

## はじめに

特発性間質性肺炎群 (IIPs) は原因不明の間質性肺炎であり、膠原病、薬物や過敏性肺炎などによる間質性肺炎である可能性を除外することが必要である<sup>1,2)</sup>。過敏性肺炎は有機物ないし無機物の吸入によって起こるアレルギー性肺疾患であり、鳥飼病は代表的な過敏性肺炎で、鳥類の排泄物に含まれる免疫グロブリンの分解産物、消化管由来のムチンあるいは羽毛をコーティングする蛋白などを抗原とする<sup>3)</sup>。本邦で過敏性肺炎の70%以上を占める夏型過敏性肺炎は急性例が多いが<sup>4)</sup>、鳥飼病は慢性例が多く、咳、呼吸困難、発熱などの急性症状を繰り返して慢性化する再燃症状軽減型と急性症状のない潜在性発症型に分類され、後者は特発性肺線維症 (IPF) と誤診されることも多い<sup>5-7)</sup>。そのため、広範囲に肺線維化をきたしてから専門施設に紹介されることも多く、IIPs と鑑別すべき重要な疾患である。過敏性肺炎の治療は抗原回避とステロイド療法が中心であるが、抗原回避が行われていると考えられるのに病勢の進行していく慢性鳥飼病を経験する<sup>8)</sup>。現在まで再燃症状軽減型および潜在性発症型の長期予後と治療の効果は明らかにされていないために本研究を施行した。

## 方 法

1992年以降当科において厳しい診断基準で診断され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、American Thoracic Society (ATS) の IPF: diagnosis and treatment の international consensus statement の治療効果判定基準<sup>1)</sup> に準じて治療効果と予後を検討した。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。

ステロイド投与量は約0.5mg/kg/日、実際には30-40mg/日で開始し、2-4週で2.5-5mg、1日投与量が20mg以下では1.25mgずつ漸減していた。cyclosporin A (CyA) は初期量として100-200mg/日

で開始し、血中トラフ値100-150ng/mlを目安にして維持量を調節していた。

慢性鳥飼病の診断基準は以下のように定めた。

1. 鳥関連抗原との接触歴があること
2. 環境曝露または抗原吸入誘発試験による臨床像の再現
3. 鳥関連抗原に対する特異抗体があるいはリンパ球増殖試験が陽性か、両者が陽性
4. 組織学的に線維化を認めること
5. CTでの蜂巢肺の存在
6. 1年以上にわたる拘束性換気障害の進行
7. 6ヵ月以上わたる過敏性肺炎による呼吸器症状の存在

このうち、1, 2, 3と4または5と6または7を認めるものを確実例として対象とした<sup>5-7)</sup>。

## 統 計

データは平均±標準誤差 (SEM) で表した。2群間の比較には Fisher の直接確立検定、 $\chi^2$  乗検定あるいは Mann-Whitney U 検定を使用した。また Kaplan-Meier 法を用いて生存率の検定を行った。これらの検定について、有意水準は危険度5%未満を有意差ありとした。

## 結 果

再燃症状軽減型の組織パターンの内訳 (Table 1) は bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) パターン2例, cellular nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) パターン4例, fibrotic NSIP パターン5例, usual interstitial pneumonia (UIP) パターン1例であり、潜在性発症型では BOOP パターンは認めず、cellular NSIP パターン1例, fibrotic NSIP パターン7例, UIP パターン14例であり、再燃症状軽減型では BOOP または cellular NSIP パターンが多く、潜在性発症型では UIP パターンを多く認めた。

再燃症状軽減型では潜在性発症型より良好な生存率を認めた (Figure 1)。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。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、

1 東京医科歯科大学呼吸器内科  
2 順天堂大学第一病理  
3 日本赤十字社医療センター病理部

Table1 症例の臨床像

	再燃症状軽減型 n=16	潜在性発症型 n=26
年齢	58.6 ± 2.4	63.6 ± 1.6
性別 (男:女) #	6:10	18:8
喫煙歴 (current:ex:never)	4:3:9	8:7:11
組織パターン (BOOP:c-NSIP:f-NSIP:UIP) ##	2:4:5:1	0:1:7:14
抗原回避 (有:不十分:無) ##	9:6:1	25*:1:0
治療 (PSL+CyA,CPA:PSL:なし) ##	1:15:0	13:8:5
転帰 (軽快:不変:進行:死亡) ##	10:1:2:3	5:7:1:13

#:p<0.05 ##: p<0.01

\*間接曝露は回避していなかった(家中の羽毛製品の使用の中止や庭の土の入れ替え、自宅周囲の鳩小屋からの抗原回避までできていなかった)。

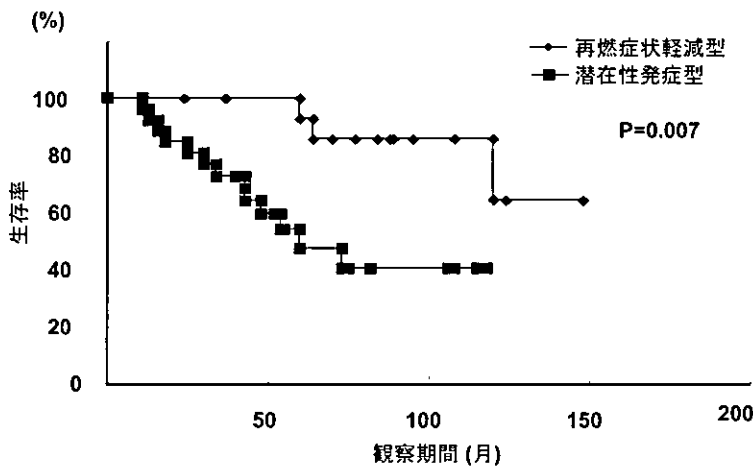


Figure1 Kaplan-Meier 法

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。死亡例では自己の鳥飼育は中止したものの、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 (Table 2)。

組織型別の長期予後については、BOOP または cellular NSIP パターンを示した 7 例は予後良好であったが、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 (Figure 2)。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。

考 案

慢性鳥飼病の治療の根幹は徹底した抗原回避とステロイド治療である。Zacharisen 等<sup>9)</sup> は 18 例の鳥飼病症例を追跡し、急性例は予後良好であるが慢性例は予後不良であると報告している。Perez-Padilla 等<sup>8)</sup> もメキシコで代表的なびまん性肺疾患である慢性鳥飼病症例の予後が不良であることを報告している。我々も多数の鳩を鳩小屋で飼育することで発症することの多い再燃症状軽減型に比べ、少数のインコを室内で飼育して少量の抗原を長期間吸入後発症する潜在性発症型では、IPF と誤診されており予後不良であることを報告してきた<sup>5)</sup>。また組織パターンによる検討では、fibrotic NSIP パターンと UIP パターンを呈する症例では BOOP または cellular NSIP パターンを呈する症例より予後が悪い (論文投稿中)。慢性鳥飼病の長期予後は、抗原のサイズ、濃度、曝露期間、年齢、遺伝的背景、組織像など様々な因子が関与するものと思われる。

また、鳩小屋清掃で着用した服についた抗原から発症した慢性鳥飼病の報告<sup>10)</sup> など、間接曝露によって発症した報告も

散見される。我々も羽毛布団の使用による羽毛ふとん肺の症例<sup>11)</sup>、公園での野鳥の多い環境による慢性鳥飼病症例<sup>12)</sup>、近隣の鳩小屋による慢性鳥飼病症例<sup>13)</sup> などの間接曝露による発症例を経験し報告してきた。また間接曝露により急性悪化を生じて diffuse alveolar damage (DAD) で不幸な転帰をとった症例も経験した<sup>14)</sup>。以前は自己の鳥飼育の中止を患者に徹底してきたが、最近では今回の結果もふまえて、自宅調査を施行して間接曝露を含めた徹底した抗原回避に努めている。その結果、潜在性発症型および fibrotic NSIP パターンや UIP パターンを呈した症例でもステロイド治療に良好に反応した症例が認められるようになってきた。実際に、旅館やホテル滞在時にも前もってフロントに依頼して羽毛布団を毛布などに代えてもらうなど徹底的な抗原回避によりステロイドを中止後も悪化を認めない症例や、自宅周囲の鳩小屋の存在

Table2 進行例の臨床像

年齢/性別	臨床病型	組織パターン	抗原回避	治療	転帰
55/女性	再燃症状軽減型	cellular NSIP	無	PSL	進行
60/男性	再燃症状軽減型	fibrotic NSIP	不十分	PSL	死亡
50/女性	再燃症状軽減型	fibrotic NSIP	不十分	PSL+CyA	死亡
46/男性	再燃症状軽減型	UIP	不十分	PSL	進行
70/女性	再燃症状軽減型		不十分	PSL	死亡
64/女性	潜在性発症型	fibrotic NSIP	有*	なし	進行
53/男性	潜在性発症型	fibrotic NSIP	有*	PSL+CPA	死亡
56/男性	潜在性発症型	fibrotic NSIP	有*	PSL+CyA	死亡
58/男性	潜在性発症型	fibrotic NSIP	有*	PSL+CyA	死亡
74/男性	潜在性発症型	fibrotic NSIP	有*	PSL+CyA	死亡
64/女性	潜在性発症型	fibrotic NSIP	有*	PSL+CyA	死亡
49/男性	潜在性発症型	UIP	不十分	PSL+CyA	死亡
80/男性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL	死亡
69/女性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL+CPA	死亡
65/女性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL+CyA	死亡
69/男性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL+CyA+CPA	死亡
67/男性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL+CyA	死亡
65/男性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL+CyA	死亡
57/男性	潜在性発症型	UIP	有*	PSL+CyA	死亡

\* 間接曝露は回避していなかった(家中の羽毛製品の使用の中止や庭の土の入れ替え、自宅周囲の鳩小屋からの抗原回避までできていなかった)。

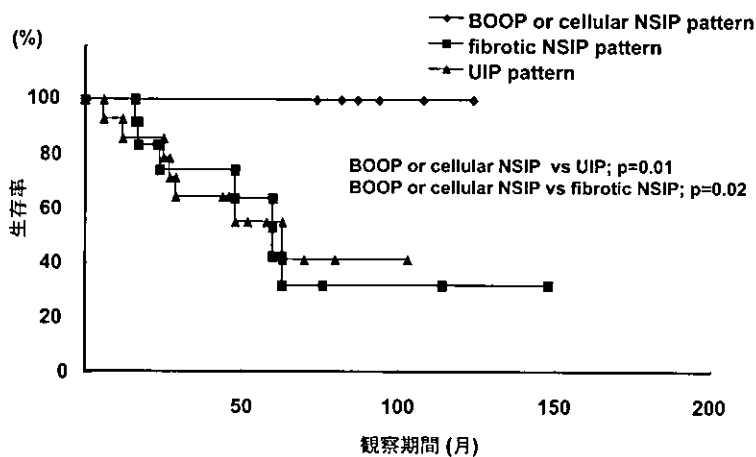


Figure2 Kaplan-Meier 法

する状況を調べて転居し、野鳥の棲息のため外出する時にはN-95を使用させて悪化をみない症例も存在し、患者教育が重要であると思われる。

潜在性発症型の12例はステロイド、CyAの治療にもかかわらず死亡したが、間接曝露は継続し、CyAも末期になったからの併用であった。CyAを比較的早期にステロイドに併用して病勢が安定したfibrotic NSIPパターンを呈した1例を経験したが、難治例においてはCyAの導入時期も検討されるべき課題であると思われる。

## 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。家中の羽毛製品の使用の中止や鳥の糞として抗原の残る庭の土の入れ替えなど、徹底した抗原回避が重要である。

## 参考文献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:646-664.
- 2) Travis WD, King TE Jr. (Co-Chairs) : American Thoracic Society / European Respiratory Society international consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304.
- 3) Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol 1984; 74:1-10.
- 4) Ando M, Konishi K, Yoneda R, *et al.* Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: report of a nationwide epidemiological study in Japan. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:1002-1009.
- 5) Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, *et al.* The clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 604-10.
- 6) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, *et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:315-320.
- 7) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, *et al.* Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. Chest 2000; 118:1382-1389.
- 8) Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, *et al.*

- Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53.
- 9) Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88:175-182.
- 10) Riley DJ, Saldana M. Pigeon breeder's lung: sub-acute course and the importance of indirect exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1973; 107:456-460.
- 11) Inase N, Ohtani Y, Endo J, *et al.* Feather duvet lung. *Med Sci Monit* 2003; 9 (5) : CS37-40.
- 12) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 十河容子, 他. 公園に群棲する鳩により発症した慢性鳥飼病の1例. *日胸* 2004; 63 (3) : 299-304.
- 13) 今野和典, 大谷義夫, 古家 正, 他. 隣家の鳩飼育により発症した鳥飼病の1例. *日胸* 2001;60:78-83.
- 14) Ohtani Y, Saiki S, Inase N, *et al.* Fatal outcome in chronic bird fancier's lung. *Am J Med* 2002; 112:588-590.

# ステロイドとシクロスポリンに治療抵抗性であった

下野 暢隆<sup>1</sup> 久保嶋康仁<sup>1</sup> 菊地 信也<sup>1</sup> 菊地 泉<sup>1</sup>  
佐藤 長人<sup>1</sup> 小林 国彦<sup>1</sup> 永田 真<sup>1</sup> 萩原 弘一<sup>1</sup>  
金沢 実<sup>1</sup> 清水 禎彦<sup>2</sup>

## はじめに

特発性間質性肺炎については厚生科学研究びまん性肺疾患調査研究班の第四次改訂として新しい分類が提案され<sup>1)</sup>、日本呼吸器学会から特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きとして発表された<sup>2)</sup>。それまでの診断基準においてわが国で特発性間質性肺炎 (IIP) とは慢性型と急性型を包括して指していたが、近年米国胸部疾患学会 (ATS) と欧州呼吸器学会 (ERS) との合同委員会が発表した分類との整合性を図るため、原因不明の間質性肺炎の総称 (IIPs) として使用されることになった。その中には特発性肺線維症 (IPF) をはじめ、非特異型間質性肺炎 (NSIP)、剥離型間質性肺炎 (DIP)、特発性器質化肺炎 (COP/BOOP)、呼吸細気管支炎-間質性肺疾患 (RB-ILD)、リンパ球性間質性肺炎 (LIP)、急性間質性肺炎 (AIP) が含まれている。

IIPs のなかでも特発性肺線維症 (IPF) に比べて非特異型間質性肺炎 (NSIP)、器質化肺炎 (OP) は一般的に治療反応性がよいとされる。しかし今回、ステロイドとシクロスポリンに治療抵抗性で不慮の転帰をとった NSIP と OP の 2 例を経験したため臨床経過を報告し若干の考察を行う。

## 症例 1

患者：64 歳，女性，主婦  
主 訴：咳嗽，全身倦怠感  
既往歴：なし，家族歴：なし  
生活歴：喫煙 なし 粉塵吸入歴：なし  
現病歴：生来健康。2003 年 4 月一過性に咳，痰を認めた。

1 埼玉医科大学呼吸器病センター 呼吸器内科  
2 同 病理科

7 月中旬より乾性咳嗽が出現し，続いて全身倦怠感を感じたため近医を受診し，胸部 X 線と CT で異常を指摘され，8 月 2 日入院した。

入院時身体所見：身長 153cm，体重 49kg，体温 36.6℃，パチ指なし。呼吸音：両側背部 fine crackles 聴取



図 1 入院時胸部 X 線写真と CT。

## 検査所見：

血算：WBC: 4, 800/ $\mu$ l, Neut 76.5%.

生化学的検査：AST 36 IU/l, ALT 23 IU/l, LDH 292 IU/l, 血清学的検査：CRP 1.98 mg/dl, KL-6 503 U/ml, ANA <40x, RF <10, C-ANCA <10, MPO-ANCA <10, 抗 Jo-1 Ab <7.0, 抗 Sm Ab <7.0, Lupus Ab 1.09 (N <1.3)

動脈血液ガス (室内気)：PaO<sub>2</sub> 71 Torr, PaCO<sub>2</sub> 36 Torr, pH 7.44

BALF：総細胞数  $16.0 \times 10^5$ /ml, AM79%, Lymph 20%, Neut 1%, Eos 1%, CD4/CD8 1.3

呼吸機能検査：VC1.44 L (62%), FEV<sub>1</sub> 1.14 L (63%), DLco 9.79 ml/min/Torr (64%)

血清学的検査：CRP 1.98 mg/dl, KL-6 503 U/ml, 動脈血ガス (room air)：PaO<sub>2</sub> 71 Torr と低酸素血症を認めた。

呼吸機能：では閉塞性，拘束性障害を認めた。

臨床経過：8/19 ビデオ胸腔鏡手術 (VATS) 肺生検施行後より呼吸困難が強くなり，第 3 病日，再挿管

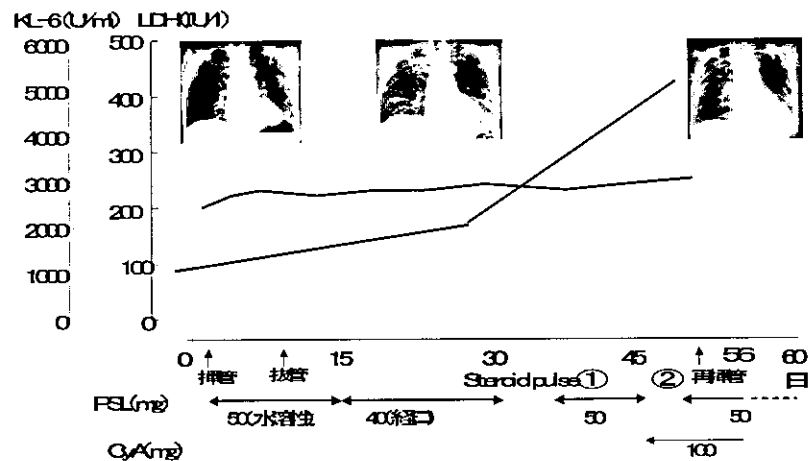


図2 臨床経過表



図3 第45病日、2回目のステロイドパルス療法前の胸部CT

した。第7病日、NSIPの診断を受けて水溶性プレドニンを50mg/日より投与を開始した。第9病日、抜管しその後、経口にてプレドニン40mg/日を投与したが、陰影の改善なく呼吸状態の悪化を認めた。第30病日、KL-6が890(単位入れてください)と上昇を認めたため、ステロイドパルスを施行し、その後、経口プレドニン50mg/日を投与した。第47病日、呼吸状態の悪化を認めたため、再度のステロイドパルスとともにシクロスポリンを開始した。第56病日、シクロスポリンによる腎不全にて死亡した。

病理所見(図4):右S<sup>6</sup>にはdiffuse, monotoneに広がる、構造不明化を伴うNSIPの所見を認めた。しかし、舌区から得られた標本では辺縁部で間質の浮腫性肥厚と、間質組み込みの幼弱肉芽があり比較的急性の変化を認めた。

### 症例2

患者: 48歳 女性 主婦

主訴: 労作時呼吸困難, 乾性咳嗽

既往歴: 44歳時子宮脱, 47歳時下肢静脈瘤

現病歴: 2001年より口渇感を自覚した。2003年6月より労作時呼吸困難を認めた。同年8月より微熱, 咽頭痛を認めた。9月10日に乾性咳嗽を自覚し, 9月22日近医を受診した。胸部X線写真上, 両側下肺に陰影を指摘され当科に紹介入院となった。

入院時身体所見: 体温37.1℃, 血圧139/94mmHg, 脈拍90/分, 呼吸12回/分, 両側下肢に浮腫あり, 聴診上両側下肺にfine cracklesを認めた。

血算: WBC 4,890/mm<sup>3</sup>, Neut 70.9%, Lymph 20.4%, Mono 5.7%, Eos 2.9%

生化学的検査: AST 27 IU/l, ALT 14 IU/l, LDH 257 IU/l

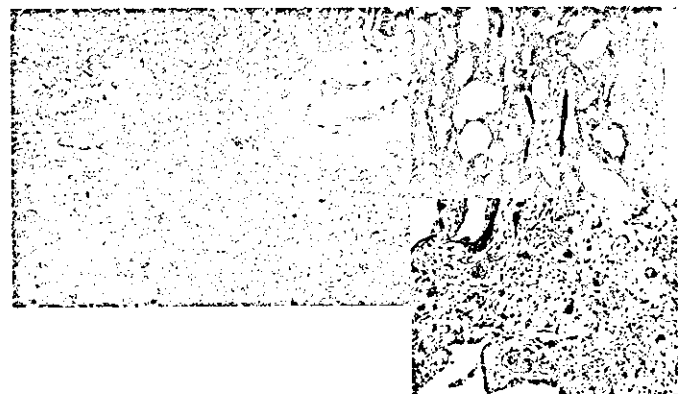


図4 VATS病理組織標本。

(左図)左S<sup>6</sup> diffuse, monotoneに広がる, 構造不明化を伴うNSIPの所見。(HE×20)。(右上図)舌区(HE×20)。(右下図)舌区(HE×200)。

血清学的検査: CRP 2.51 mg/dl, ESR 52 mm/hr, RF 41U/ml, ANA (-), KL-6 3520 U/ml, SP-D 256ng/ml, 抗 Ro/SSA 抗体 500 倍以上, 抗 La/SSB 抗体 13.3 倍  
 動脈血液ガス (室内気): PaO<sub>2</sub> 73 Torr, PaCO<sub>2</sub> 33 Torr, pH 7.44

BALF: 総細胞数 3.0 × 10<sup>5</sup>/ml, AM 63 %, Lymph 30.3%, Neut 4%, Eos 3%, CD4 / CD8 1.2, TBLB (rt S<sup>1</sup>, rt S<sup>8</sup>): 肺胞壁線維化 (+), Lymph 組織浸潤 (+), 肉芽腫形成 (-)  
 呼吸機能: VC 1.75L (68%), FEV<sub>1</sub> 1.33L (78%), DLco 10.94 ml/min/Torr (57%)

臨床診断: 自己抗体高値とサクソテスト, 唾液腺シンチグラフィが診断基準を満たしたことよりシェーグレン症候群と診断した. PaO<sub>2</sub>(room air) 73 Torr で, BALF: ではリンパ球の増加を認めた. TBLB (rS<sup>1</sup>, rS<sup>8</sup>) では肺胞壁線維化とリンパ球の組織浸潤を認めた. 呼吸機能検査では拘束性換気障害を認めた. 以上より肺合併症として間質性肺炎を疑った.

画像所見: 入院時画像を図5に示した. なお, 経過中のCTを図7に示した.

臨床経過: VATS にて器質化肺炎と診断され, 経口プレドニン 60mg による治療を開始した. 4週間継続後, 減量し外来経過観察とした. 経過は順調であったが, 7.5mg に減量したとき, 微熱・乾性咳・呼吸困難が出現した. そのため OP 再燃の診断にて, 再度入院となった.

2回目入院初日よりステロイドパルスを行い, その後経口ステロイドによる治療を再開した.

しかし, 改善傾向が認められなかったため, シクロスポリンを併用した. 症状は徐々に改善傾向を示したが, プレドニンの減量中, 20mg にして1週目に再び急性増悪し, 再度ステロイドパルスを施行したが改善を認めなかった.

病理所見 (図8): 肺胞に認められる斑状の基質化肺炎 (OP) 像を認めた. OP 病変部位の一部に, 隔壁の線維性肥厚を認める fibroblastic foci 様の部位があり, UIP を疑う所見であった.

### 考 察

VATS 肺生検において複数の肺葉からの生検標本がある場合, 各々異なったパターンを示すことがある. UIP パターンが1個の肺葉にあり, NSIP パターンが他の肺葉にある場合, 臨床的なふるまいは IPF と同様であるとの報告がある<sup>2)</sup>. NSIP と診断された症例1では, NSIP として同時相の病変が主であったが, 他肺葉の一部に急性変化を認める



図5 初回入院時, 胸部X線写真とCT. 両側下肺の間質性陰影と肺の容量減少を認める.

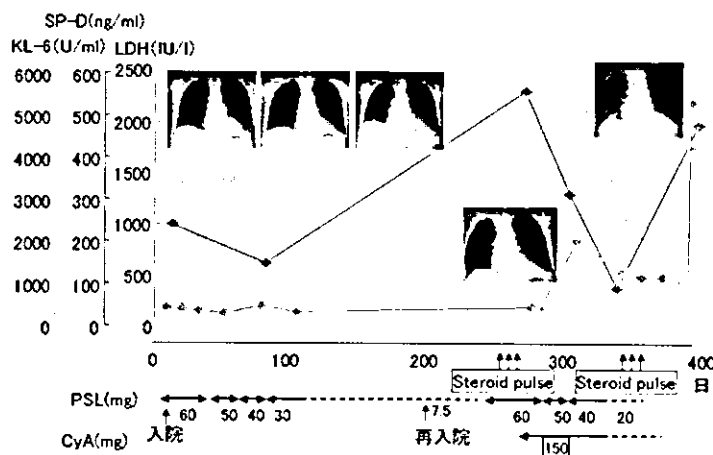


図6 臨床経過

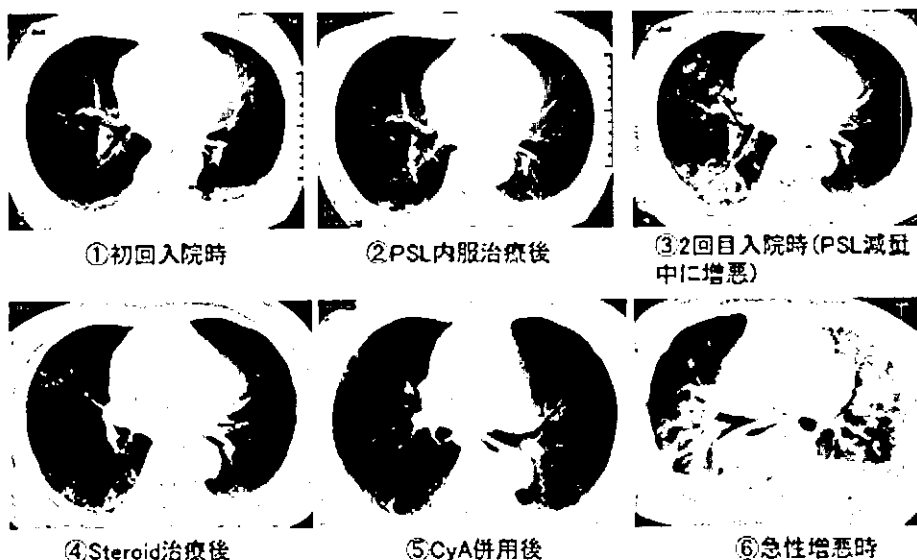


図7 胸部CT，臨床経過と対比してCTを示す。

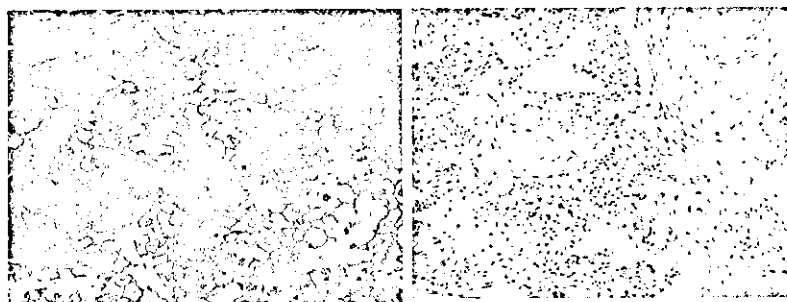


図8 図4：VATS 病理組織標本。  
 (左図) 左S<sup>6</sup>全体のOP所見。(HE×20)，(右図) 左S<sup>6</sup>の一部に見られる隔壁の線維性肥厚とFibroblastic foci様の所見。(HE×200)

箇所が存在しており，進行性の経過を取ったことと関連していたものと推測された。OPと診断された症例2では，同一肺葉内にUIPパターンを示唆する所見が認められた。そのため組織学的にUIPパターンが混在していた可能性が考えられ，臨床経過としてはUIPとしての経過を取ったことが考えられた。

### 結 語

VATSの病理組織診断から治療反応が良好と思われたNSIP例，OP例において，ステロイドとシクロスポリンに抵抗性の症例を経験した。VATS肺生検所見では，優位な所見に加えてNSIP例では急性炎症が，またOP例では慢性線維化を示唆する所見が見られ，DADやUIPとの混合が疑われた。間質性肺炎を代表的な組織所見から1つの病型に当てはめることに限界があることが示唆された。今

後ステロイドとシクロスポリンに治療抵抗性である症例の集積と解析が期待される。

### 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編．特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き．南江堂 東京 2004
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会．特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン．日呼吸会誌 2005；43:179-207
- 3) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, *et al* : Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1722-27



# 間質性肺炎治療中に発症したニューモシスティス肺炎の検討

石井 芳樹 降旗 友恵 福田 健

特発性間質性肺炎や膠原病に伴う間質性肺炎に対する治療として、プレドニゾン換算で 0.6mg/kg 以上、3 週間以上のステロイド使用歴、または、免疫抑制剤併用歴のある 98 例のうち、喀痰や BALF のグロコット染色、カリニ PCR 法にて陽性であった症例 12 例を対象として臨床的検討を行った。12 例中 10 例で気管支鏡検査が施行されており、BALF で PCR を確認、早期診断が可能であった。また、PCP の補助診断として、LDH、KL-6、SP-D、 $\beta$ -D glucan の測定が有用であった。経時的変化では、臨床的改善と共に、SP-D 及び  $\beta$ -D glucan 値は低下傾向を示したが、KL-6 値はさらに増加する症例が 10 例中 5 例に認められた。SP-D、 $\beta$ -D glucan 値は PCP の病勢の把握に重要であると考えられた。ST 合剤による予防投与を行うことによって、PCP 発症例は認められておらず、効果は十分に期待できると考えられた。

## **Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with interstitial pneumonia undergoing immunosuppressive therapy**

Yoshiki Ishii, Tomoe Furihata, Takeshi Fukuda

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

We reviewed 98 patients with idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases who received glucocorticoid therapy and/or immunosuppressive therapy for 3 months or more. Twelve of 98 patients were diagnosed as having *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) because Grocott stain or PCR of sputum or BALF was positive. Bronchoscopy was performed in 10 of 12 patients. Measurement of serum LDH, KL-6, SP-D and  $\beta$ -D glucan was helpful for diagnosis of PCP. Especially,  $\beta$ -D glucan and SP-D were important tools for grasping disease activity of PCP. Prophylactic use of Sulphomethoxazole and Trimethoprim to PCP was very effective for the patients who are treated with prednisolone and/or immunosuppressants.

はじめに

間質性肺炎に対する治療薬として、ステロイドや免疫抑制剤が使用される。投与薬剤の種類やその量、投与期間など各施設により異なることも多いが、その治療経過及び予後を左右する因子として、感染症、特にニューモシステイスやサイトメガロウイルスなどによる日和見感染があげられる。今回、間質性肺炎と診断され、ステロイドや免疫抑制剤による治療中に、ニューモシステイス肺炎 (PCP) を発症した症例の背景及び臨床経過の検討を行った。

対象と方法

1998年4月から2004年10月の間に、特発性間質性肺炎や膠原病に伴う肺病変及びMPO-ANCA関連血管炎(MPA)に対する治療として、プレドニゾン換算で0.6mg/kg以上、3週間以上のステロイド使用歴、または、免疫抑制剤併用歴のある98例(特発性間質性肺炎46例、膠原病に伴う肺病変例50例、MPA2例)のうち、喀痰やBALFのグロコット染色、カリニPCR法にて陽性であった症例12例を対象とした。それぞれの基礎疾患、検査及び画像所見、ステロイド投与量、免疫抑制剤投与の有無、予後について検討を行った。

結 果

PCPの発症頻度は全98例中12例(12.5%)であり、IIPsでは、46例中6例(12.5%)、膠原病関連52例中6例(11.5%)であった。12例の患者背景を表1に示す。ステロイドの初期投与量としては、ステロイドパルスが行われたのは12例中3例あり、9例はプレドニゾン換算で30mg/日から60mg/日の間で投与が開始されていた。PCP発症時のステロイド量は20mg/日から60mg/日と幅広く、投与総量及び投与期間も各々の患者での差が大きかったが全例20mg/日以上(平均32±4.1mg/日)使用時に発症していた。PCP発症時ステロイド

総投与量は平均15379mgであり、投与期間は平均345±178日、最短21日、最長2005日であった。12例中4例でシクロフォスファミドあるいはシクロスポリンAの免疫抑制剤が使用され、3例は膠原病症例であった。

基礎疾患とし特発性間質性肺炎(IIPs)が6例、膠原病6例あり、全体像と、全体を特発性群及び膠原病群の2群に分け検討した(表2)。平均年齢はIIPs群で高い傾向があり、A-aDO<sub>2</sub>はIIPs群で有意に開大していた。血清LDH、CRPは全例で上昇しており、末梢血リンパ球は膠原病群でより低値を示していた。IgGは全例で低下していたが2群間での有意差は認められなかった。

ステロイドの使用に関しては、膠原病群において、PCP発症までのステロイド投与口数は長く、総投与量も多い傾向が認められた。

図1にPCP治療によるKL-6値及びSP-D値、β-Dグルカン値の推移を示す。KL-6は平均1967±493.1U/ml、SP-Dは210±53.0ng/mlと高値を示しており、KL-6に関しては、PCP発症前から疾患の経過が追えた4例において、PCP発症時、さらに高値を示した。PCP治療に伴う血清マーカーの変化としては、ST合剤投与後速やかに低下したSP-D値と比較し、KL-6値は10例中5例でさらに上昇していた。β-Dグルカン値は12例中10例が高値を示しており、その平均は67.9±23.2pg/mlであった。PCP治療後は、SP-Dと同様、臨床症状の改善と共

表1 患者背景(1)

症例	性別	年齢	基礎疾患	ステロイド投与量 初期/PCP発症時/総量	ステロイド 投与期間	免疫抑制剤
1.	M	72	IPF	SP/35mg/ 18550 mg	208日	なし
2.	M	72	IPF	55/20mg/ 10740 mg	120日	CPA
3.	M	79	IPF	50/35mg/ 5600 mg	72日	なし
4.	M	75	IPF	30/20mg/ 1475 mg	64日	なし
5.	M	76	IPF	60/40mg/ 1050 mg	28日	なし
6.	M	79	COP	40/60mg/ 2280 mg	21日	なし
7.	F	28	SLE	60/40mg/ 62084 mg	1229日	CPA, CsA
8.	F	68	MPA	SP/30mg/ 5623 mg	128日	CPA
9.	F	56	DM	SP/55mg/ 8815 mg	42日	CsA
10.	M	45	PM	60/30mg/ 59537 mg	2005日	なし
11.	M	56	DM	45/20mg/ 1670 mg	54日	なし
12.	M	73	MPA	60/25mg/ 7130 mg	168日	なし

SP:ステロイドパルス療法

に比較的速やかに低下していた。

気管支鏡検査は、12例中10例で施行された。BALFの結果を表3に示す。BALF細胞分画では、好中球及びリンパ球が増加する傾向が認められたが、IIPs群と膠原病群2群間での有意差はなかった。

表4に各患者の治療を含めた臨床像を示す。発症形式は他医からの転院を含めた院内発症6例と院

外発症6例であった。BALが施行された10例では、全例カリニPCRが陽性であったが、グロコット染色での陽性率は10例中2例(20%)と低かった。サイトメガロウイルスの混合感染が疑われたのは12例中2例のみであった。12例中3例が死亡の転帰をとったが、病理解剖で確認された例も含め、臨床経過から、いずれも感染を契機とした間質性肺炎の悪化による呼吸不全で死亡したと考えられた。

図2に代表的症例(症例:IPF)の診断時、ステロイド治療後、PCP発症時それぞれの胸部CTを示す。プレドニゾン30mgより開始、20mgまで減量し、64日間投与で発症した。画像上の治療効果は乏しい印象があるが、PCP発症時はさらにスリガラス状陰影の増加を認めている。

考 察

PCPは宿主免疫機能の低下(主に細胞性免疫)により発症することが知られているが、AIDS患者だけではなくステロイドや免疫抑制剤が頻用される移植後や間質性肺炎等の患者でも問題となっている。PCP発症の原因として、肺内での長期潜伏感染による説や、日常的に再感染が起こっているとする説などがあるが、今回の検討ではステロイド使用により末梢血リンパ球やIgG減少を示す例が多く認められ、宿主側の免疫状態が発症に大きく関与している可能性があると考えられた。発症の危険因子としてのステロイド投与量及び期間に関しては、Stevenら<sup>2)</sup>はPSL16mg/日、8週以上、Kentら<sup>3)</sup>はPSL20mg/日、4週以上としている。当科症例の検討では発症時PSL投与量は32±4mg/日であり、全例20mg/日以上であったが、投与期間に関しては最短3週という症例も認められた。20mg以下の少量でも発症する例も報告されており、宿主側の免疫状態も考慮に入れ、十分に注意する必要がある。

表2 患者背景(2)

	Total	IIPs	CVD
n(male/female)	n=12(9/3)	n=6(6/0)	n=6(3/3)
Age	64.7 ± 15.7	75.5 ± 3.1	54.3 ± 16.2
WBC	10341 ± 862	10466 ± 1249	10216 ± 1305
Lymph	932.5 ± 181.1	1127 ± 308.1	737.3 ± 184.6
Neu	8939.9 ± 726.2	8813.5 ± 993.7	9066.3 ± 115.9
CRP	5.6 ± 1.6	4.8 ± 1.4	6.4 ± 3.0
LDH	665.8 ± 88.3	655.6 ± 174.2	676 ± 62.8
IgG	1073.8 ± 89.4	1066.8 ± 77.4	1080.3 ± 170.9
A-aDO2	79.5 ± 15.9	112.5 ± 29.4*	46.4 ± 9.0
投与日数	345 ± 178	85 ± 28	604 ± 336
総投与量(mg)	15379 ± 6290	6615 ± 2108	24143 ± 11639

表3 BALF結果

BALF分画	IIPs (n=5)	CVD (n=5)
Mφ	46.4 ± 9.2	42.9 ± 10.6
Neu	18.9 ± 2.2	30.9 ± 17.3
Lym	32.7 ± 8.6	25.3 ± 7.2
Eo	0.72 ± 0.3	0.04 ± 0.2
CD4/CD8	0.87 ± 0.22	1.07 ± 0.67

表4 経過

Case	治療	GMS/PCR	CMV	発症形式	転帰
1.	ST合剤12g po	-/+	-	院内	死亡
2.	ST合剤 4g po	-/+	-	院外	軽快
3.	ST合剤12g po	-/+	-	院外	軽快
4.	ST合剤12g po	+/+*	-	院外	死亡
5.	ST合剤 9g po	-/+	-	院外	軽快
6.	ST合剤 9g po	-/+	+	院内	軽快
7.	ST合剤12g po	-/+*	-	院内	軽快
8.	ST合剤 9g po	-/+	-	院内	軽快
9.	ST合剤12g div	-/+	-	院内	死亡
10.	ST合剤12g po	+/+	-	院内	軽快
11.	ST合剤12g po	+/+	+	院外	軽快
12.	ST合剤 4g po	-/+	-	院外	軽快

\*:喀痰

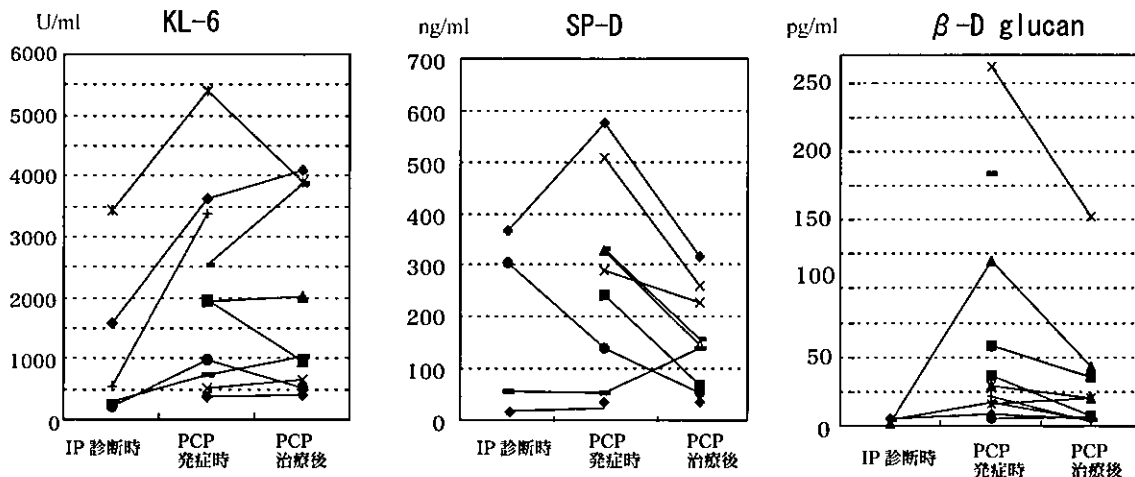


図1 PCP 治療による血清マーカーの変化

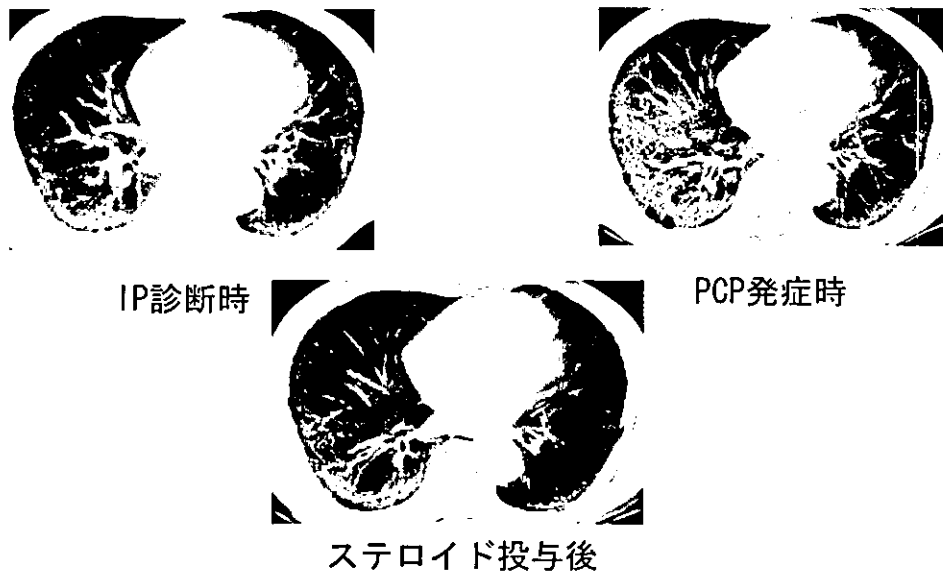


図2 画像所見 Case3. IPF

PCP は急速に悪化することも多く、早期診断、早期治療が重要と考えられる。しかし、肺胞腔への炎症細胞の浸潤が少なく、液性成分に乏しいため、乾性咳嗽が主体であり、喀痰検査も困難なことが多い。また、臨床検査として、培養が不可能であるためしばしば確定診断に苦慮する。今回の症例では、診断目的に 12 例中 10 例で気管支鏡検査が施行されており、BALF で PCR 陽性を確認、早期診断が可能であった。喀痰検査が困難である場合、PCP の診断には BAL が有効であると考えられた。また、PCP の補助診断として、病原体の臨床的特徴から、LDH、KL-6、SP-D、β-D glucan が有用であると考えられた。

今回のニューモシスティス肺炎症例では ST 合剤の予防投与は発症時、全例でなされておらず、1 例は他医においてステロイド減量に伴い、ST 合剤の投薬が中止されていた。予防投与を確実に行うようになってから PCP の発症は認めていない。

死亡例は 12 例中 3 例あり、死亡原因としては感染を契機とした IP の急性悪化による呼吸不全であった。肺に基礎疾患がある場合、二次的な変化を来すこともあるため ST 合剤による予防が重要であると考えられた。

## 結 語

間質性肺炎の治療において、ステロイドや免疫抑制剤の投与は不可欠であり、副作用の一つである免疫機能の低下が問題となる。疾患の予後を左右する感染症の予防は重要であり、特にニューモシステイス肺炎は、画像上 IP の急性悪化との鑑別が困難なことが多く、診断に苦慮することも少なくない。ST 合剤による予防投与開始後、PCP 発症例は認められておらず、効果は十分に期待できると考えられた。肺に基礎疾患がある場合、感染を契機とした DAD 化を来す可能性もあり、ステロイド投与量や宿主の免疫状態によるが、積極的に予防投与を行うべきである。

## 参考文献

- 1) 安岡彰：ニューモシステイス肺炎の診断と治療。内科 94 (5) : 883-887, 2004
- 2) Stevevn H. et al: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: Associated Illnesses and Prior Corticosteroid Therapy. Mayo Clin Proc, 71: 5-13, 1996.
- 3) Kent A. S. et al: Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome, Arch Intern Med. 155: 1125-1128, 1995.

# 特発性肺線維症に対するプレドニンとサイクロスポリン A の併用効果に関する研究

大河内眞也 海老名雅仁 木村雄一郎 田澤 立之  
榊原 智博 小西 一央 貫和 敏博

特発性間質性肺炎のなかでも難治で知られる特発性肺線維症に対する治療法として、ステロイドに加える免疫抑制剤の選択に関しては、まだ一般的な評価が得られていない。画期的治療班で試みるサイクロスポリン A (Cyclosporin A, CsA) の治療効果判定の前に、これまで(2002年1月から2004年12月までの3年間)われわれの施設でステロイドのみ投与した患者群(P群, 10例, 61±7歳, 平均±SD)と、ステロイドとCsAの両者を投与した群(CP群, 9例, 63±10歳)の臨床データをレトロスペクティブに比較検討を行なった。CsAの投与は東北大学の学内倫理委員会を得て行なった。プレドニンの投与量はCP群が17±11mg, P群が32±20mg (p=0.056)と少ない傾向を示した。投与開始後観察期間中の死亡はCP群が9例中2例でそれぞれ11週, 24週であるのに対し, P群は10例中7例(4週から41週, 26±15週)とP群で死亡率は高かった。経過中2群間で間質性肺炎の血清マーカーKL-6, Sp-D, LDHの有意な差を認めなかったが, CP群の中には肺機能(VC, FVC, DLco)動脈血中酸素濃度が改善した症例を認めた。投与薬剤による副作用はCP群が9例中3例でいずれも軽度であったが, P群では10例中7例と多く, しかも真菌感染3例や骨粗しょう症による圧迫骨折2例など重症な合併症を認めた。これらの結果は, プレドニンにCsAを加えることにより, プレドニン単独療法より少ないプレドニンによって間質性肺炎に対する効果が得られ, またプレドニンによる重症な副作用を軽減する可能性を示している。

## Effects of additional Cyclosporin A to steroid therapy on idiopathic pulmonary fibrosis

Shinya Ohkouchi, Masahito Ebina, Yuichiro Kimura, Ryu Tazawa  
Tomohiro Sakakibara, Kazuhisa Konishi, Toshihiro Nukiwa

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

There has been no estimation on the effects of additional treatment of Cyclosporin A (CsA) to steroid therapy against idiopathic pulmonary fibrosis, one of the most difficult disease to treat with. Before the on-going prospective study on the effects of CsA in addition to steroid therapy, we compared retrospectively the clinical data of the patients with IPF who received corticosteroid only (Group P, 10 patients, aged 61 ± 7 y.o., mean ± SD) and who received both corticosteroid and CsA (Group CP, 9 patients, 63 ± 10 y.o.) during recent 3 years (from January 2002 to December 2004) in Tohoku University. The treatment of IPF with CsA had been approved by Tohoku University Ethics Committee, and CsA was administered to the patients with agreement. Although no statistical difference was revealed in the level of serum markers (KL-6, Sp-D, LDH) between two groups during treatment, the death rate was lower in Group CP (22%) than Group P (70%, p<0.05). The adverse effects by treatment were more frequent (70%) and severer in Group P (33%) than in Group CP, which might be supposed by the increased dose of corticosteroid in Group P (32 ± 20mg vs. 17 ± 11mg, p=0.056). These results indicated that additional CsA to steroid therapy is effective as well on IPF with less dose of corticosteroid than steroid therapy only.

## はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) はステロイドに治療抵抗性であることが明らかになっており, 国際合意声明では比較的少量のステロイドと免疫抑制薬との併用が推奨されている<sup>1,2)</sup>. 免疫抑制薬としてシクロホスファミド, アザチオプリン, シクロスポリン A (Cyclosporin A; CsA) などが検討されている<sup>2)</sup>. CsA は骨髄抑制が軽度であり, 我が国で頻用されつつある<sup>3)</sup>. 昨年の本会議で我々は, IPF, 非特異性間質性肺炎 (fibrosing non-specific interstitial pneumonia; fNSIP), 特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia; COP), 膠原病合併肺炎 (collagen vascular disease associated interstitial pneumonia; CVD-IP) に対する CsA の使用経験について報告した<sup>4)</sup>. その中で IPF, fNSIP, COP, CVD-IP いずれの群においても CsA の使用が有用と考えられる症例が存在することを示すとともに, CsA は単独投与よりステロイド併用で有用性が高まる可能性を示唆した. 今回, 我々はプレドニン, シクロスポリン A (PSL/CyA) 併用治療群 (CP 群) とプレドニン (PSL) 単独治療群 (P 群) の臨床像についてレトロスペクティブに比較検討することを通して, CsA 併用効果について考察したので報告する.

## 対象と方法

2002 年 1 月から 2004 年 12 月までに当科で治療を受けた CP 群 9 例と P 群 10 例を対象とした. CP 群には PSL 無効のため中途より PSA に CsA を併用開始した症例も含まれた. CsA は全例トラフ値 100-150ng/ml を維持するように投与された. PSL を 20mg 以上服用する症例には ST 合剤 (バクタ® 100mg/day) を併用した. 両群の差を見るために HRCT 画像の変化, PaO<sub>2</sub> (arterial oxygen tension), VC (vital capacity), FVC (force vital capacity), DL<sub>co</sub> (carbon monoxide diffusing capacity) などの呼吸機能検査値の変化, KL-6, SP-D, LDH, CRP などの血清マーカーの推移, 診断確定時からの生存期間,

PSL 使用量に加え, これらの治療薬による副作用とその程度, 感染発症の有無, および急性増悪を発症した患者においては治療開始から急性増悪発症までの期間を検討した. 予後は診断確定よりの予後のカプランマイヤー法で検討した. 各指標は CP 群では CsA 開始時よりの月数, P 群ではプレドニン開始時よりの月数で評価した.

## 結 果

CP 群 9 例, P 群 10 例の間の発症年齢, PSL 量 (治療開始時), 予後の有意差を認めなかった (表 1). また治療開始より急性増悪発症頻度, 期間に差を認めなかった (表 1). PSL の副作用として特徴的である日和見感染, 腰椎圧迫骨折などは CP 群では皆無であった (表 1). 次に CP 群, P 群の治療開始時からの血清マーカー KL6, SpD, LDH の平均値を比較した (図 1). CP 群において 3 ヶ月以降 KL6 が高値である傾向が認められたが (図 1A), 全経過にわたる KL6, SpD, LDH の 2 群間の有意差は認められなかった (図 1A-C). 個々の症例別に見ると死亡前に KL6, SpD, LDH が高値となる例も見られたが, 死亡前に必ず上がるというわけではなかった (図 1D-I). 死亡例, 生存例における各マーカーの平均値間についても CP 群, P 群の間に有意差を認めなかった (Data not shown). さらに CP 群, P 群の治療開始時からの各症例の PaO<sub>2</sub> の推移を比較したところ, CP 群では横這い (症例 CP6) ないし僅かな改善 (症例 CP1) を示した例が見られたが P 群では全例悪化した (図 2). 2 群の間に有意差は認めなかったが, P 群のほうが概して PaO<sub>2</sub> の落ち込みが激しかった (図 2). 症例 CP1 の PaO<sub>2</sub> 以外の VC, FVC, DL<sub>co</sub> を検討したがいずれも改善を見た (図 3). なお P 群の患者で経過中に VC, FVC, DL<sub>co</sub> が改善した症例は存在しなかった (Data not shown). CP 群, P 群間の予後, 治療開始から急性増悪までの期間を Kaplan-Meier 法で検討したところいずれも CP 群, P 群の間で有意差を認めなかった (図 4A, B). 平均 PSL 使用量は治療開始後 3, 6 ヶ月の時点以外で有意差を認めなかったが, CP 群では全体的に PSL 使用量が少ない傾向が認められた (図 4C). 次に治療開始時からの炎症反応, 糖尿病, 腎障害, 肝障害の経時的変化を見るために CP 群, P 群にお

けるCRP, SAA, HbA1C, CRE, GOT, GPT,  $\gamma$ GTP  
 全例の平均値をプロットした(図5). すべての検査  
 値において両群間に有意差を認めなかったが, CRP,

SAA に関してはCP群でばらつきが少なかった(図  
 5A, B).

表1 症例の内訳

CP群									
No.	発症年齢	性別	診断	PSL量(mg)	予後(月)	死因	投薬よりAEまでの期間(月)	副作用	
1	54	男	clinical	25	34(生)				
2	57	男	clinical	10	25(生)				耐糖能悪化
3	64	女	clinical	20	48(生)				
4	54	男	VATS	10	11(死)	AE	4		
5	69	男	clinical	40	24(死)	CRF			肝機能障害 腎機能障害
6	63	男	clinical	0	22(生)				
7	69	女	clinical	5	19(生)				
8	71	女	clinical	10	36(生)				
9	53	男	clinical	20	12(生)		10		
平均61.6±7.2				16.7±10.9	25.7±12.0		発生率22.2%	平均7ヶ月	
P群									
No.	発症年齢	性別	診断	PSL量(mg)	予後(月)	死因	投薬よりAEまでの期間(月)	副作用	
1	53	男	VATS	60	41(死)	感染	8		空洞形成(真菌疑)
2	61	男	clinical	20	41(死)	AE	5		帯状疱疹
3	61	女	clinical	20	24(死)	RF			精神症状
4	63	男	clinical	20	40(死)	RF			腰椎圧迫骨折
5	48	女	autopsy	10	4(死)	気胸			
6	79	男	clinical	60	18(死)	感染			アスペルギルス感染
7	68	男	clinical	60	13(生)				
8	53	男	clinical	20	6(生)				
9	68	男	clinical	30	12(死)	感染	2		$\beta$ Dグルカン上昇
10	78	男	clinical	20	58(生)				腰椎圧迫骨折
平均63.2±10.2				32.0±19.9	25.7±18.2		発生率30.0%	平均5ヶ月	
P=0.696				P=0.056	P=0.996				

AE・・・急性増悪 RF・・・呼吸不全 CRF・・・心不全

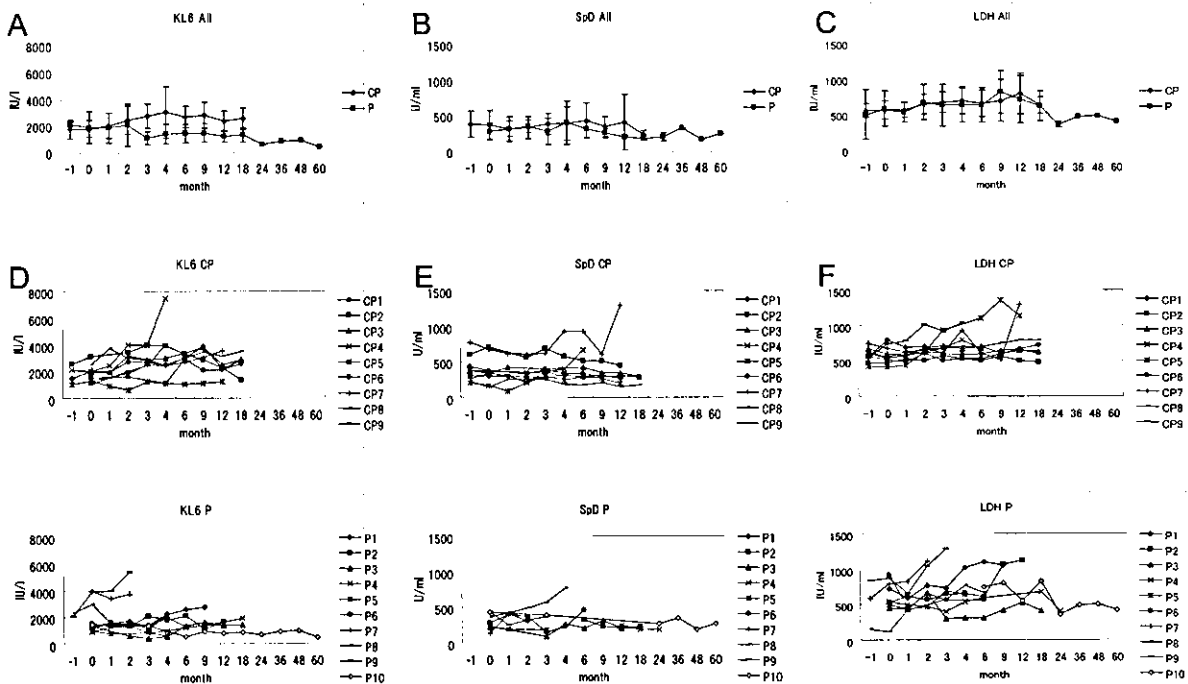


図1 治療に伴う血清マーカーの推移

CP群, P群の治療開始時からの血清マーカー平均値の推移をKL6 (A), SpD (B), LDH (C) において比較した. CP群において3ヶ月以降KL6 (A) が高値である傾向が認められたが, 有意差は認められなかった. 同様にSpD (B), LDH (C) においてもCP群, P群の間に有意差を認めなかった. 個々の症例別にCP群KL6 (D), SpD (E), LDH (F), P群KL6 (G), SpD (H), LDH (I) の推移を示した. 死亡例は↓で示した. 死亡前にKL6, SpD, LDHが高値となる例も見られたが, 死亡前に必ず上がるというわけではなく, 死亡例, 生存例における各マーカーの平均値間にも差を認めなかった (Data not shown).



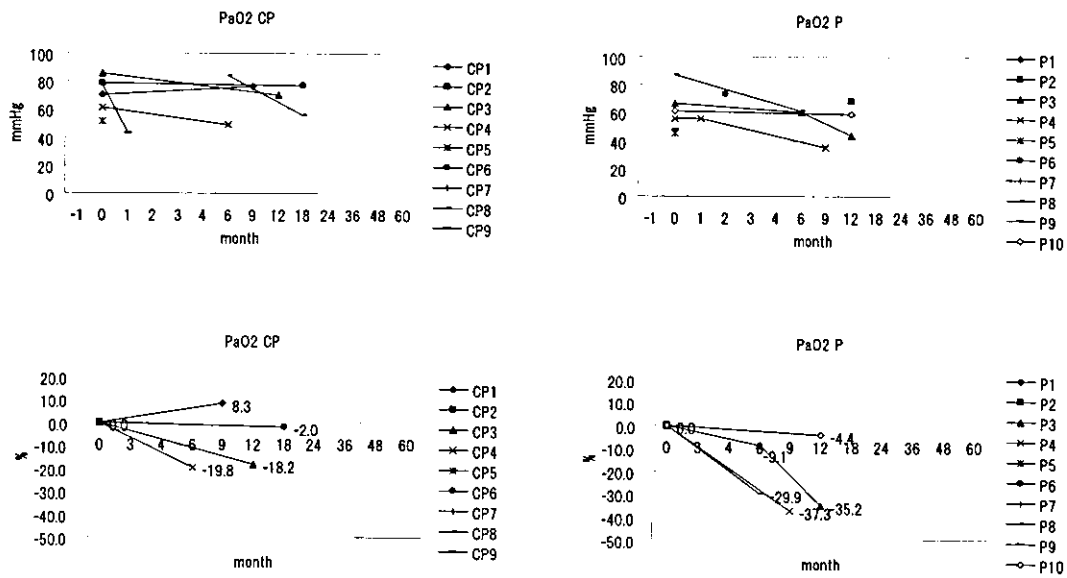


図2 治療に伴う PaO<sub>2</sub> の推移

CP群、P群の治療開始時からの各症例のPaO<sub>2</sub>の推移を比較した。上(A, B)は実測値、下(C, D)は治療開始時の実測値を100とした増減率を示した。左(A, C)がCP群、右(B, D)がP群である。CP群では横這い(CP6)ないし僅かな改善(CP1)を示した例が見られたがP群では全例悪化した。有意差は認めなかったが、P群のほうが落ち込みが激しい。

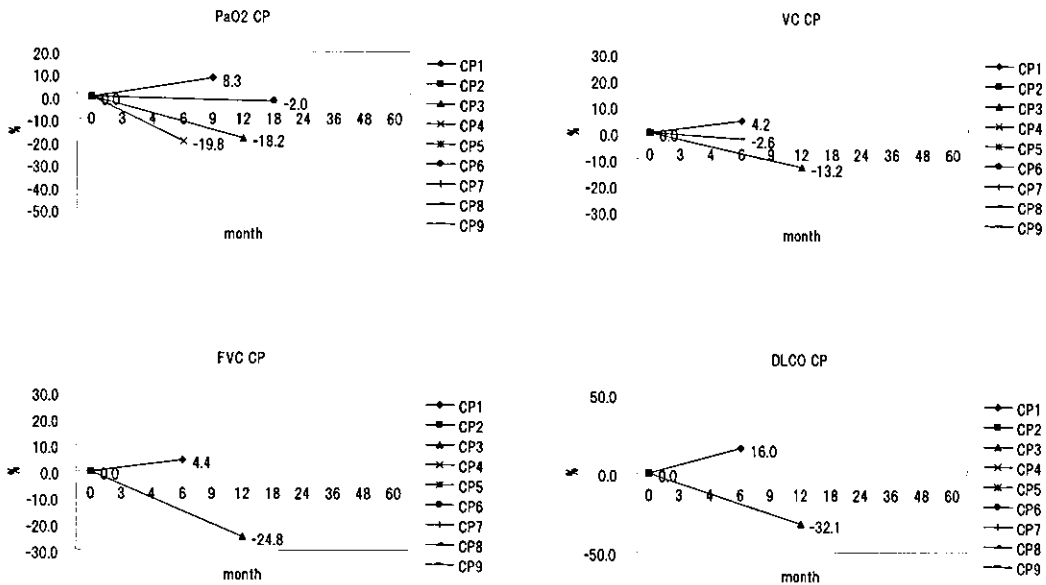


図3 CP群における治療に伴う呼吸機能の推移

CP1はPaO<sub>2</sub>のみならずVC、FVC、DLCOも改善した。P群の患者で呼吸機能が改善したものはなかった(Data not shown)。

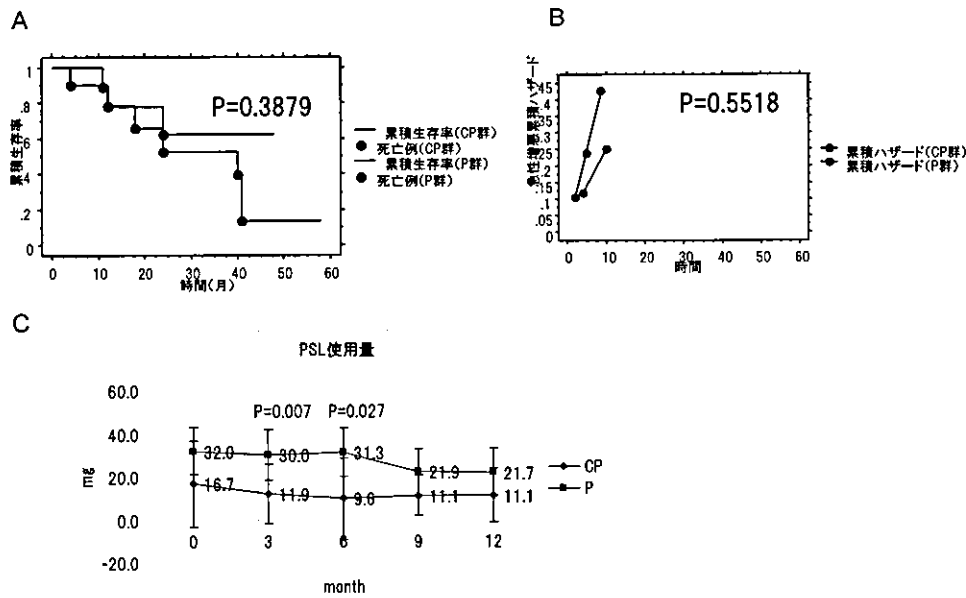


図4 治療に伴う予後，急性増悪までの期間，PSL使用量  
 CP群，P群間の予後，治療開始から急性増悪までの期間をカプランマイヤー法で検討した。予後(A)，治療開始から急性増悪までの期間(B)とも両群に差を認めなかった。CP群，P群の平均PSL使用量は治療開始後3，6ヶ月の時点以外に有意差を認めなかったが，CP群はPSL使用量が少ない傾向にあった(C)。

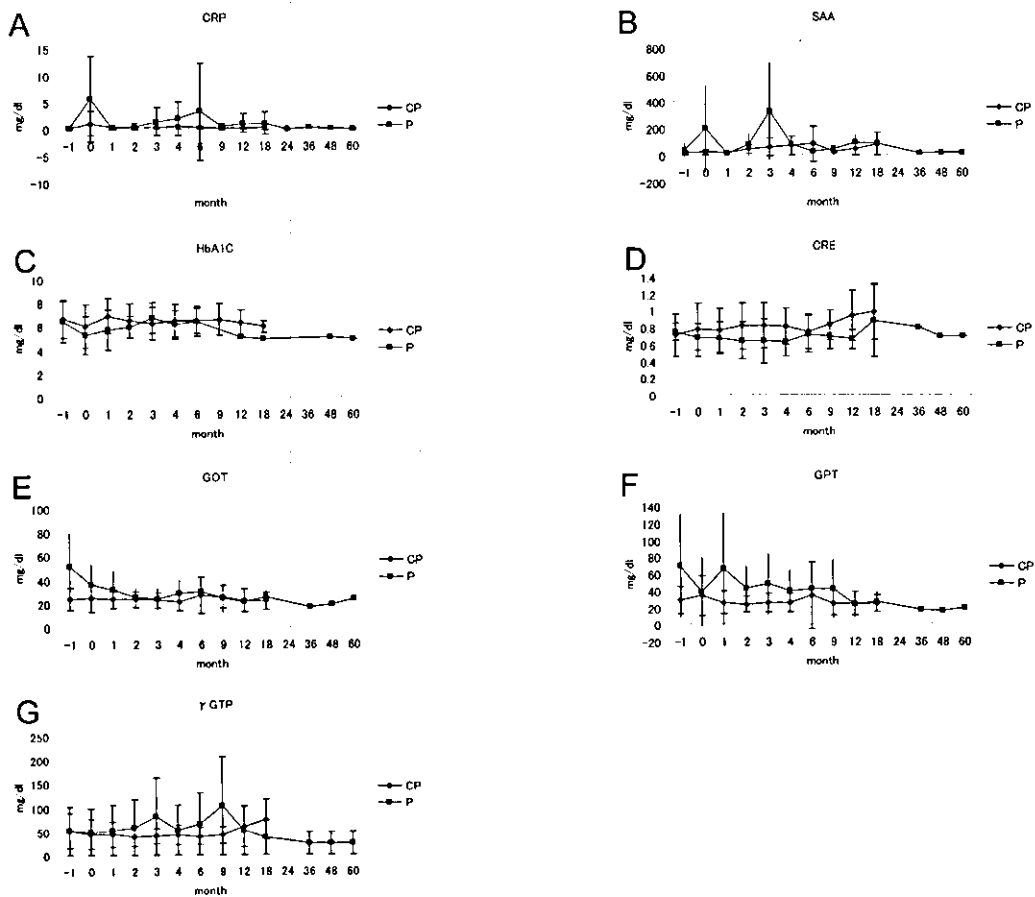


図5 治療に伴う各検査値の推移  
 治療開始時からの炎症反応，糖尿病，腎障害，肝障害の経時的変化を見るためにCP群，P群におけるCRP(A)，SAA(B)，HbA1C(C)，CRE(D)，GOT(E)，GPT(F)，γ-GTP(G)の平均値をプロットした。すべての検査値において両群間に有意差を認めなかった。CRP(A)，SAA(B)に関してはCP群のほうがばらつきが少なかった。

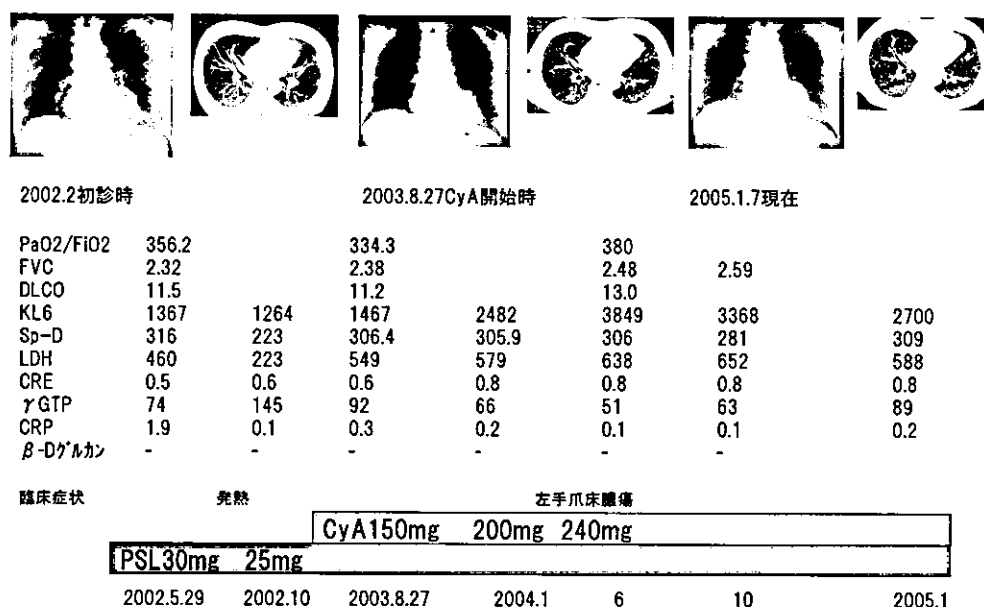


図6 治療に伴い呼吸機能が改善したCP群の1症例(CP1)

図1-3でCP1として提示された54歳男性の症例である。CsA開始後、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、FVC、DLcoは僅かに改善した。CsA開始後、KL6、SpDは増加した(原因は不明)、肝機能障害、腎機能障害、耐糖能の悪化、日和見感染などの重篤な合併症を経過中認めなかった。画像上、単純写真で肺容積の減少が認められたが、HRCT上、蜂巣肺やすりガラス影などの増悪は僅かである。現在もHOTなしで就労している。

### 症例提示

治療に伴い呼吸機能が改善した症例CP1を提示する(図6)。症例は54歳男性であり主訴は乾性咳嗽であった。既往歴としては11歳左第2指切断、48歳左膝脂肪腫切除術、喫煙指数300(2年前禁煙)、職業は大工(木屑などを吸入することあり)、ペットはイヌ、ネコである。家族歴としては父が胃癌、高血圧、脳梗塞、母は膀胱癌、長女にサルコイドーシス(肺門型)、甲状腺機能亢進症を認める。現病歴としては2年前より朝方の乾性咳嗽、バチ状指を自覚。2001年末より乾性咳嗽が悪化したため近医受診し、2002.2.12当院を初診した。精査したところ膠原病は否定的であり、呼吸機能検査異常、両側捻髪音、年齢、経過が慢性であること、HRCTなどよりIPFと診断した。以下に主な検査結果を示す。TBLBによる組織診ではⅡ型肺胞上皮細胞腫大、慢性炎症細胞浸潤、fibrotic fociを認めた。BAL分画はMφ 82.3%、Lym 5.7%、Neu 1.1%、Eo 10.7%、CD4/8 = 0.54、スパイロメトリーはVC 2.1L、%VC 55.4%、FEV<sub>1.0</sub> 1.75L、FEV<sub>1.0%</sub> 100%、%DLco 65.0%、血液ガスではPaO<sub>2</sub> 38.6mmHg PaCO<sub>2</sub> 89.2mmHgであり、ANA320倍及び抗dsDNA、ssDNA、SS-A、SS-B、Sm、Scl70、Jo-1抗体およびcANCA、pANCA

陰性であった。CsA開始後、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、FVC、DLcoは改善したがKL6は上昇した。SpD、LDHは一定の傾向を示さなかった。CRE、γGTP、CRPは安定しており、経過中日和見感染、耐糖能悪化なども出現していない。現在もHOTなしで大工の仕事が続けられている。

### 考 察

CP群、P群間の生存率、急性増悪までの期間、検査値などに有意差を認めなかった。しかしながら2群の生存曲線、急性増悪の期間は後半で差が開いてきており(図4)、今後症例を増やして長期にプロスペクティブな解析を行うことでCP群の優位が示される可能性はある。またCP群では呼吸機能が比較的長期に保たれる症例を経験した(図6)。僅か1例のみで全体的な傾向とは言えないが、今後CP群、P群間の呼吸機能を経時的に検討することが必要と考えられた。本研究では血清マーカーKL6、SpD、LDHの値は必ずしも臨床像と一致せず、予後を反映しなかった。KL6高値を予後不良因子とする報告もあり<sup>9)</sup>、その有用性は否定するものではないが、IPFの薬物治療の効果、予後などを判定する目的ではスパイロメトリーや血液ガスなどの呼吸

機能検査とその評価がより適切であると考えられた。CsA に特徴的な副作用として腎機能障害、耐糖能悪化が報告されている<sup>6)</sup>。しかしながらトランプ値を守って投与する限り、CsA の継続使用が不可能となるような重篤な腎機能障害、耐糖能悪化は見られなかった。CP 群、P 群の間の治療の安全性には大きな差はなかった。むしろ CP 群では PSL 維持量は少量ですむ傾向が見られ、腰椎圧迫骨折、日和見感染などが見られなかった。この事実は CsA 併用によるステロイド剤減量と副作用軽減の可能性を示唆するものと考えられる。以上をまとめると CsA/PSL 併用治療は PSL 単独治療と比較して、効果は同等あるいはそれ以上で、副作用はより少ない可能性があると考えられる。IPF 治療における CsA 併用の有用性を証明するために、症例を増やした呼吸機能等の評価を中心としたプロスペクティブスタディ（前向き研究）が必要であろう。

#### 参考文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society: ATS/ERS international Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165. 277-304, 2002
- 2) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161. 646-64, 2000
- 3) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患、診断・治療ガイドライン作成委員会編：「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」南江堂， 22-25, 2004
- 4) 厚生労働省特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究事業平成 15 年度報告集：印刷中
- 5) 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*. 158, 1680-4, 1998
- 6) Min DI, Monaco AP: Complications associated with immunosuppressive therapy and their management. *Pharmacotherapy*. 11: 119S-125S. 1991