症8例、高血圧5例、肝障害3例、血小板減少3例であった。

### 5 CsA投与症例の予後

NSIP・DIP症例では、3例が死亡していた。non-UIP症例では、追跡可能であった9例中1例が死亡していた。IPF慢性型症例では、24例が死亡していた。IPF急性増悪症例では、7例が死亡していた。

### 考 案

今回の研究からは、IIPsに対するCsAの効果として、①ステロイド抵抗性のNSIP症例や、non-UIP症例では有用である事、②IPF慢性型症例やIPF急性増悪症例に対しては、効果が不十分であるが、ステロイド単独症例よりも有用の可能性があると示された。

CsAは主にTリンパ球活性化に関与しているサイクロフィリンに結合する事によりその活性化を阻害するといわれてきた。最近 multidrug

transporterであるP糖蛋白の機能を拮抗的に阻害する事により細胞内ステロイド濃度を上昇させ、ステロイド抵抗性を解除するとも考えられている7)。以上のメカニズムより、特発性間質性肺炎に対しても、

その有用性が報告されている。

NSIPの治療について、最近 cellular typeにはステロイド単独で、fibrosing typeでは、ステロイドと免疫抑制剤の併用が推奨されている。ここ6年間の当科の治療の基本方針は、NSIP症例には1ヶ月間ステロイド単独で治療して、治療抵抗性の症例に限り免疫抑制剤を投与するものであった。ステロイド抵抗性のNSIP症例は全例がfibrosing typeであったが、ステロイド投与後に免疫抑制剤を加えてもほとんどが改善しており、fibrosing typeのNSIPに対して最初からステロイドと免疫抑制剤の併用かは、今後も検討したい。今回組織の再検討で、UIP症例の中には、当初fibrosing typeのNSIPと診断され、ステロイド単独で治療された症例もあり、組織学的にもUIPと鑑別が困難な症例はすべて最初からステロイドと免疫抑制剤の併用とも考えた。

IPF慢性型症例の治療については、治療の時期についても議論があるが、治療する場合はステロイドと免疫抑制剤の併用が推奨されている<sup>5)</sup>。今回の検討でも、30例中3例が改善、11例が安定と満足のいくものではないが、ATS/ERSステートメントの推奨するシクロフォスファミドやアザチオプリンと同等に使用できる可能性はあると考えた。

IPF急性増悪症例の治療については、Inaseら<sup>3)</sup>が、CsA非投与例では6例中全例が66週以内に死亡したのに対して、投与例では7例中4例(57%)に平均166週の生存を報告した。我々の症例では、8例中3例(37.5%)が改善しており、CsAとステロイドの併用はIPF急性増悪に有用である可能性も示唆された。

### 結 論

IIPsに対するCsAの効果として、①ステロイド

抵抗性のNSIP症例や, non-UIP症例では有用である事, ② IPF 慢性型症例や IPF 急性増悪症例に対しては, 効果が不十分であるが, ステロイド単独症例よりも有用な可能性がある事が示された。

#### 参考文献

- 1) Gruhn WB, Diaz-Buxo JA *et al.* Cyclosporin treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. *J Rheumatol* 1987;14:1045-1047.
- 2) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬ら. 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討. *日本呼吸器会誌* 2003. ;41:427-432.
- 3) Inase N, Sawada M *et al.* Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Internal Medicine* 2003;42:565-570
- 4) 吉澤靖之, 稲瀬直彦, 特発性間質性肺炎群 (IIPs) の CyA 療法に関する調査. 厚生科学研究特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究平成 15 年度研究報告書. 2004;91-95
- 5) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161:646-664, 2000
- 6) 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) Litman T, Skovsgaard T, *et al.* Pumping of drugs by P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307:846-853

# 間質性肺炎の急性増悪に対するエンドトキシン吸着療法の試み

蔵原 美鈴    平松久弥子    阿部 信二    齊藤 好信  
根井 貴仁    臼杵 二郎    吾妻安良太    工藤 翔二

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の主な死亡原因として急性増悪が挙げられる。急性増悪時の治療は経験的にステロイドパルス療法や免疫抑制剤による治療が行われているが、確立した治療法は報告されていない。1996年から2004年の間にIPFにて当科に入院のある62例中19例で急性増悪を認め (19/62 = 30.6%)、死亡率89% (17/19例)、急性増悪発症後の平均生存日数は約36日と予後不良であった。従来より急性肺障害及び急性呼吸促迫症候群 (ALI/ARDS) に対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の有効性が報告されているが、今回ステロイドパルス療法が無効な間質性肺炎の急性増悪症例4例に対してエンドトキシン吸着療法を試みた。4例中3例においてPMX吸着療法中の酸素飽和度の上昇を認め2例で人工呼吸器からの離脱が可能であった。この2例では吸着療法前後において血清IL-10の上昇、PAI-1、IL-8の減少を認めており、凝固因子、炎症性サイトカインが吸着されたと考えられた。

## **The trial of polymyxin B immobilized fiber (PMX-DHP) for acute exacerbation of interstitial pulmonary fibrosis**

Misuzu Kurahara, Kumiko Hiramatsu, Shinji Abe,  
Yoshinobu Saito, Takahito Nei, Arata Azuma, Syoji Kudoh

*Fourth Department of internal medicine, Nippon Medical School*

Acute exacerbation is one of major causes of death for patients suffering from IPF. Although the most popular therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonitis are Steroid Pulse Therapy or Immunosuppressive Therapy, no effective treatment has been reported. We analyzed 62 patients who had admitted for treatment of IPF. 19 of 62 patients had acute exacerbation; the mortality rate was 89 percent and the average survival was 36 days. PMX-DHP has been reported to be safe and effective for patients with ALI/ARDS. In this study, we tried to treat four patients with acute exacerbation of IPF who had no response to steroid pulse therapy using PMX-DHP. As results of our treatment, 3 of 4 patients improved their saturation during PMX-DHP, and 2 of 4 patients became to breath without ventilator use. Peripheral blood samples were collected before and after PMX-DHP. After PMX-DHP, both levels of the serum IL-8 and serum PAI-1 significantly dropped after PMX-DHP, and the level of the serum IL-10 level increased.



研究目的

ステロイドパルス療法が無効であった特発性肺線維症(IPF)の急性増悪症例に対してエンドトキシン吸着療法を試み、効果について検討する。

研究方法

エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) はトレミキシン PMX-20R (TORAY Medical) を用い、大腿静脈よりセルジンガー法によってカテーテルを挿入し、1回2-12時間、脱血量は80-120mL/分にて行った。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタット 30mg/時を用いた。カテコラミン量、呼吸器の設定等は施行の前後で変えなかった。PMX 施行前に血液ガス、血清 KL-6, SP-D,  $\beta$ -D グルカン、エンドトキシンを測定し、終了後も経時的に測定した。

※対象 (表 1) PMX-DHP 療法を施行した IPF 症例の背景

平均年齢は 66 歳であり、診断は fibrotic NSIP 1 例、IPF2 例、RA lung (UIP パターン) 1 例であった。間質性肺炎の急性増悪の診断<sup>1)</sup>を満たし、感染や心不全などを除外できている症例を対象としている。全症例 AaDO<sub>2</sub> 開大、P/F 比の低下が著しく、挿管されていた。

研究結果

PMX-DHP 後 4 例中 3 例 (症例 1-3) において、PMX 吸着療法中の酸素飽和度の上昇、4 例中 2 例 (症例 1-2) において、人工呼吸器から離脱が可能であった。

効果のあった症例 1 の診断は fibrotic NSIP であり気管支肺胞洗浄液中のリンパ球 11%、好酸球 13% と上昇しておりステロイド剤の反応性が期待されたため、PSL40mg 投与を行っていたが、特に誘因なく急性増悪をきたし、ステロイドパルス療法を行った。しかし呼吸状態はさらに悪化し、気管内挿管、人工呼吸管理となった。第 10 病日から PMX-DHP を行い、AaDO<sub>2</sub> が改善したため、PMX 治療を 2 時間ずつ計 5 回施行した。また KL-6, SP-D, LDH の間質性肺炎の血清マーカーも同様に改善を示していた。最終的には経鼻酸素 3L/分にて退院した。(図 1, 2)。

症例 2 は IPF/UIP で感冒を契機に急性増悪をきたし、ステロイドパルス療法に反応なく、第 4 病日に PMX 治療を行った。AaDO<sub>2</sub> は PMX 治療施行当日から改善し、抜管することができた (図 3)。血清 LDH も同様に改善した。

考 察

IPF の急性増悪は、IPF の慢性経過中に 1 ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強、HRCT 所見で蜂巢肺所見、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO<sub>2</sub> 10mmHg 以上) の全てが見られる場合とされる。

明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する<sup>1)</sup>。従来、急性増悪時はステロイドパルス療法や免疫抑制剤の大量投与などが経験的になされているものの、死亡率は 80% 以上であり、有効な治療法が確立していないのが現状である<sup>2)</sup>。

PMX 吸着療法とは、ポリミキシン B (ポリペプチド系抗生物質であり、エンドトキシンに対して中和作用を有している) をポリスチレン系不溶担体に化学的に固定した線維をカラム内に充填し、血液透析と同様の方法で

表 1

PMX-DHP療法を施行したIPF症例の背景

case	sex/age	diagnosis	duration (months)	P/F ratio	AaDO <sub>2</sub> (mmHg)	KL-6 (U/ml)	ES / $\beta$ -D (pg/ml)	previous therapy	dead/ alive
1	M/61	f-NSIP	2	93.5	443	3700	$\leq 0.8 / \leq 5$	PSL 40mg	alive
2	F/73	IPF / UIP	72	180	359	1690	$\leq 0.8 / \leq 5$	NAC inhalation	alive
3	F/67	RA lung / UIP	36	109	515	1030	$\leq 0.8 / 24$	PSL 10mg CPA 50mg	dead
4	M/64	IPF / UIP	48	50.2	550	2420	$\leq 0.8 / \leq 5$	PSL 10mg NAC inhalation	dead

## 症例1の臨床経過

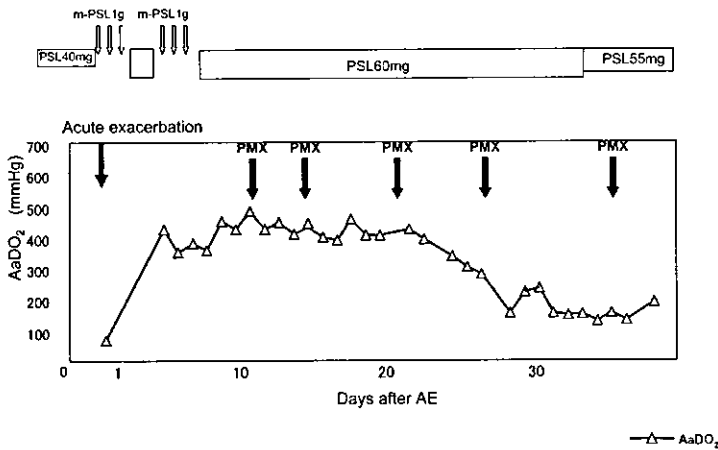


図 1

## 症例1 画像経過

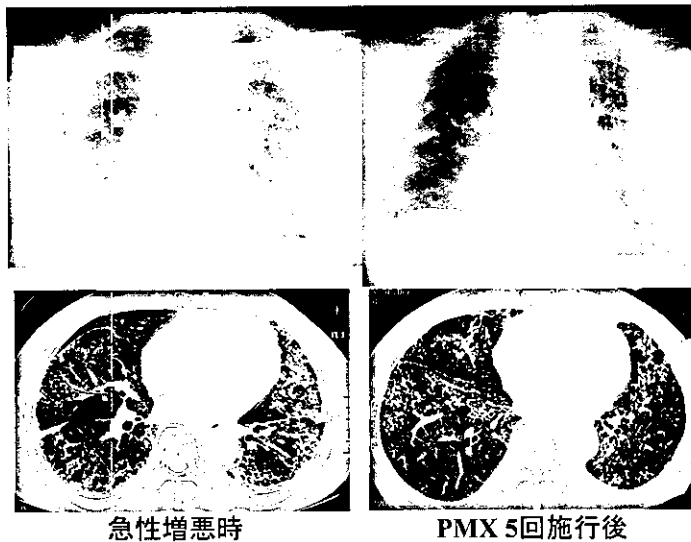


図 2

## 症例2の臨床経過

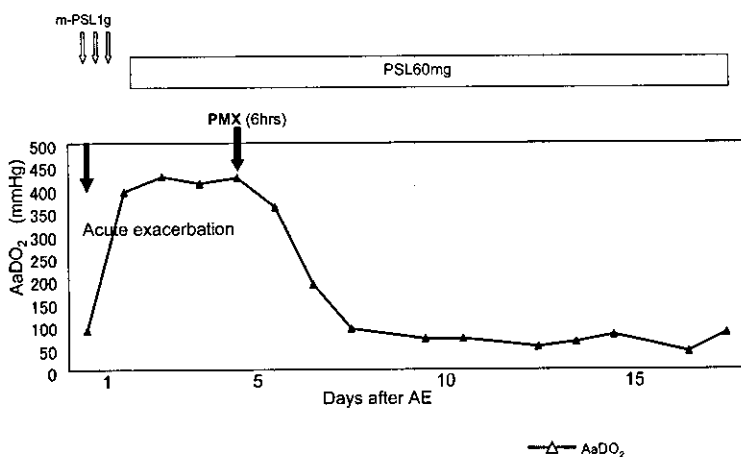


図 3

体外循環させ、PMX カラムを通過させることで血液中よりエンドトキシンを除去しうる。PMX 吸着療法の保険適応はエンドトキシンショックを伴う敗血症であるが、その後の臨床適用の過程で血中エンドトキシン濃度が低い症例やグラム陽性球菌による敗血症症例に対しても治療効果を認めることなどエンドトキシン以外のメディエーターを吸着するのではないかと考えられている<sup>3)</sup>。近年 ARDS/ALI に PMX 吸着療法を用い、有効との報告が相次いでいる。津島らは2例の ARDS と 18 例の ALI 症例に PMX 吸着療法を用い、死亡率 20%であったと報告している<sup>4)</sup>。ARDS の死亡率は従来 50-80%との報告があることから、有効な治療と考えられる。他には平澤らの PMMA 膜 hemofilter を用いた CHDF による ARDS 治療の報告もみられる<sup>5)</sup>。これらの血液浄化療法での改善の作用機序としては本来吸着すると考えられるエンドトキシンの他に、単球、マクロファージ、白血球、サイトカインが取り除かれている可能性がある<sup>2)</sup>。今回の症例では IL6, IL8, IL10, PAI-1 を PMX 治療前後に測定し、IL6 は PMX 治療の前後で変化なかったものの、IL8 の低下がみられ、炎症性サイトカインが吸着された可能性が示唆された。PAI-1 も低下しており凝固系も関与していると考えられる。また IL10 はこの2例では上昇しているため IL10 を抑制する物質が取り除かれている可能性もあるが、その作用機序については今後の検討を要する。

尚、施行時間については ARDS に対する PMX 吸着療法においては、長時間施行によって病態を早く改善できる可能性やより重症な症例を救命できる可能性が広がる<sup>6)</sup>との報告があるため、間質性肺炎の急性増悪時も可能なかぎり長く行うべきであると考えられる。

## 結 論

ステロイドパルス療法が無効であった間質性肺炎の急性増悪例に PMX 吸着療法を施行し、著効した症例を経験した。今後さらに症例を増やし検討予定である。

## 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 第 45 回日本呼吸器学会学術講演

## 参考文献

- 1) 特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き p36
- 2) Kondou Y, *et al*: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 103-6:1808-1812, 1993
- 3) エンドトキシン吸着療法の現状と将来 東レメディカル(株) 小路久敬
- 4) Tsushima K, *et al*: Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *Journal of Clinical Apheresis* 17; 97-102, 2002
- 5) 松田兼一, 平澤博之, 仲村将高他, PMMA 膜 hemofilter CHDF による cytokine modulation の適応, 有効性, 限界. *ICU と CCU* 27-12:1041-1048, 2003
- 6) 山下千鶴, 武智健一, 新田賢治他, エンドトキシン吸着(PMX)施行時間の検討 *ICU と CCU* 27 別冊, 2003 s34-36

## 慢性鳥飼病の長期予後の検討；抗原回避と治療の影響

大谷 義夫<sup>1</sup> 斎木 茂樹<sup>2</sup> 武村 民子<sup>3</sup> 宮崎 泰成<sup>1</sup>  
海野 剛<sup>1</sup> 白井 裕<sup>1</sup> 稲瀬 直彦<sup>1</sup> 三宅 修司<sup>1</sup>  
吉澤 靖之<sup>1</sup>

【目的】慢性鳥飼病の長期予後を明らかにする。【方法】3年以上経過観察できた慢性鳥飼病42例（再燃症状軽減型16例と潜在性発症型26例）を対象とし、予後と治療の影響を検討した。また外科的肺生検施行34例では組織像とその予後についても検討した。【結果】再燃症状軽減型で完全な抗原回避をした10例は、ステロイド治療に良好に反応し治療終了後も悪化していない。抗原回避が不十分であった6例では、3例が死亡、2例は進行性、1例はステロイド治療で一旦軽快後は徐々に進行性であった。潜在性発症型では、5例は庭の土の入れ替えなど完全なる抗原回避とステロイド治療で改善したが、ステロイド、CyAの治療にもかかわらず13例が当科受診から平均37.5±5.8ヶ月後に死亡した。死亡例では羽毛布団の使用、庭や自宅周囲の野鳥の多い環境あるいは近隣の鳩小屋などの間接曝露が継続していたと考えられた。組織型別の長期予後については、不十分な抗原回避であったUIPパターン8例とfibrotic NSIPパターン6例がステロイド、CyAの治療にもかかわらず死亡した。Fibrotic NSIPパターンを呈した1例はステロイドでは病状は進行性であったがCyAを併用して安定した。またBOOPまたはcellular NSIPパターンの7例は予後良好であった。【結論】再燃症状軽減型および潜在性発症型ともに不十分な抗原回避であった症例は治療にもかかわらず予後は悪い。組織型別ではUIPパターンとfibrotic NSIPパターンを呈した例で不十分な抗原回避であった症例は治療にもかかわらず予後が悪い。

### The long-term outcome in chronic bird fancier's lung: Antigen avoidance and treatment

Yoshio Ohtani<sup>1</sup>, Shigeki Saiki<sup>2</sup>, Tamiko Takemura<sup>3</sup>, Yasunari Miyazaki<sup>1</sup>,  
Takeshi Umino<sup>1</sup>, Yutaka Usui<sup>1</sup>, Naohiko Inase<sup>1</sup>, Shuji Miyake<sup>1</sup>,  
Yasuyuki Yoshizawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo Japan  
<sup>2</sup> Department of Pathology, Juntendou University Hospital, Tokyo Japan  
<sup>3</sup> Division of Pathology, Japan Red Cross Center, Tokyo Japan

Chronic bird fancier's lung (BFL) was clinically subgrouped into 2 types: recurrent and insidious. The long-term outcome in chronic BFL is variable depending upon the disease processes.

To clarify the long-term outcome as well as the influence of treatment in chronic BFL, we reviewed the medical records of 42 patients with chronic BFL (16 patients with recurrent BFL and 26 patients with insidious BFL) who have been followed over 3 years since their diagnosis. In addition, the correlations between the histopathological patterns and the prognosis were analyzed among the 34 patients who had undertaken the surgical lung biopsies.

Although 10 patients with recurrent BFL who have completely avoided the bird-related antigen exposure showed a good prognosis, 6 patients with recurrent BFL who have incompletely avoided the antigen exposure showed the deterioration of their lung disease. In contrast, 5 patients with insidious BFL who have completely avoided the antigen exposure responded favorably to steroid treatment. Thirteen patients with insidious BFL died of respiratory failure despite the treatment with steroid and cyclosporin A (CyA). These patients were at risk of the indirect exposure including the feather duvet, the exposure in a park where dozens of pigeons were living in flocks, and pigeons bred by neighbors. Eight patients with usual interstitial pneumonia (UIP) pattern and 6 patients with fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern who have incompletely avoided the bird-related antigen exposure died, whereas 7 patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) or cellular NSIP pattern showed a good prognosis.

In conclusion, incomplete antigen avoidance was critical leading to the progression of the disease despite treatment with steroid and CyA in the patients with BFL irrespective of recurrent or insidious, and especially the BFL patients with histological patterns of fibrotic NSIP and UIP pattern.