

- sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-5.
8. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
9. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
10. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:398-402.
11. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Weihrauch J, Wassermann K, Erdmann E. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon. *Ann Intern Med* 2003;139:871-3.
12. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
13. Wilkens H, Guth A, Konig J et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
14. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-10.

G. 研究発表

1. 論文発表

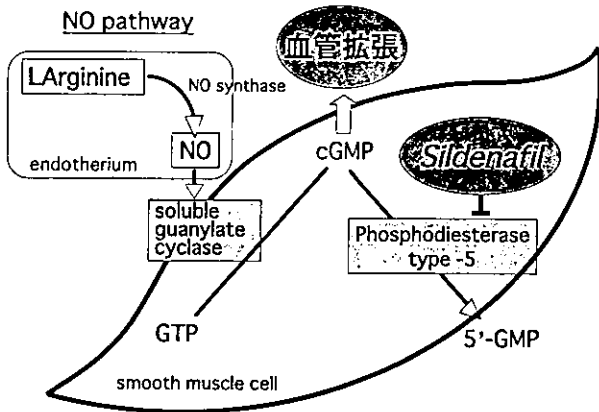
Hayakawa I, Shirasaki F, Hirano T, Oishi N, Hasegawa M, Sato S, and Takehara K: Successful Treatment with Sildenafil in Systemic Sclerosis patients with Isolated Pulmonary Arterial Hypertension: Two Case Reports. submitted

2. 学会発表

なし

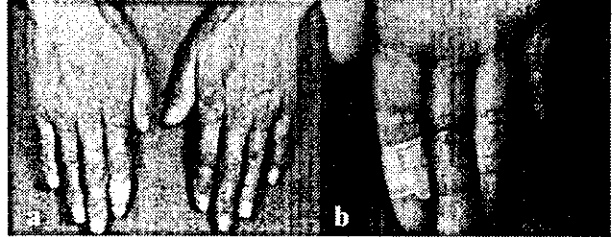
H. 知的所有権の出願・登録状況

なし



Case 2

Chest CT:
Slightly bibasilar infiltration (+)
Pulmonary function test:
%VC 118.6%
%Dlco 37.7%

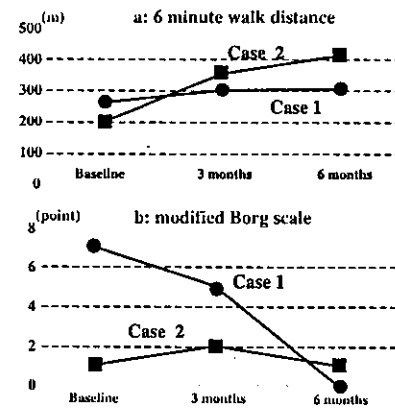


適格基準

1. 全身性強直性筋症女性例
2. 心ドップラーエコー法の三尖弁逆流速度より推定した肺静脈圧が、2回以上35mmHg以上の症例
3. NYHA心機能分類III度以上の自覚症状を有する症例
4. 年齢20歳以上75歳未満
5. ベラプロストナトリウム1日120μg内服を3か月以上続けるも、推定肺動脈圧が30mmHg以下に低下しない、あるいは自覚症状の改善がみられない症例
6. 下記に示す十分な臓器機能を有する
白血球3000/mm³以上、Hb8.0g/dl以上、血小板10万/mm³以上、GOT正常上限の2倍以内、GPT正常上限の2倍以内、T-Bil 1.5mg/dl以下、Cr 1.5mg/dl以下、PaO₂ 65Torr以上。
7. 文象でインフォームドコンセントが得られた症例

除外基準

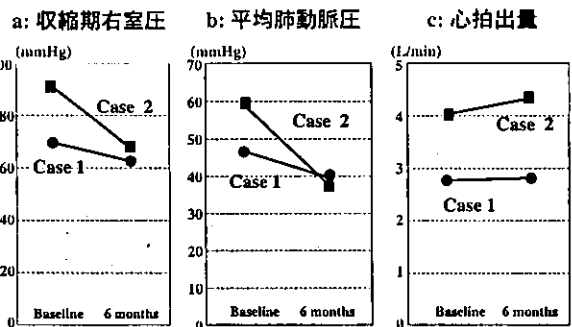
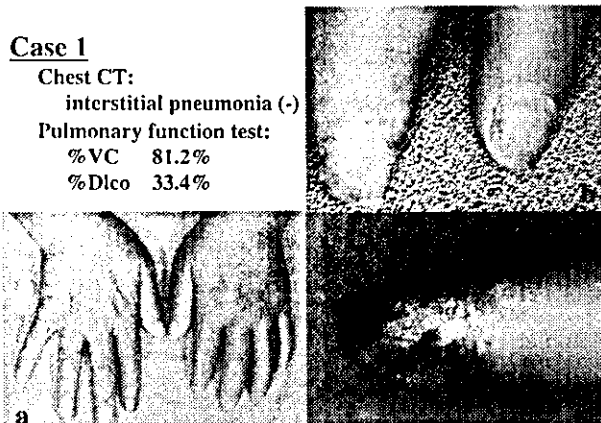
1. 重篤な合併症を有する症例
3ヶ月以内の急性心筋梗塞、コントロール不良の糖尿病、重篤の肝機能障害、重篤の心不全などを有する症例
2. ニトログリセリン、亜硝酸アルミ、硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ニコラジシル、ハイバジール服用中の症例
3. 低血圧（血圧<90/50mmHg）または治療による管理がされていない高血圧（安静時収縮期血圧>170mmHgまたは安静時拡張期血圧>100mmHg）を有する症例
4. 脳梗塞、脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近半年以内にある症例
5. 網膜色素変性症を有する症例
6. 重篤な過敏症の既往のある症例
7. 発熱を認め、中等度以上の感染症のある症例
8. 悪性新生物を有する症例
9. 男性および妊婦、授乳婦・妊娠の可能性のある女性
10. その他、担当医師が不適当と判断した症例



0	nothing at all
0.5	very, very slight
1	very slight
2	slight (light)
3	
4	some what severe
5	severe
6	
7	very severe
8	
9	
10	very, very severe

Case 1

Chest CT:
interstitial pneumonia (-)
Pulmonary function test:
%VC 81.2%
%Dlco 33.4%



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

肺高血圧症に対してシルデナフィルが有効であった
混合性結合組織病の一例

分担研究者 桑名正隆 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所講師

研究要旨

強皮症関連疾患に伴う肺高血圧症に対してシルデナフィル（商品名バイアグラ）が有効であった症例を経験した。混合性結合組織病（MCTD）症例で、肺線維症はなく、心臓カテーテル検査で肺高血圧症を認めた。自覚症状の悪化、総肺血管抵抗の増加、心拍出量の減少に対してエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンが有効であったが、約 1 年半後に自覚症状および右心カテーテル所見が再度悪化した。シルデナフィル 50mg/日を開始したところ自覚症状の著明な改善を認め、9 ヶ月間副作用なく服用を継続している。同様の症例の集積により、強皮症関連疾患に伴う肺高血圧症に対するシルデナフィルの有用性の確立が望まれる。

A. はじめに

膠原病に伴う動脈性肺高血圧は生命予後に影響を及ぼす重篤な臓器障害である。近年、静注用プロスタサイクリン製剤（商品名フローラン）や経口エンドセリン受容体拮抗薬（商品名ボセンタン）の使用が可能になり、予後や QOL の改善が期待されている。しかし、これらの薬剤も延命効果を認めるものの本質的な治療でなく、長期投与によるコンプライアンスの低下、治療抵抗性などが問題となっている。そのため、治療の選択肢をさらに広げる必要がある。勃起不全治療薬シルデナフィル（商品名バイアグラ）が原発性肺高血圧症に有効であるとの症例報告以来¹⁾、様々な要因による肺高血圧症（先天性心疾患や肺線維症に伴う二次性も含む）に対して同薬剤が有効とする報告が集積されてきた。ただし、同様の機序が想定される強皮症関連疾患に伴う肺高血圧症に対するシルデナフィルの

有効性を示す成績は少ない。我々は混合性結合組織病（MCTD）に伴った肺高血圧症にシルデナフィルが有効であった症例を経験したので報告する。

B. 症例

症例は 45 歳女性。1995 年頃よりレイノー現象を認め、2000 年に入ってから労作時の息切れを自覚するようになった。8 月に慶應義塾大学病院内科を受診し、手指硬化、手背腫脹、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、抗 U1RNP 抗体陽性に加えて心臓カテーテル検査で肺高血圧症を認めた（表 1）。肺線維症の併発はなかった。MCTD の診断で Ca 拮抗薬（ヘルベッサー）、プロサイリン、ワーファリンを開始された。2001 年 4 月に発熱、左胸膜炎のためプレドニゾン 20mg/日の投与を受け軽快した。その後、労作時の息切れが徐々に進行し、2002 年 8 月の心

臓カテーテル検査では肺動脈圧の上昇（53→63）、肺総血管抵抗の増加（19.5→32.7）、心拍出量の低下（2.93→1.62）を認めた。そのため臨床試験中であったボセンタン 250mg/日を開始した。ボセンタン開始後速やかに自覚症状は軽減し、3ヶ月後の心臓カテーテル検査でも改善が確認された。軽度の肝機能障害を認めたが、トランスアミナーゼは100IU/L以内であった。しかし、2003年暮れより再び自覚症状が徐々に悪化した。2004年3月には臨床試験終了に伴いボセンタンを中止せざるを得なかったため、シルデナフィル50mg/日（分3）へと変更した。その直後より自覚症状の著明な改善を認め、日常動作をほとんど制限なく行えるようになった。特に副作用はなく9ヶ月間継続している。

C. 考案

肺高血圧症に対してシルデナフィルが効果を示したMCTDの一例である。本例では、Ca拮抗薬、経口プロスタサイクリン製剤が無効で、当初有効であったボセンタンが抵抗性となった。患者の同意が得られずシルデナフィル投与後に心臓カテーテル検査を行っていないが、自覚症状の改善は顕著であった。

シルデナフィルは陰茎血管および肺組織に選択的に発現するホスフォジエステラーゼ5型（PDE-5）を阻害する。PDE-5は血管平滑筋

を弛緩させるcGMPを分解することから、シルデナフィルによりPDE-5の活性を阻害すれば肺血管は強力に拡張する。現在肺組織のPDE-5を標的とした同様の作用を有する薬剤が開発中だが、すでに勃起不全治療薬として発売されているシルデナフィルは使用可能な利点を持つ。シルデナフィルは肺線維症による二次性の肺高血圧症にも有効であり²⁾、強皮症における適応症例は多いことが予測される。現時点で肺高血圧症に対する適応がないために使用は制限されているが、今後強皮症あるいはMCTDに伴う肺高血圧症に対する使用例を集積し、その適応拡大が望まれる。

D. 文献

1. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 349: 1342.
2. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.

E. 発表

なし

表 1. 自覚症状および心臓カテーテル検査結果の経時的変化

	2000.8.4	2001.9.7	2002.8.23	2002.11.13	2004.3.10	2004.12.10
NYHA grade	II	II~III	III	II~III	III	I~II
肺動脈圧 (mmHg)	84/35 (53)	81/28 (44)	103/40 (61)	89/26 (51)	101/29 (55)	NT
総肺血管抵抗 (dyne·s·cm ⁻⁵)	19.5	22.0	32.7	18.4	22.0	NT
心拍出量 (L/min)	2.93	1.90	1.62	2.45	2.31	NT
服用薬剤	なし	Ca拮抗薬 PGI ₂ Warfarin	Ca拮抗薬 PGI ₂ Warfarin	PGI ₂ Bosentan	PGI ₂ Bosentan	PGI ₂ Sildenafil

NT：施行せず。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

強皮症に合併する間質性肺病変に対するシクロホスファミド(CY)
静注療法の治療効果の検討

分担研究者

川口鎮司 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター講師

協力者

栃本明子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター助手

高木香恵 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター助手

立石睦人 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター講師

原まさ子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター教授

研究要旨

全身性強皮症は、多臓器の線維化を主症状とする疾患であるが、特に、肺の線維化病変は、その生命予後を考えるうえに、最も重要な合併症と位置づけられている。間質性肺病変を合併することを予測する血清学的指標として、抗 DNA topoisomerase I 抗体があり、この自己抗体陽性患者では、高頻度に間質性肺病変を合併してくる。そのため、肺病変に関しては、無症候性の時期から検索を行ない、早期から診断が可能となってきた。しかしながら、早期においても間質性肺病変を治療することは困難と考えられていた。今回の我々の検討では、早期の活動性を有する強皮症合併間質性肺病変に対して、シクロホスファミドの点滴静注療法が1年間の期間においては有効であった。今後、長期の予後を検討していく方針である。

A. 研究目的

全身性強皮症では半数以上に肺線維症が認められ、間質性の肺病変は、生命予後を決定する重要な内臓病変の一つと考えられている。特に、欧米と比較し、腎病変の頻度が少ない日本人においては、治療の観点から最も重要な合併症と考えられている。未だに強皮症の間質性肺病変に対しての治療法は確立されていないが、近年、有効であったとされる

治療法の報告が欧米からなされている。その一つに、シクロホスファミドを用いた免疫抑制療法がある。日本人に対する評価は、今のところ、施設により一定しておらず、まとまった報告も少ない。そこで、今回我々は、コントロール群はおかずに、活動性のある初回治療の間質性病変を選び、シクロホスファミド点滴静注療法を行なった。1年後までの結果が得られたので報告する。

B. 研究方法

対象は、2000年以降に東京女子医科大学附属青山病院にて入院加療を受けた方で、強皮症と診断され、活動性のある間質性肺病変を有していた症例とした。全例が、過去にシクロホスファミドの点滴静注療法をうけたことの無い症例とした。13例の患者の背景を表1に示す。肺病変の活動性の評価は、自覚症状の悪化、胸部CTでのスリガラス陰影を伴った間質陰影の出現、肺胞洗浄液中のリンパ球または好酸球の増加、血液酸素濃度または呼吸機能検査の悪化、血清KL-6の悪化の5項目のうち少なくとも3項目を満たすものとした。治療は、シクロホスファミドの点滴静注療法(400 mg/m²/month)を6クールと中等量プレドニソロン(30-40 mg/day)の内服併用療法を行なうこととした。プレドニソロンは、投与後、1ヶ月目より週に2.5-5 mgの減量を行ない、10 mg/dayでの維持療法を行なった。評価は、治療開始時、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後にて、自覚症状、CT所見、%VC、血清KL-6のそれぞれの項目を、表2に示すようなスコアで行なった。

C. 研究結果

1) 自覚症状

図1に示すように、治療による自覚症状の改善が認められた。6例において、治療前に自覚症状が乏しく、治療の効果を自覚症状で評価することは困難であった。12カ月の間、悪化した症例はみられなかった。

2) 胸部CT所見

図2に示すように、ほとんどの症例でスリガラス陰影の消失を認めた。代表的はCT所見を図3に示す。スリガラス陰影の消失や、間質陰影の縮小が認められる。症例11では、治療開始12ヶ月で、スリガラス陰影の再出現をみた。

3) %VC(vital capacity)の評価

図4に%VCの継続的な測定の結果を示す。5例で改善、8例が不変であった。悪化例はみられなかった。

4) 血清KL-6

図5に示すように、症例3, 4, 5, 11で上昇を認めた。症例3, 4, 5では治療後12カ月の検査期間では、CTの改善を認め、%VC、自覚症状も悪化無く、治療反応性の症例と考えていた。

5) 総合的な評価

4項目の評価項目の平均を継続的に表した。図6に示すように多くの症例で改善が認められ、12カ月の間では、再発はみられなかった。

6) 安全性の評価

シクロホスファミドの副作用として報告されている出血性膀胱炎や心筋障害は今回のプロトコールでは一例も認められなかった。症例11に、ウイルス性心筋炎(コクサッキーB)を1回目のシクロホスファミド点滴静注後に発症が認められた。リンパ球の低下や骨髄抑

制は無く、因果関係は明かではないが、その後の治療はステロイド単独で行なった。

D. 考案

強皮症に合併した間質性肺病変に対する治療として、d-ペニシラミンの有効性が低いことが推定されて以来（1）、コルチコステロイド大量療法やシクロホスファミド免疫抑制療法が試みられている（2-5）。日本人での強皮症合併間質性肺病変にたいする免疫抑制療法の検討は今までのところ報告が少ない。以前我々が検討したシクロホスファミド点滴静注療法群とステロイド大量療法群との比較では、12カ月後に、ステロイド大量療法群で間質性肺病変の再発が高頻度にみられ、シクロホスファミド治療群では、再発がみられなかった。そこで、シクロホスファミドの静注療法をプロスペクティブに検討した。一方、シクロホスファミド単独治療群と、シクロホスファミドとステロイドの併用群の比較検討は我々の施設では行なわれていない。欧米でステロイドの併用が有効であったとする論文（6）があることより、今回の検討では、より治療効果が高い治療法を検討するため、併用治療法を選択した。12カ月でのシクロホスファミドとプレドニソロン中等量内服療法の効果と安全性を検討した。12カ月までの経過では、有効性が認められていると考える。コントロール研究ではないが、治療により、今回行なった4つの指標は改善を示しており、自然経過ではなく、治療効果と考える。血清 KL-6 のみ他の指標と異なり、4例で、悪化を示した。この結果が、近い将来の再発

を予測するのかどうかは、今のところ不明である。今後、さらに、長期の治療効果を検討する方針である。副作用の面では、明かな重篤なものはなく、今回の治療方針であれば、安全性において問題ないと考える。

E. 結論

シクロホスファミド点滴静注療法と中等量ステロイド内服療法は、1年間の観察期間においては、強皮症に合併する活動性間質性肺病変に有効な治療法であり、安全性も高いと考えられる。今後は、更なる長期検討と、再発例における治療効果の検討も行なっていく予定である。

F. 文献

1. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman MH, Barr W, Moreland LW, Medsger TA Jr, Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles M, Seibold JR. 1999. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42:1194
2. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, Fulminis A, De Luca A, Farina G, Candela M, Generini S, De Francisci

- A, Tirri E, Proietti M, Bombardieri S, Gabrielli A, Toniatti G, Cerinic MM. 2002. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 29:731
3. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. 1999. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 18:455
4. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. 2002. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 29:2371
5. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. 2000. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 132:947
6. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. 2002. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 29:298

表 1. 患者背景

症例	性	年齢	type	罹病期間	自己抗体
1	F	50	D	1年	Topo-I
2	F	73	D	1年	ANA
3	F	54	D	9年	陰性
4	F	55	D	9年	Topo-I, ACA
5	M	64	D	1年	Topo-I
6	F	49	D	7ヶ月	Topo-I
7	F	47	L	7ヶ月	RNP,
8	M	55	D	7ヶ月	RNP,SS-A
9	F	43	D	8ヶ月	ANA
10	F	52	D	10ヶ月	RNP,ACA
11	F	61	D	8ヶ月	ANA
12	F	64	D	8年	Topo-I
13	M	55	L	3年	SS-A,SS-B

D: diffuse SSc, L: limited SSc

表 2. 強皮症に併発する間質性肺病変の評価基準

自覚症状	在宅酸素療法の適応	5	%VC	<50	5
	息切れのため外出不能	4		50≤, <60	4
	100m以上の連続での平地歩行困難	3		60≤, <70	3
	平地歩行はできるが息切れを感じる	2		70≤, <80	2
	坂、階段の昇降でのみ息切れを感じる	1		80≤, <90	1
	特に息切れを感じない	0		90≤	0
CT所見	全肺野に広がる間質陰影	4	KL-6	8000≤	5
	下肺野から中肺野	3		4000≤, <8000	4
	下肺野に限局	2		2000≤, <4000	3
	横隔膜に接した部分のみ	1		1000≤, <2000	2
	間質陰影の消失	0		500≤, <1000	1
	スリガラス陰影がある場合	+1		<500	0

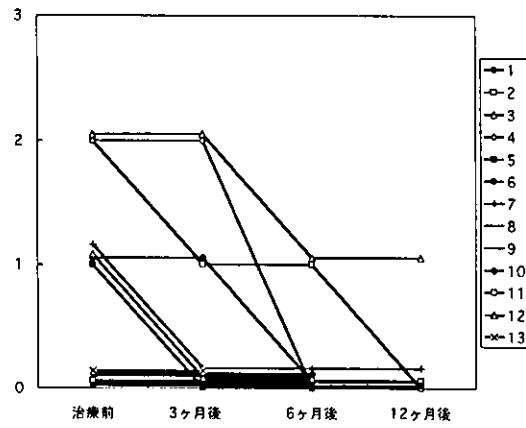


図1. 治療経過での自覚症状の推移

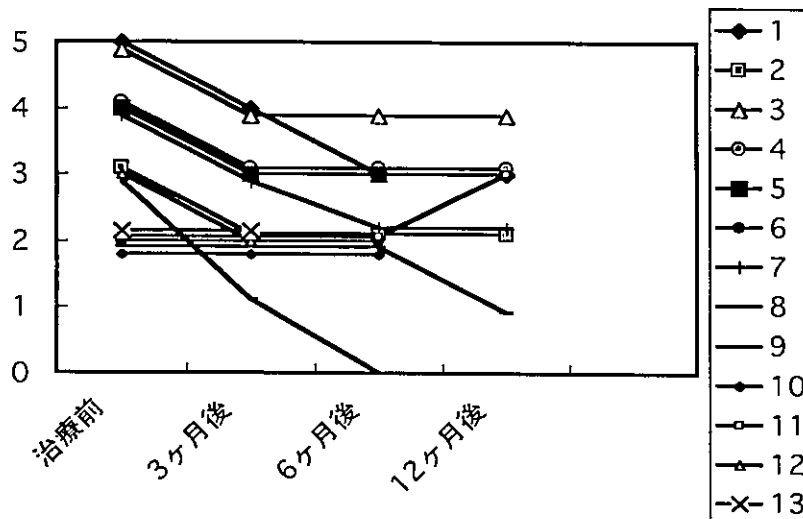


図2. 治療経過での胸部高感度CTの推移

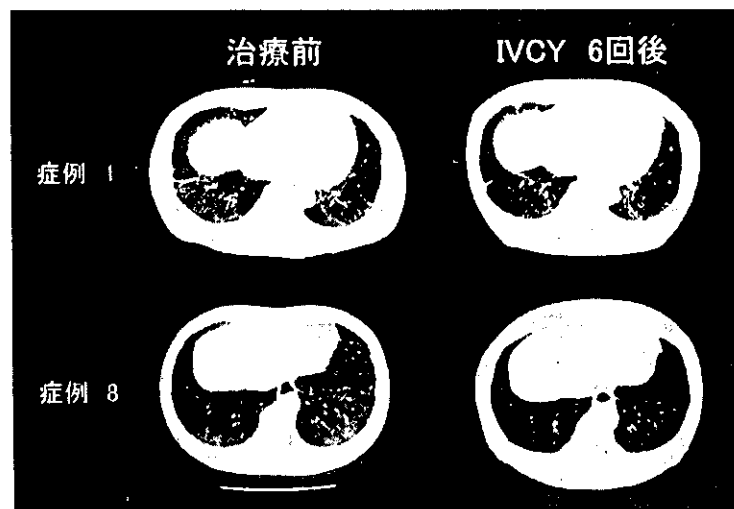


図3. 治療の胸部高感度CTによる評価
症例1および8の治療前後での高感度CTによる評価を行ない、治療前にみられていたすりガラス陰影の消失と胸膜直下の索状影の減少が認められる。

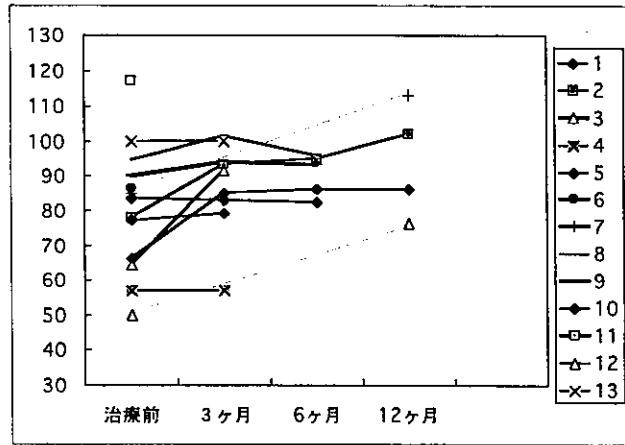


図4. 治療経過での%VCの推移

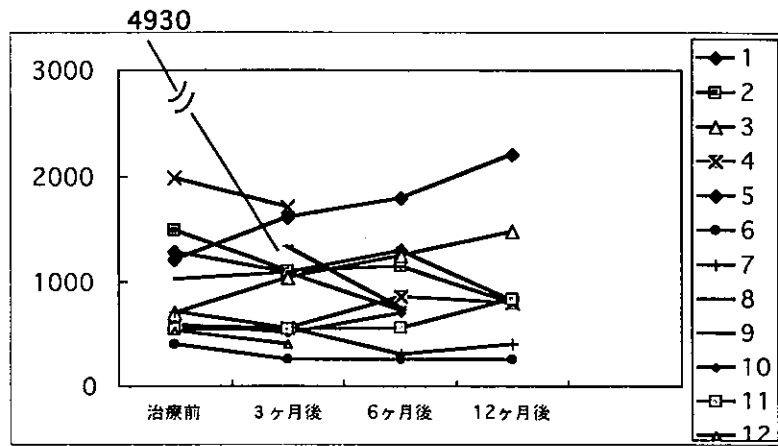


図5. 治療経過での血清KL-6の推移

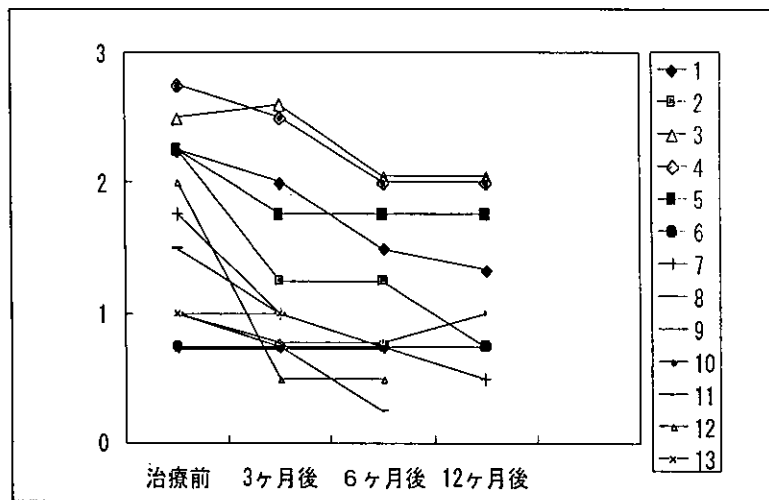


図6. 治療経過での総合評価
治療評価の4項目を平均化して各症例の推移を示した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

強皮症合併間質性肺炎に対するシクロフォスファミドパルス
療法の効果予測因子

研究協力者 安井正英 金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学講師
協力者 長谷川稔 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
分担研究者 佐藤伸一 長崎大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
主任研究者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

強皮症合併間質性肺炎（SSc-IP）に対するシクロフォスファミド（CYC）の有効性が報告されているが、適応や評価に関する基準は確立されていない。そこで、米国胸部疾患学会の特発性肺線維症治療効果判定基準を用いてCYC pulse療法を施行した症例を判定し、CYC療法に関する適切な適応基準を見いだすことを目的に検討を行った。対象はCYC pulse療法が施行されたSSc-IP12名。治療前後の症状、胸部CTおよび呼吸機能を比較し、不応1例、不変4例および反応良好7例であった。不応または不変であった5例を非改善群、反応良好7例を改善群として分類し、CYC pulse療法前の臨床像および検査値を比較検討した。性別、年齢、発症からの期間、SScのタイプ分類、自己抗体価、呼吸機能および血清中肺胞上皮マーカー（KL-6,SP-D,SP-A）に関しては、両群間に有意差は認められなかった。一方、気管支肺胞洗浄液（BALF）fraction3のリンパ球比率は、非改善群に比べ改善群において有意な上昇が認められた。SSc-IPに対するCYC pulse療法は有効な治療法であり、適応基準としてはBALF中リンパ球比率が最も重要であることが示唆された。

A. 研究目的

強皮症（SSc）において、間質性肺炎（IP）は合併率が高くかつ重要な予後規定子となっているが、現時点ではSSc-IPに有効な治療法は確立されていない。シクロフォスファミド（CYC）に関しては、retrospective studyあるいは小数例におけるprospective studyの報告があり、SSc-IPの進行を抑制できた結果から有効であるとされている¹⁻⁷。

しかしながら、いずれの報告においても治療効果判定方法は異なっており、かつ適応基準に関しても明確に示されていない。我が国のSSc-IPに対するCYC療法効果を確認するべく、現在当大学皮膚科においてCYC pulse療法のprospective studyが進行中である。暫定的な適応基準としては、SScの発症からの期間が短く、呼吸器症状、画像、呼吸機能および血清中の肺胞上皮マーカー

の推移から活動性と判断され、さらに気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中リンパ球比率の上昇 (10%以上) を認めた症例に対して施行している。ほとんどの症例においてSSc-IPの活動性を安定化させ、約半数においては改善が認められている。したがって、我が国におけるSSc-IPに対してもCYCは有効な治療法であると思われるが、今後より多数例で検討する場合、対象の選択が重要である。そこで、これまでCYC pulse療法が施行された症例を治療反応性の結果から分類し、治療前の臨床データを比較することにより、適切な適応基準を見いだすことを目的に検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

金沢大学医学部附属病院皮膚科においてCYC pulseが施行されたSSc-IP患者12例を対象とした:男性4例,女性8例.平均年齢49.3歳(39-62歳).発症からの期間平均39.6ヶ月(3-216ヶ月).Diffuse type 10例,Limited type 2例.抗トポイソメラーゼI抗体陽性9例,抗セントロメア抗体陽性1例.認識抗体陰性2例. CYC pulse療法は,15mg/kgを月1回点滴静注し,計6回施行した.2例は経過中IPが進行したため,CYC pulseを3クールで中断し,シクロスポリン+ステロイド療法に変更となった.10例は6クール施行された.

2) CYC pulse療法の効果判定

SSc-IPに対する治療効果判定基準に関し、コンセンサスが得られているものがないた

め、米国胸部疾患学会の特発性肺線維症 (IPF) に対する治療効果判定基準を参考として判定を行った (表1)。そして、不応または安定化症例を非改善群、良好な反応症例を改善群に分類し、臨床像および検査所見を比較検討した。

3) 気管支肺胞洗浄液細胞所見の解析

BALFは、気管支鏡先端をIPの存在する区域気管支に挿入し、生理的食塩水50mlを注入・吸引する操作を計3回行い回収した。各フラクションごとに回収したBALFに関して、細胞数を求め、サイトスピン標本作製後ギムザ染色を行なった。各フラクションごとの標本を光学顕微鏡1000倍下に300個カウントし、細胞比率を算出した。フラクション3を肺胞領域のBALF細胞所見として解析に用いた。

4) 統計学的解析

性別、喫煙歴、SScのタイプ分類の比較には、フィッシャーの直接確率計算法を用いて検定を行った。その他の検査値に関しては、student's t-testを用いた。危険率5%以下の場合有意差ありと判定した。

C. 研究結果

I. CYC pulse療法の治療効果

症状、胸部CTおよび呼吸機能検査に関する判定結果を表2に示す。IPFの治療効果判定基準に基づくと、不応1例、安定化4例、良好な反応7例であった。進行性のSSc-IPに対し、IPの増悪を安定化させたことも効果ありと解釈すれば、12例中11例(91.7%)に有効であった。

II. CYC pulse療法の非改善群と改善群の比較

Iでの判定結果から、不応および安定化群5例を非改善群、良好な反応7例を改善群に分類し、各臨床検査値を比較検討した。

1) 背景因子の比較

性別およびSScのタイプ(図1)、年齢および発症からの期間(図2)には両群間で有意差は認められなかった。

2) 血液学的検査の比較

抗トポイソメラーゼI抗体(非改善群 14.0 ± 7.8 , 改善群 9.9 ± 2.0)、抗ガラクトース欠損リウマチ因子(非改善群 26 ± 16 , 改善群 27 ± 339)には両群間で有意差は認められなかった。また、間質性肺炎の血清学的活動性の指標である肺胞上皮マーカー(KL-6, SP-D, SP-A)に関しても、両群間には全く有意差は認められなかった(図3)

3) 呼吸機能検査値の比較

スパイロメトリー、肺気量分画および拡散能に関して両群間で比較を行ったが、いずれの検査値にも有意差は認められなかった。(図4)

4) 気管支肺胞洗浄液中細胞分画の比較

各BALFのfractionごとに細胞数および細胞分画を比較した。BALF fraction1およびfraction2に関しては、非改善群と改善群に有意差は認められなかった。一方、fraction3においては、非改善群に比べて改善群では有意なリンパ球比率の増加が認められた(図5)。また、改善群では全例fraction3のリンパ球比率が20%以上であった。

D. 考案

これまでのSSc-IPに対するCYCの内服あるいはパルス療法の効果判定に関しては、呼吸機能が主たる評価項目であり、肺活量および拡散能が不変あるいは10-15%の改善効果が得られている、そして、SSc-IPの活動性を安定化させた効果から有効であると結論されている。本研究では、12例中11例(91.7%)においてIPの安定化または改善が得られており、CYC pulse療法が極めて有効であった。本研究においては、有効性が期待される症例を選択した上での結果であり、過去の報告とは一概には比較できない。しかし、12例中7例(58.3%)では改善効果が認められており、これは過去の報告に比べても高く、現在の適応基準はある程度妥当であると解釈される。

これまでの報告では、CYC治療反応性の結果から分類して解析されていない。病状の進行を止めるだけではなく、CYC治療によりIPの改善を予測できる因子があれば、それを根拠として積極的にCYCが投与され、病状が改善する強皮症患者が増加することが期待される。このような考えから、本研究ではCYC pulse療法による非改善群と改善群に分類し比較検討を行った。性別、年齢、発症からの期間、強皮症のタイプ分類、呼吸機能検査、自己抗体および肺胞上皮マーカーのいずれにも有意差が認められなかった。SSc-IPの予後不良因子としては、diffuse type、抗Scl-70抗体陽性、%VCや%DLcoの低下が報告されている⁸⁻¹⁰。しかし、今回の

結果からは、これらの予後不良因子を含めワンポイントの検査値のみではCYC pulse療法の改善効果を予測することは困難であると考えられた。

一方、BALF細胞分画に関しては、fraction3におけるリンパ球比率が改善群で有意に高値を認め、さらに全例リンパ球比率が20%以上であった。今回CYC pulse療法を行った症例は、BALFリンパ球比率が10%以上を適応基準の一つとしているが、さらにリンパ球比率が高い（約20%以上）場合に改善効果が期待できることが示唆された。Whiteら⁵の報告でも、BALF中リンパ球7-8%、好中球5%または好酸球1%以上を有する39例において、CYC内服した場合FVCでは11例が改善し17例は不変、DLcoでは5例が改善し14例は不変である。また、Giacomelliら¹¹の報告においても、23SSc-IP23例に対して、PSL25mgに加えてCYC pulse月1回6クールを行い、FVCでは8例が改善し、胸部CT上スリガラス影が10例に減少が認められている。そして、BALFリンパ球20%以上が9例含まれていることから、彼らの症例においてもより詳細に検討すればBALFリンパ球比率が高い症例では改善効果が得られていることが推測される。したがって、本研究におけるBALF中リンパ球比率の高い症例がCYCの治療反応性がより期待できる結果は妥当であると考えられる。ただし、BALF細胞分画のデータを評価する場合、方法に関する問題がある。BALの手技としては、我が国では50ml x 3が一般的であるが、国外では60ml x 5で施行されている報告もある。ま

た、通常全てのBALFを合わせた上で細胞分画を算出する場合が多い。我々は、気道成分の混入をさけ、肺泡領域での細胞浸潤を評価する目的から、各fractionごとの解析を行っている。本研究でも、fraction1では全く差が認められなかったが、fraction2でも $p=0.07$ と有意とは言えないが、リンパ球比率の増加傾向がみられ、fraction3においてリンパ球比率の有意な増加が認められた。したがって、今後統一した方法でより多数例の解析を行う必要がある。

SScはIPを高率に合併はするが、経過は一樣ではなく、およそ3分の2の症例では安定化が見られる¹²⁻¹⁴。したがって、治療適応を考える場合、活動性があるかどうかの判断も極めて重要となる。SSc-IPにおいて、IPの重症度や活動性の指標として肺胞上皮マーカーが有用であることが報告されている¹⁵⁻¹⁷。しかし、IPが広範囲におよべば全体として各マーカーは上昇するため、単位面積あたりの値に換算するなどの工夫を行わない限りIPの活動性を正確には反映できない。本研究においても肺胞上皮マーカーには差が認められなかった。したがって、現時点では肺胞上皮マーカーの経時的推移を見て活動性を判断せざるを得ない。今後肺胞上皮マーカーを用いたよい指標を見いだし、CYC療法の適応ならびに治療効果判定基準に盛り込むことが重要である。

E. 結 論

SSc-IPに対するCYC pulse療法の適応基準としては、BALF中のリンパ球比率が最も

重要であることが示唆された。

E. 文 献

1. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose predonisone therapy in patients with systemic sclerosis with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993. 30: 838-844
2. Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA : Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: a retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994. 37: 1290-1296
3. Akesson A, Scheza L, Lundin A, Woolheim F. Improved pulmonary functions in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994. 37: 729-735
4. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, Konig G, Fruhmann G: Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 400-406
5. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000, 132: 947-954
6. Varai G, Earle L, Jimenez SA, Steiner RM, Varga J. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998. 25: 1325-1329
7. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondross D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999. 18: 455-461
8. Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A. Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997. 24: 81-85
9. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988. 31: 196-203
10. Altman RD, Medsger TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991. 34: 403-413
11. Giacomelli R, Valentini G, Salsani F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002. 29: 731-736
12. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with

scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999. 42: 2660-2665

13. Akesson A. Cyclophosphamide therapy for scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1998. 10: 579-583
14. Colp CR, Riker J, Williams MH. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med* 1973. 132: 506-515
15. Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Nishijima C, Takehara K: Elevated serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the severity of pulmonary fibrosis. *Dermatology* 2000, 200:196-201
16. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003. 21: 429-436
17. Asano Y, Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Tamaki K: Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1363-1369

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の出願・登録

なし

表1 特発性肺線維症に対する治療効果判定基準

改善：3～6ヶ月間に以下の2項目以上を2回以上認める

<ul style="list-style-type: none"> ・症状の軽減（呼吸困難による労作量の増加あるいは咳の改善） ・胸部レ線またはHRCTにおける肺実質病変の減少 ・生理学的指標の2項目以上の改善 <ul style="list-style-type: none"> TLCまたはVCの10%（または200ml）以上の増加 DLcoの15%（または3 ml/min/mmHg）以上の増加 運動負荷テスト中のSpO₂の4%以上またはPaO₂の4 mmHg以上の増加
--

安定化：3～6ヶ月間に以下の2項目以上を2回以上認める

<ul style="list-style-type: none"> TLCまたはVCの10%（または200ml）以下の変化 DLcoの15%（または3 ml/min/mmHg）以下の変化 運動負荷テスト中のSpO₂の4%未満またはPaO₂の4 mmHg未満の増加

不応：6ヶ月間の治療後に判定する

<ul style="list-style-type: none"> ・症状の悪化（呼吸困難，咳の増加） ・胸部レ線またはHRCTにおける異常影の増加（蜂巣肺形成），肺高血圧所見の出現 ・生理学的指標の2項目以上の悪化 <ul style="list-style-type: none"> TLCまたはVCの10%（または200ml）以上の減少 DLcoの15%（または3 ml/min/mmHg）以上の減少 運動負荷テスト中のSpO₂の4%以上またはPaO₂の4 mmHg以上の低下

表2 エンドキサンパルス療法の効果

症例	CYC pulse	症状	胸部 CT	呼吸機能	治療効果
1	3クール	悪化	悪化	不変	不応
2	6クール	不変	不変	不変	安定
3	3クール	改善	不変	不変	安定
4	6クール	不変	不変	不変	安定
5	6クール	不変	不変	不変	安定
6	6クール	改善	不変	改善	改善
7	6クール	改善	不変	改善	改善
8	6クール	不変	不変	改善	改善
9	6クール	改善	改善	改善	改善
10	6クール	不変	改善	改善	改善
11	6クール	改善	改善	改善	改善
12	6クール	改善	改善	改善	改善

	Male	Female			Diffuse	Limited	
PR	2	3	5	PR	5	0	5
GR	2	5	7	GR	5	2	7
	4	8	12		10	2	12

図1 性別および強皮症タイプの比較

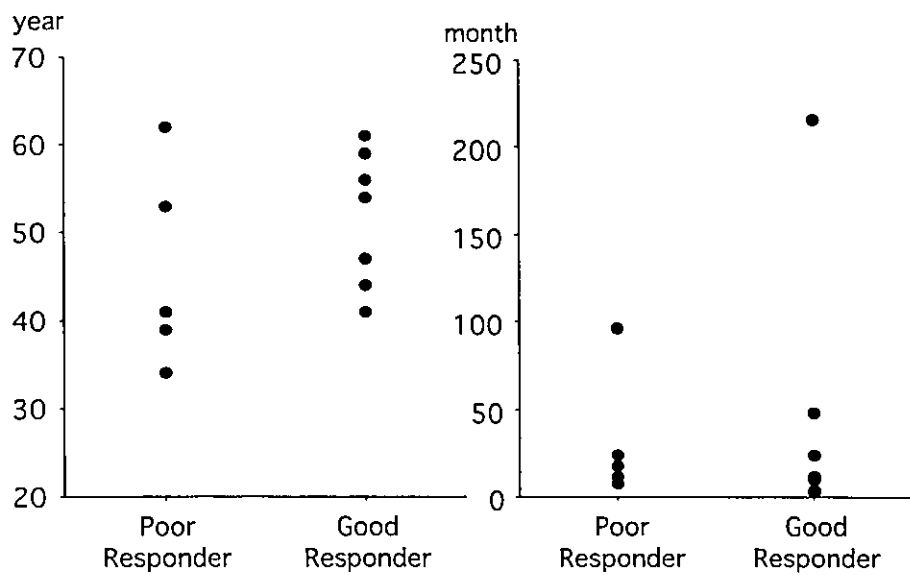


図2 年齢と発症からの期間の比較

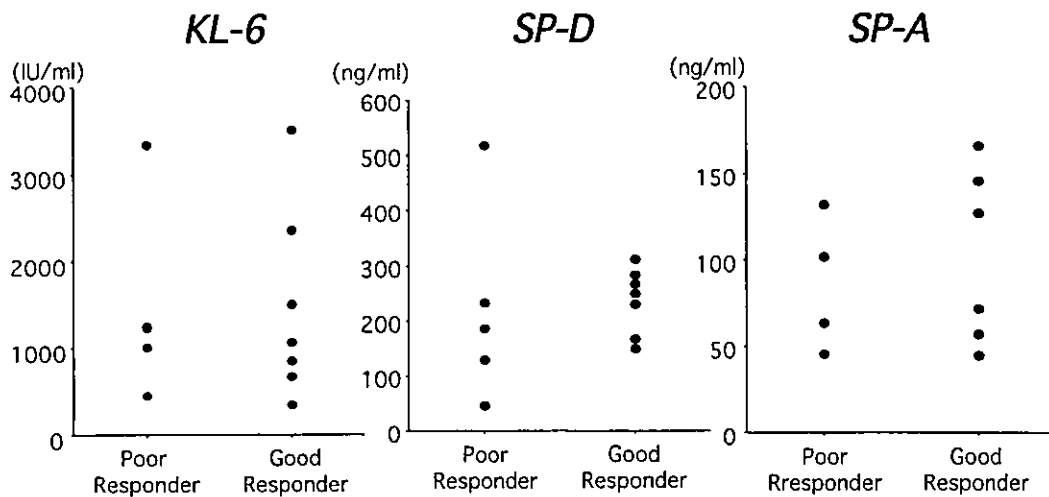


図3 肺胞上皮マーカーの比較