

体陽性例で高値を示し、更に PF の合併、肺機能低下と相関していた。経時的検討では、25 例の抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例のうち 4 例で KL-6 値の急激な上昇が見られ、PF の発症、増悪と相関していた。更に、それら 4 例での PF の発症、増悪時期はいずれも SSc の発症から 2 年以内であった。以上から KL-6 値の急激な上昇は、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性 SSc の早期において PF の発症、増悪に伴って起こることが明らかとなった。

KL-6 は間質性肺疾患における再生、増殖した II 型肺胞上皮細胞において、正常の II 型肺胞上皮細胞よりも強く発現していた^{1,2}。更に気管支肺胞洗浄液中の KL-6 値は間質性肺疾患において上昇しており、気管支肺胞洗浄液中の KL-6 値は血清 KL-6 値と有意に相関していた^{2,5}。これらの結果から、間質性肺疾患では増殖した再生 II 型肺胞上皮細胞が大量の KL-6 を産生し、それが血液中に流入することによって血清 KL-6 値の上昇を引き起こしていると考えられるため、血清 KL-6 値の上昇は肺胞の傷害、炎症を直接反映し、PF の活動性を表すと推測される。今回の検討では CASE 1 において PF の急性増悪に対してステロイドパルス療法を行っても、KL-6 は高値を維持したままであり PF も進行し続けた。

これと同じく過去の報告においてもステロイドの単独投与では PF に対しては効果が見られていない^{6,7}。一方、ステロイドとシクロフォスファミドによる治療が SSc における PF に効果的であったとの報告がある⁷⁻¹⁰。CASE 4 ではシクロフォスファミドパルス療法とステロイド投与により KL-6 は低下し、PF も安定を見せた。今回の検討ではわずかに 1 例であったが、シクロフォスファミドとステロイドによる治療が SSc における PF に効果的である可能性が示唆される結果となった。これについては更なる検討が必要と思われる。

第 2 群の 4 例では、初診時に KL-6 高値を示し経過中も高値のまま大きな変化を示さず、PF の増悪も見られなかった (図 3B)。うち 4 例中 3 例では初診時において既に発病から 5 年以上が経過していた。このことから KL-6 が高値を示した場合でもその値に大きな変化が見られない場合には PF の活動性は低いと考えられる。これは II 型肺胞上皮細胞の増殖により KL-6 が産生されるため、安定した KL-6 の高値は長期にわたる PF の再構築のプロセスを反映しているためと推測される。以上より、たとえ KL-6 が 1 回だけ高値を示したとしてもそれが PF の活動性を示すとは限らず、経時的に KL-6

値を測定しその変化を評価していくことが重要であると考えられた。

E. 結論

血清 KL-6 値は SSc において PF の活動性を鋭敏に反映し、その急激な上昇は PF の発症、増悪を示唆することが明らかとなった。血清 KL-6 値の測定は非常に簡便であり非侵襲的であることから、発症早期の SSc、特に抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例において定期的に測定し PF の評価を行っていくことが重要であると考えられた。

F. 文献

1. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M: Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 203-16.
2. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonia activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96:68-73.
3. Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum maker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108: 311-5.
4. Hamada H, Kohno N, Akiyama M, Hiwada K. Monitoring of serum KL-6 antigen in a patients with radiation pneumonia. *Chest* 1992; 101: 858-860.
5. 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.
6. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 612-7.
7. Steen VD, Lanz JK, Jr., Conte C, Owens GR, Medsger TA, JR. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1290-6.
8. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Stranger C. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatoln* 1993; 20: 838-44.
9. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM,

- | | |
|---|--|
| <p>Vlachoyiannopoulos PG.
Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. J Rheumatol 2002; 29: 298-304.</p> <p>10. 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: 947-54.</p> | <p>G. 研究発表</p> <p>1. 論文発表
なし</p> <p>2. 学会発表
第 66 回日本皮膚科学会東京支部学術大会
「全身性強皮症における肺線維症と血清 KL-6 値の経時的検討」
平成 15 年 2 月 15 日</p> <p>H. 知的所有権の出願、登録状況
なし</p> |
|---|--|

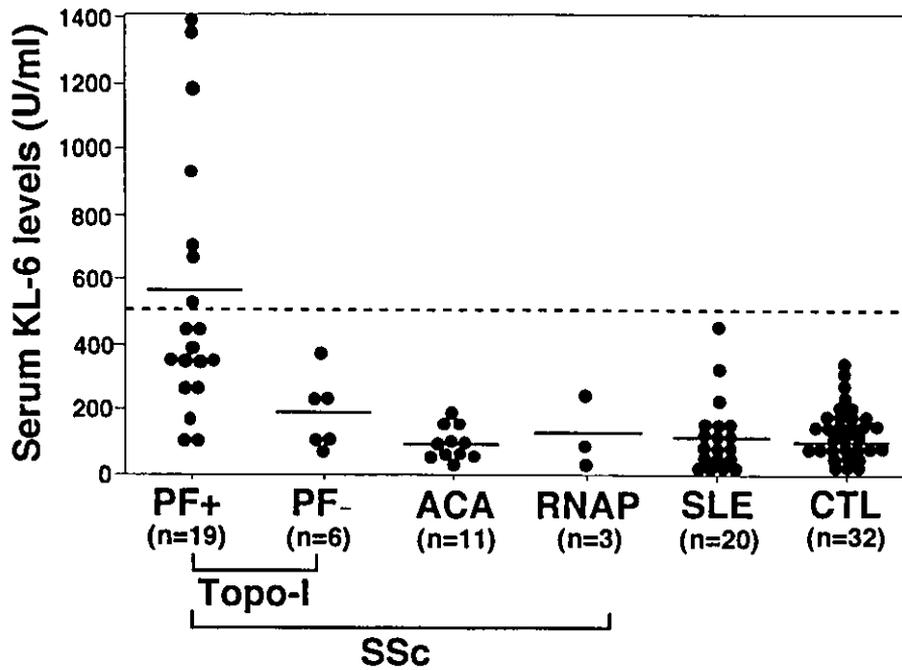


図1. 抗トポイソメラーゼI抗体 (Topo-I) 陽性 SSc、抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性 SSc、抗 RNA ポリメラーゼ (RNAP) 陽性 SSc、全身性エリテマトーデス (SLE)、健常人 (CTL) における血清 KL-6 値。Topo-I 陽性 SSc については肺線維症 (PF) を伴うもの (PF+)、伴わないもの (PF-) と PF の有無によって別々に示してある。破線はカットオフ値 (500U/ml) を示す。

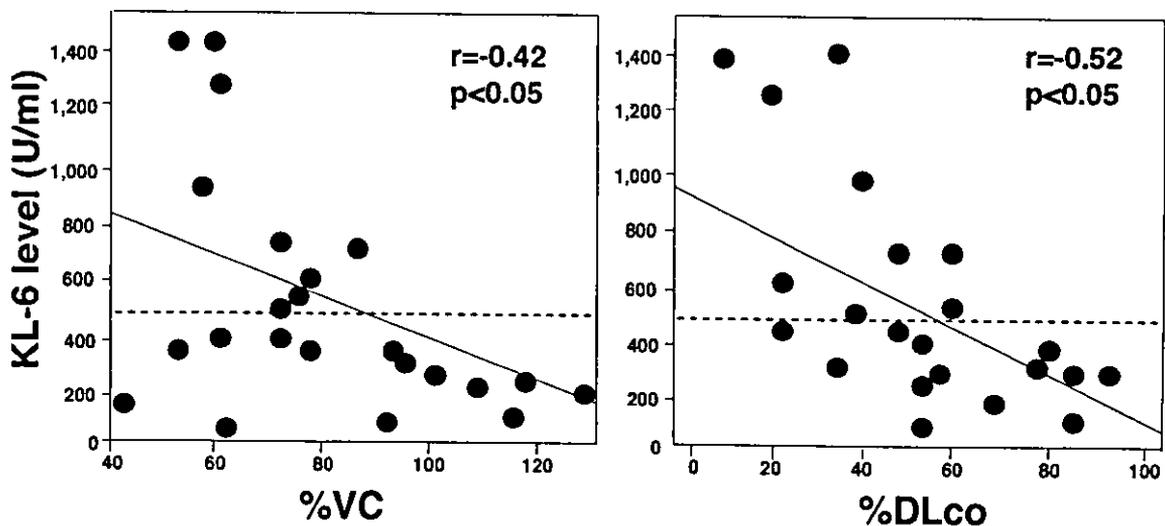


図2. 血清 KL-6 値と%VC、%DLco との相関。破線はカットオフ値 (500U/ml) を示す。

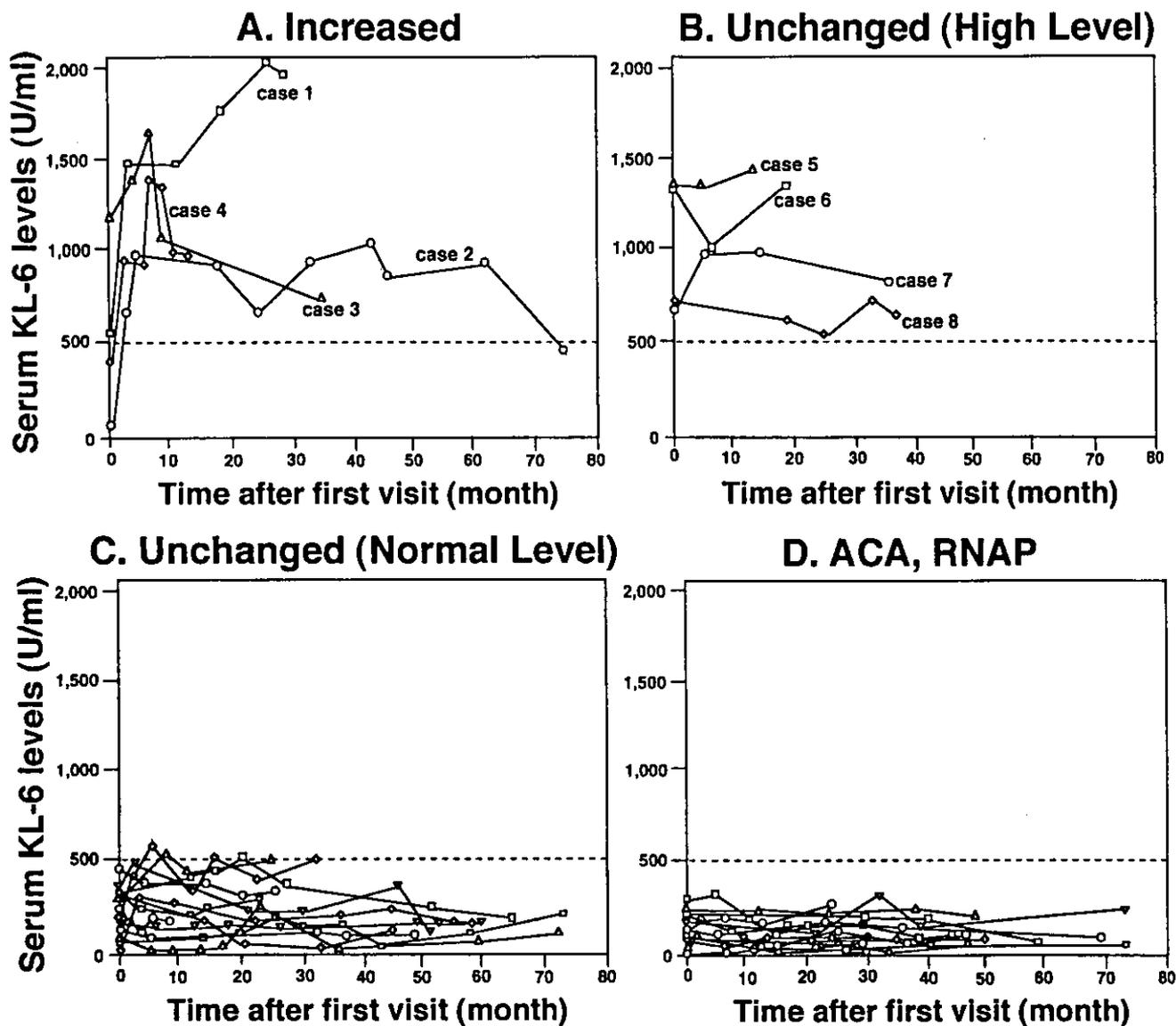
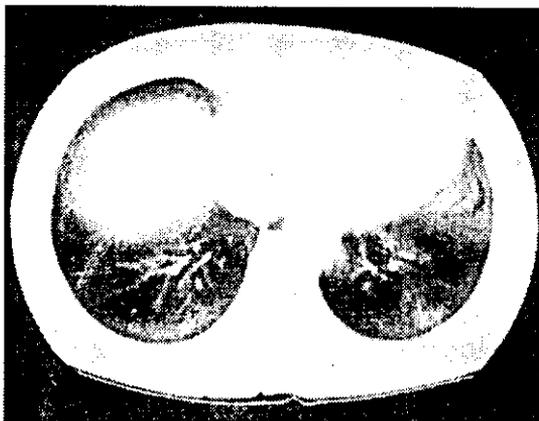


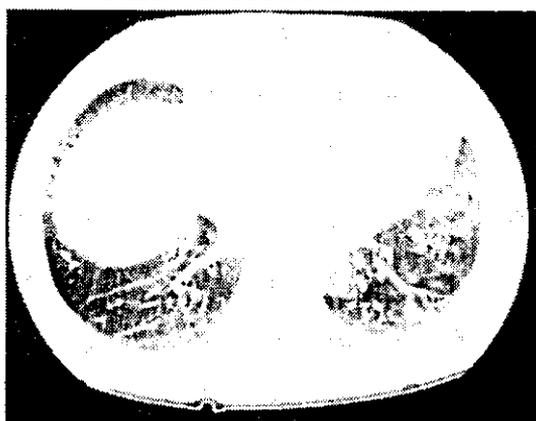
図3. 全身性強皮症における血清 KL-6 値の経時的変化。抗トポイソメラーゼ抗体陽性例は KL-6 の変化パターンから 3 群に分けられている。A は血清 KL-6 値が急激な上昇を示した群、B は高値を示したものの大きな変化は示さなかった群、C はおおむね正常範囲で安定していた群である。D は抗セントロメア抗体陽性例、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例である。破線はカットオフ値 (500U/ml) を示す。

A. Case 1

First visit

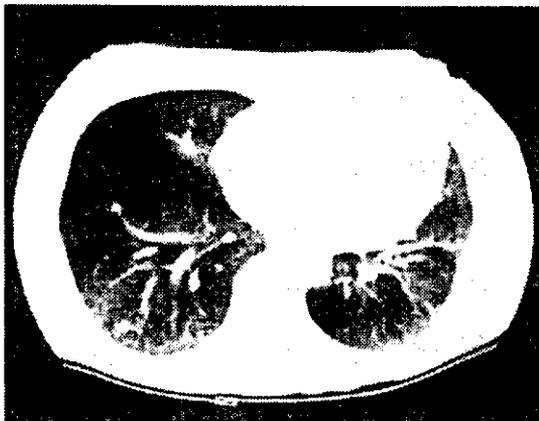


KL-6 increased

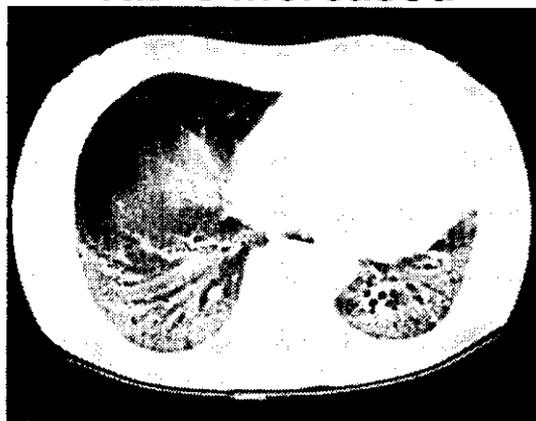


B. Case 2

First visit

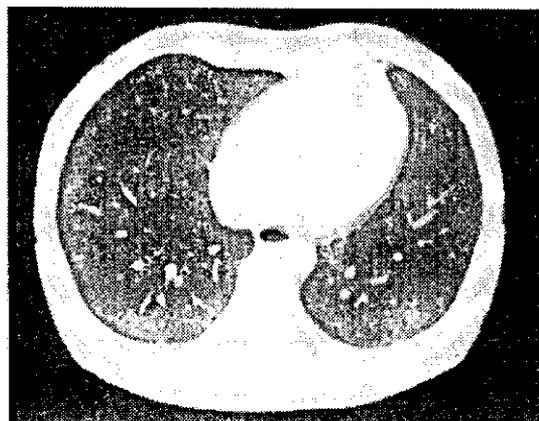


KL-6 increased



C. Case 4

First visit



KL-6 increased

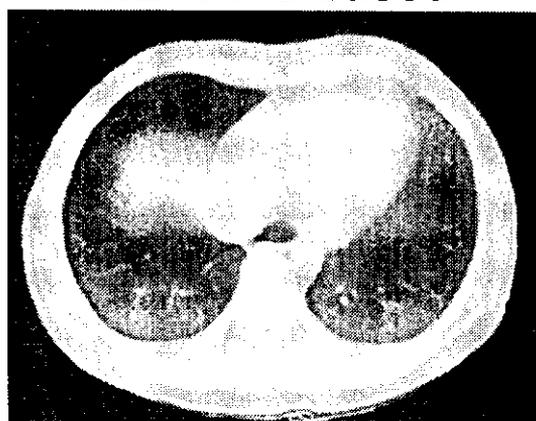


図4. 図3AのCASE1, 2, 4における胸部HRCT像。左は初診時で右はKL-6が急激に上昇した時点での像であり、CASE1では初診から24か月後、CASE2では11か月後、CASE4では8か月後である。

気管支肺胞洗浄液細胞所見による強皮症関連間質性肺炎の病態解析

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
研究分担者 佐藤伸一 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
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（SSc）において間質性肺炎（IP）は重要な予後因子となっている。気管支肺胞洗浄液（BALF）細胞所見は、肺局所の炎症病態を反映することから、様々なIPに関して治療上の参考所見となっている。しかし、SSc-IPでは、BALF細胞所見が日常臨床に応用されていない。そこで、BALF細胞所見上臨床的に有用な指標を見いだすことを目的として、BALF細胞比率と呼吸機能（%FVC,%DLco）および血清マーカー（KL-6, SP-D）との関連を検討した。BALF好中球は、%FVCおよび%DLcoと有意な負の相関を示し、KL-6およびSP-Dとは有意な正の相関を認めた。また、BALFリンパ球比率を10%で分類すると、高値群では%FVCおよび%DLcoが有意に高値であり、SP-Dは有意に低値を認めた。以上より、SSc-IPにおいて、BALF好中球比率がIPの病態と関連し、臨床的に有用な指標とな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¹。SSc-IPは、特発性肺線維症（IPF）に比べれば極めて予後が良好であるが、病理組織学的分類としてはIPFと同様 usual interstitial pneumonia（UIP）が主体であると考えられてきた²。しかし、近年 Bourosら³は、強皮症では90%がNSIPであり、残り10%がUIPもしくは進展し分類不能のIPであることが報告された²。これは臨床的には、極めて受け入れやすい結果で

ある。すなわち、特発性間質性肺炎（IIP）においては、nonspecific interstitial pneumonia（NSIP）はUIPよりもステロイド治療反応性や予後の点で良好であることが報告されており³、NSIPが主体のSSc-IPがIPF（UIP）に比べ予後がよいことが説明しやすい。したがって、SSc-IPに関しては、ほとんどがNSIPであり、NSIPをさらに分類し治療方針を考えることが必要となってきた。Idiopathic NSIPに関しては、cellular NSIP（cNSIP）とfibrosing NSIP（fNSIP）に大きく分類され、前者がステロイド反応

性が極めてよいことが報告されている⁴。
しかし、SSc-IPにおいては、cNSIPとfNSIPの間には予後に差は認められていない³。現時点では、病理学的分類もSSc-IPの治療方針決定にはあまり参考となる可能性は低く、さらに患者に対する侵襲性も大きい。したがって、これに変わりうる指標を見いだすことが重要である。気管支肺胞洗浄液 (BALF) は、肺内の細胞や液性成分を採取したものであり、肺局所病態に関する臨床および基礎的研究に極めて有用な情報が含まれている。また、BALF細胞分画であれば一般病院においても施行可能である。したがって、BALF細胞所見を参考にしてSSc-IPの治療方針を決定できれば、臨床的に非常に有用となる。

IPの進展に応じて、呼吸機能上FVCおよびDLcoが低下していくことから、IPの進展度の指標となる。一方、近年肺胞上皮細胞由来のKL-6およびサーファクタントプロテイン-D (SP-D) が登場し、その血中濃度はSSc-IPにおいても有用な活動性の指標となることが報告されている^{5,6}。以上より、SSc-IPにおけるBALF細胞所見と呼吸機能 (%FVC,%DLco) および血清マーカー (KL-6,SP-D) との関連性を検討し、SSc-IPの治療方針決定に結びつくBALF細胞所見を見いだすことを目的に研究を行った。

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入院精査が行われたSSc患者の内、呼吸機能

検査、KL-6,SP-DおよびBALF細胞所見が検討できた27例 (男性4例、女性23例、平均年齢56±11歳) を対象とした。

2) KL-6, SP-Dの測定

KL-6は、エイテストKL-6を用いELISA法にて測定を行った。SP-Dは、SP-Dキット「ヤマサ」EIAを用いて測定を行った。

3) 呼吸機能検査

呼吸機能検査値としては、予測値に対する努力肺活量のパーセント (%FVC) および予測値に対する拡散能のパーセント (%DLco) を解析に用いた。

4) 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、サイトスピン標本を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。

C. 研究結果

1) Total skin score (TSS) と呼吸機能、血清マーカーおよびBALF細胞分画との関連
まず、TSSについて、呼吸機能 (%FVC, %DLco)、血清マーカー (KL-6, SP-D) およびBALF各細胞比率との関連を検討したが、いずれも有意な相関を認めなかった。

2) BALF細胞分画と呼吸機能

BALFリンパ球比率は、%FVCおよび%DLcoと有意な相関は認められなかった。しかし、リンパ球比率10%未満(LL)群と10%以上(LH)群に分類した場合、LH群では%FVCおよび%DLcoが有意に高値であった。(図1)

BALF好中球比率は、%FVCおよび%DLcoと有意な負の相関を認めた。また、好中球比率5%未満(NL)群と5%以上(NH)群に分類した場合、NH群では%FVCおよび%DLcoが有意に低値であった。(図2)

BALF肺胞マクロファージ比率および好酸球比率に関しては、呼吸機能と有意な相関は認められなかった。

3) BALF細胞分画と血清マーカー

BALFリンパ球比率は、KL-6およびSP-Dと有意な相関を認めなかった。しかし、LL群に比べ、LH群ではSP-Dが有意に低値であった。(図3)

BALF好中球比率は、KL-6およびSP-Dと有意な負の相関を認めた。また、NL群に比べ、NH群ではKL-6およびSP-Dは有意に低値であった。(図4)

BALF肺胞マクロファージ比率および好酸球比率に関しては、いずれもKL-6およびSP-Dとは有意な相関は認められなかった。

4) BALF細胞分画と自己抗体

抗トポイソメラーゼI (Topo-I) 抗体陽性群と陰性群に分類し、BALF細胞比率を比較すると、陽性群において好中球比率が有意に高値であった。(図5)

D. 考 案

SScにおいては、高頻度にIPの合併が認められ、皮膚と肺は共通の機序で線維化が進展すると考えられている。しかし、今回の検討では、TSSと呼吸機能および血清マーカーの間には、有意な相関関係は認められなかった。すなわち、IPは皮膚病変との関連性は乏しく、両者は別々に治療方針をたてる必要がある。

BALFは肺局所の炎症病態を反映し、IPに関しては日常的に評価されている。

BALF細胞所見から重要な指標を見いだす方法としては、IPの進展度および活動性と関連している項目が重要であると思われる。

そこで、IPの進展度の指標として呼吸機能を用い、活動性の指標にはKL-6とSP-Dを用いて評価を行った。そして、今回の検討結果からは、BALF好中球比率が呼吸機能および血清マーカーと最も関連していることが判明した。すなわち、好中球が増加しているほど、IPは進展しかつ活動性が高い結果がえられた。一方、BALFリンパ球に関しては、逆にIPの障害範囲が狭かつ活動性が低いことと関連している傾向がみられた。したがって、SSc-IPのBALF細胞所見においては、好中球比率とリンパ球比率、特に前者に注目して判断することが重要であることが考えられた。

SSc-IPに関しては、BALF好中球比率は、CT上のIPの拡がり⁷⁾や呼吸機能の悪化⁸⁾と相関することが報告され、今回の結果は矛盾しないと考えられる。さらに、BALF好中球比率は抗Topo-I抗体陽性群において有意に

高値であった。Witizら⁸もBALF好中球比率が抗Topo-I抗体と相関することを報告している。したがって、SSc-IPの中で、肺内に好中球浸潤が生じる病態と抗Topo-1抗体は何らかの関連があることが推測される。

一方、Bohrら⁹は、SScにおけるBALF細胞所見に関して、BALFリンパ球比率15%以上または好中球比率5%以上を認めた場合をactive BALFと判断し、積極的治療を行うべきであると述べている。しかし、今回の結果からは、BALFリンパ球と好中球の増加している意義は異なり、両者を同様に扱うことは適切ではないと考える。

本研究結果から、BALF細胞所見としては、好中球比率が最も重要であり、5%がおおよそその基準と思われる。また、リンパ球比率に関しても10%が目安とはなるが、好中球比率の方がより重要視すべきであろう。ただし、今回の研究では、治療に対する反応性や長期的予後に関しては検討していない。今後これらの点も含めてBALF細胞所見の検討を行ない、SSc-IPの治療指針の一助となる基準を確立していく必要がある。

E. 結 論

SSc-IPにおいて、BALF好中球比率がIPの進展度および活動性と関連し、臨床的に有用な指標となることが示唆された。

F. 文 献

1. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). a study

of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969,46:428-440

2. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman III RL, Paine R, Flint A, Lynch III JP, Martinez FJ: Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002, 19:275-283

3. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois R: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:1581-1586

4. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 2000, 24:19-33

5. 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

6. 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

7. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Haslam PL, Black CM, du Bois RM: Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:462-468

8. Witt C, Borges AC, John M, Fietze I, Baumann G, Krause A : Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999, 58:635-640

9. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, Frühmann G: Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:400-406

H. 知的所有権の出願・登録
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

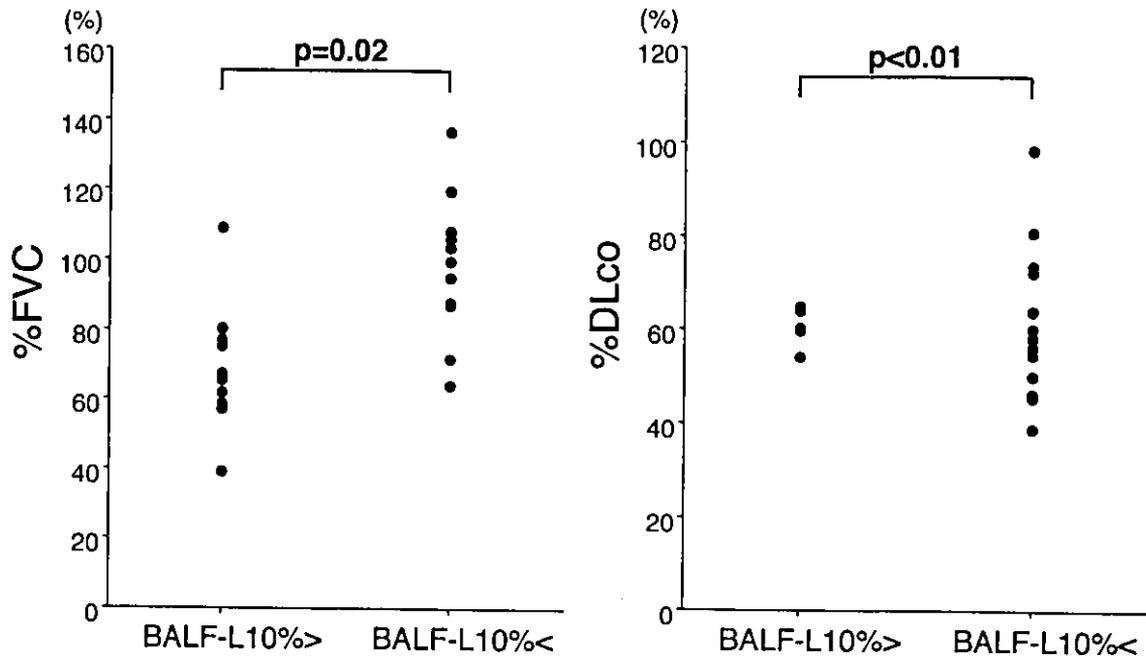


図1 BALFリンパ球比率による呼吸機能の比較

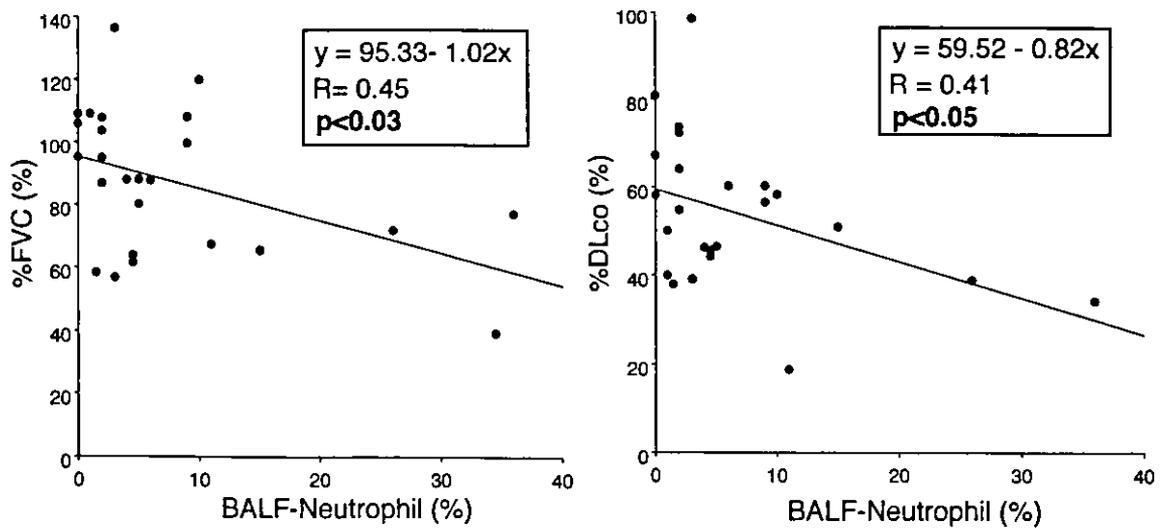


図2 BALF好中球比率と呼吸機能の相関

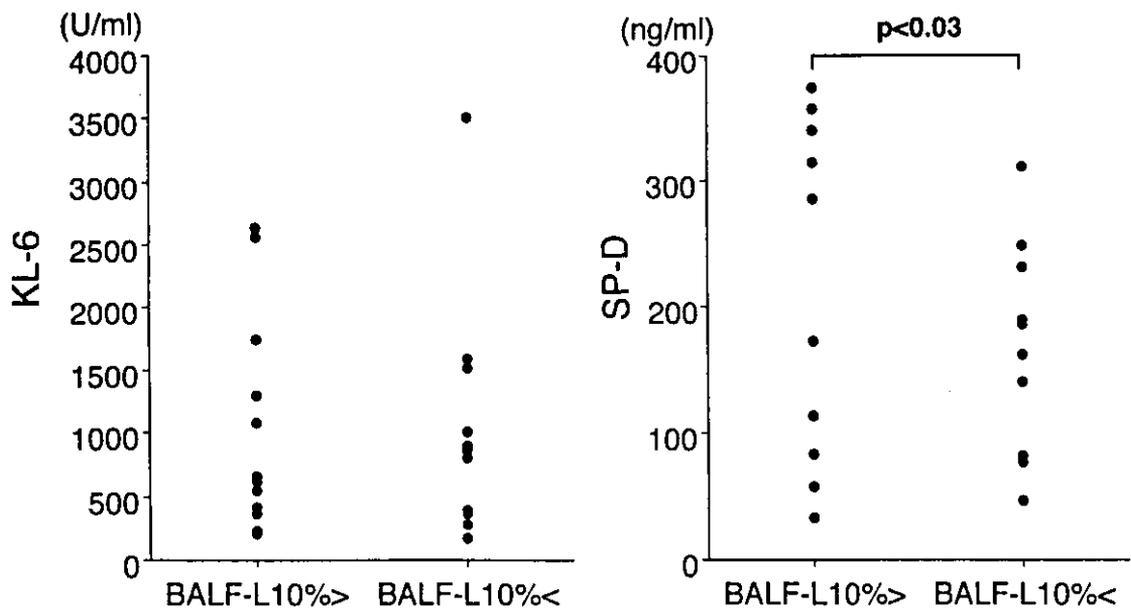


図3 BALFリンパ球比率によるKL-6およびSP-Dの比較

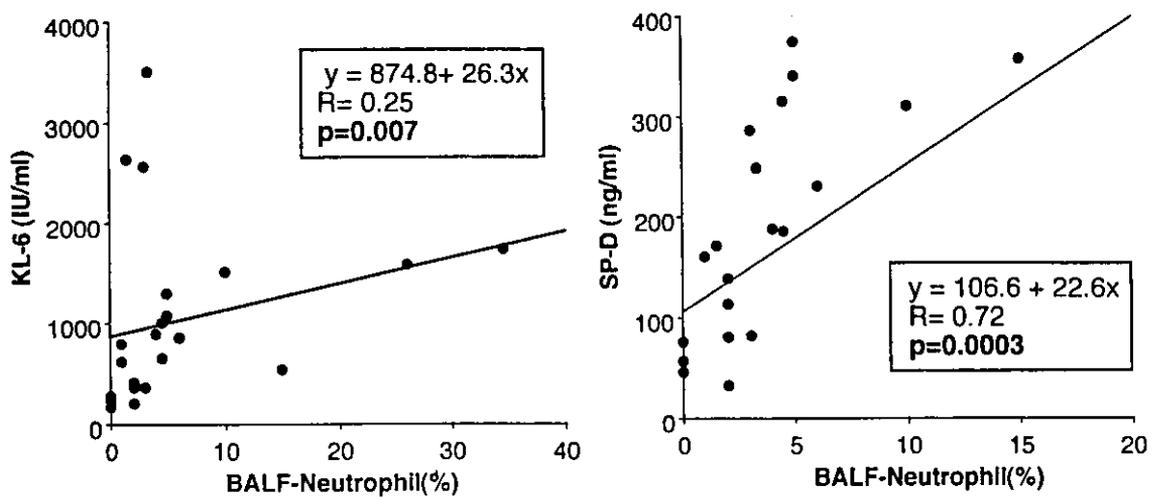


図4 BALF好中球比率とKL-6およびSP-Dの相関

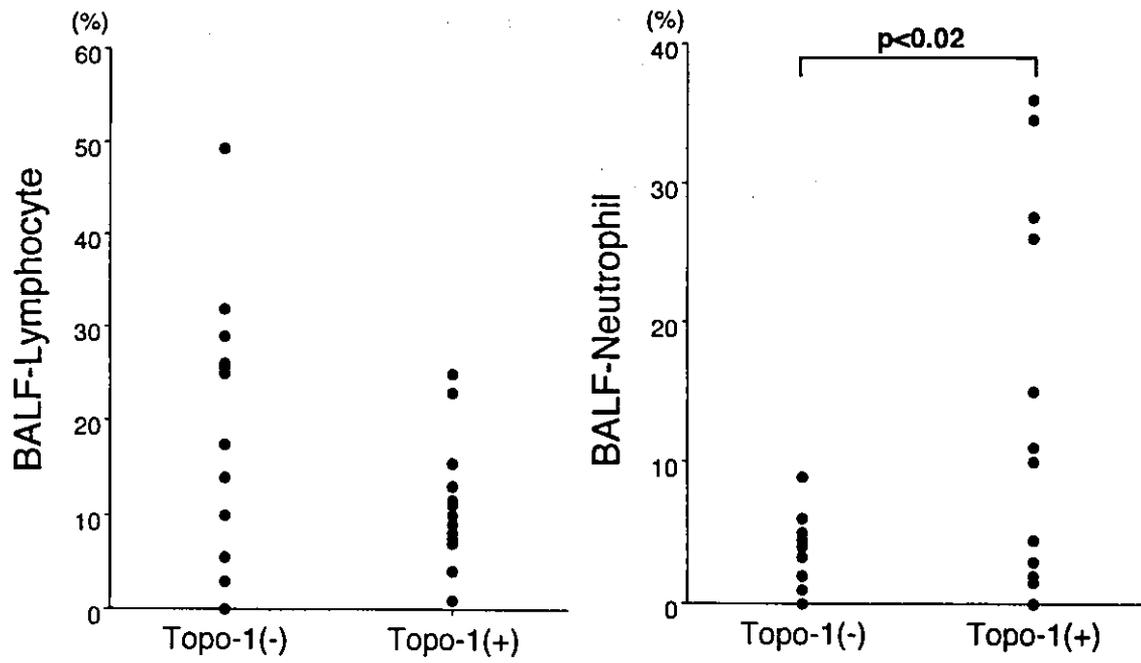


図5 抗トポイソメラーゼI抗体によるBALF好中球比率の比較

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

全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対する
シクロフォスファミドパルス療法

分担研究者	佐藤伸一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
協力者	小村一浩	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生
協力者	築場広一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学特別研究生
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
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
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

当科では全身性強皮症患者に合併した活動性の間質性肺炎に対し、シクロホスファミドパルス療法を施行している。少量の経口プレドニゾンに加え1か月に1回 15×(標準体重) mg のシクロフォスファミド点滴静注を6クールしている。これまで、気管支肺胞洗浄液上リンパ球分画、好中球分画の上昇していた症例やCT、呼吸機能、KL-6、SP-Dが比較的急速に増悪した症例計7例に施行した。そのうち5例はCT、呼吸機能、KL-6、SP-Dの増悪が抑制され、奏功したと考えた。治療抵抗性の残り2例に対してはシクロスポリン内服に変更した。シクロフォスファミドによると思われる骨髄抑制や出血性膀胱炎などの副作用は1例も認めなかった。シクロフォスファミドは全身性強皮症に合併した間質性肺炎の治療に有効であることが示唆された。

A. 研究方法

間質性肺炎（IP）は全身性強皮症（SSc）の予後を決定する重要な内臓病変であるため、IP の治療は SSc 患者において重要である。欧米では SSc に合併した IP に対してシクロフォスファミド（CYC）の有効性を示した報告が散見されるが、本邦の報告例は少ない^{1 2 3 4 5 6 7}。当科で活動性のあるIPを合併したSSc 7例に対してCYCパルス療法を施行したので報告する。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会の診断基準を満たした SSc 患者のうち活動性のある IP を合併している患者を対象とした⁸。①気管支肺胞洗浄液（BALF）上炎症細胞分画が上昇している患者 ②経時的に IP の血清マーカー、胸部 CT、呼吸機能などが増悪してくる患者で①②のいずれかを満たす患者を活動性ありとし、CYC パルス療法の対象とした。CYC は 15mg/kg を月に 1 回計 6 回、点滴静

注した。IP マーカー、胸部 CT、呼吸機能に増悪がないか、いずれか1つでも改善があれば効果あり、いずれかが増悪している場合は効果なしとした。CYC で効果のない場合はシクロスポリン内服に変更した。

C. 研究結果

1) 症例報告

症例1

55歳男性、発症1年で抗トポイソメラーゼ 1抗体が陽性の患者(図1)。胸部 CT 上スリガラス陰影を認め、KL-6が1505、SP-Dが311と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が25%、好中球分画が10%と上昇していたため、活動性ありと判断し、CYC パルス療法を施行した。KL-6、SP-D は順調に低下、呼吸機能では%VC が121 から136、%DLco が33 から46へと改善した。胸部 CT 上も増悪はみられなかった。その後プレドニゾン内服のみで経過良好である。

症例2

症例2は46歳女性、発症2か月で抗核抗体陰性の患者(図2)。CT 上網状影を認め、KL-6が930、SP-Dが231と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が29%、好酸球分画が9%と上昇していたため、活動性ありとしてCYCパルス療法を施行した。KL-6、SP-Dは順調に低下、呼吸機能では%VC が86から95へと改善した。CT 上も軽快し、奏功したと考えた。

症例3

症例3は41歳女性、発症15年で抗トポイソメラーゼ 1抗体陽性患者(図3)。CT 上スリガラス陰影と蜂巣影を認め、KL-6が1583、SP-Dが267と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が19%、

好中球分画が8%、好酸球分画が9%と上昇していたため、活動性ありとしてCYCパルス療法を施行した。KL-6、SP-Dは順調に低下、呼吸機能では%VCが84から97、%DLcoが55から68へと改善した。CT 上の陰影も改善し、その後プレドニゾン内服のみで経過良好である。

症例4

症例4は59歳男性、発症1年で抗トポイソメラーゼ 1抗体陽性患者(図4)。胸部 CT 上ごく狭い範囲にスリガラス陰影を認めた。KL-6が368、SP-Dが167と正常であったが、BALF 上リンパ球分画が58%と上昇していたため、活動性ありとしてCYCパルス療法を施行した。KL-6、SP-Dは安定し、呼吸機能では%DLcoが77から95へと改善した。CT 上は増悪なく、奏功したと考えた。

症例5

症例5は50歳女性、発症3年で抗トポイソメラーゼ 1抗体陽性患者(図5)。CT 上網状影を認め、KL-6が833、SP-Dが356と上昇していた。BALF 上好中球分画が15%、好酸球分画が8%と上昇していたため、活動性ありとしてCYCパルス療法を施行した。この症例は強皮症腎を合併していたため、パルスの間隔を1から5ヶ月とした。KL-6、SP-Dは安定、呼吸機能は変化なく、CTも改善し、奏功したと考えた。

症例6

症例6は41歳女性、発症1年半で抗トポイソメラーゼ 1抗体陽性患者(図6)。前医でステロイドパルス療法2クール施行後当科を受診した。CT 上網状影を認め、KL-6が1009、SP-Dが136と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が14%とやや上昇していたため、活動性ありとしてCYCパルス療法を施行した。しかしパルス療法施行中

にもかかわらず KL-6 が 2410、SP-D が 344 まで上昇したためパルス療法は無効と判断し CYC パルス療法は3クールで中止し、ステロイドパルス療法を1クール施行後シクロスポリンを内服した。治療変更後は KL-6、SP-D は低下、呼吸機能、CT 上も増悪なく、ステロイドとシクロスポリンが奏功したと考えた。(CT はシクロスポリン内服治療後のものである。)

症例 7

症例 7 は 37 歳男性、発症半年で抗トポイソメラーゼ 1 抗体陽性患者(図7)。CT 上ごく狭い範囲にスリガラス陰影認めた。KL-6 は 368 と正常であったが、SP-D が 139 と上昇していた。BALF 分画正常で初診の時点では活動性なしと判断し皮膚に対する少量のステロイドのみで治療していた。ところが、KL-6 が 1311、SP-D が 236 と上昇してきた上、呼吸機能も低下し、CT 上も陰影が増強してきた。そのため活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。パルス療法施行中は KL-6、SP-D の上昇は一旦止まり、呼吸機能も安定したが 6 クール終了後からマーカーが再度上昇したため、シクロスポリン内服を追加した。シクロスポリン内服開始後、マーカーは徐々に低下した。呼吸機能、CT に変化はなかった。シクロスポリン内服が奏功したと考えた。(CT はシクロスポリン内服治療後のものである。)

2) BALF と治療効果

CYC パルス療法を施行した 7 人の BALF 分画と治療効果を検討した(図8)。症例1から5までを治療奏功群、症例6、7を治療抵抗群として比較すると、治療奏功群で BALF での炎症細胞分画が上昇している傾向があった。

D. 考察

今回当科で施行した活動性の IP に対する CYC パルス療法は7人中5人が奏功した。症例1から3では%VC、%DLco とも CYC 開始後約 10 か月で 10%程度上昇した。症例4は%DLco が 18%上昇した。症例5から7は%VC、%DLco の変化は 5%以内であった。海外の CYC 治療例の成績は呼吸機能に変化なしという報告⁵から 10%程度上昇するという報告^{1 2 4 7 6}があり、当科の治療成績とはほぼ同等であった。本邦での SSc に対する CYC 療法の詳細な報告はないが、今回の検討で日本人でも CYC の効果が海外の成績と同等であることが示唆された。

また、7人中2人は治療抵抗性であったが、シクロスポリンに変更することで IP の進行を止めることができ奏功したと考えた。SSc に合併した IP に対するシクロスポリンの有効性を示した報告は少ないものの⁹、特発性 IP¹⁰、皮膚筋炎に合併した IP¹¹に対する有効性は散見され、今後 CYC に抵抗性であった場合試みられてもよい治療法となりうる。

今回の検討では治療効果判定は従来より行われている呼吸機能、CT に加え KL-6、SP-D にて行った。特に症例7では呼吸機能や CT よりも早期に KL-6、SP-D 値が変動したため、より早い段階で治療法を再考することができた。これまで、KL-6 が SSc に合併した IP のモニタリングに有用であることが報告されているが¹²、CYC パルス療法の治療効果をみる場合にも有用であることが示唆された。

当科での CYC 治療患者では治療奏功群で BALF での炎症細胞分画が上昇している傾向があった。SSc に合併した早期、活動性の IP では肺

胞の炎症、BALF での炎症細胞分画が上昇していることが報告され¹³、CYC パルス療法のような比較的強力な免疫抑制療法が奏功することと矛盾しない。海外での SSc に伴う IP に対する CYC 治療報告でも肺胞の炎症所見の強いものでは CYC が奏功するとされている³。以上から、BALF により CYC パルス療法の治療反応性が予想できる可能性が示唆された。

当科での CYC パルス療法では、はっきりとした出血性膀胱炎、骨髄抑制、IP 増悪などの副作用は1例も認めなかった。さらに、長期的には発癌性などにも留意すべきであるが、CYC パルス療法は BALF、CT 所見などより慎重に適応を検討した上であれば、SSc に合併した IP に対する有用な治療法であることが示唆された。

E. 結論

SSc に合併した IP に対する CYC パルス療法の短期有効性が示唆された。今後長期にわたる成績を検討する必要がある。

F. 文献

1. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:729-35.
2. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999;18:455-61.
3. 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;132:947-54.
4. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298-304.
5. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. 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* 2002;29:2371-8.
6. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2256-61.
7. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse

- | | |
|--|---|
| <p>systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2003;22:289-94.</p> <p>8. Committee SfSCotARADaTC. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980;23:581-90.</p> <p>9. Filaci G, Cutolo M, Basso M, Murdaca G, Derchi L, Gianrossi R, et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. Rheumatology (Oxford) 2001;40:1431-2.</p> <p>10. Nicod LP. Recognition and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs 1998;55:555-62.</p> <p>11. Gruhn WB, Diaz-Buxo JA. Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. J Rheumatol 1987; 14:1045-7.</p> <p>12. 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;21:429-36.</p> <p>13. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. Am J Med 1990;88:470-6.</p> | <p>G. 研究発表</p> <p>1. 論文発表
なし</p> <p>2. 学会発表
なし</p> <p>H. 知的所有権の出願・登録状況
なし</p> |
|--|---|

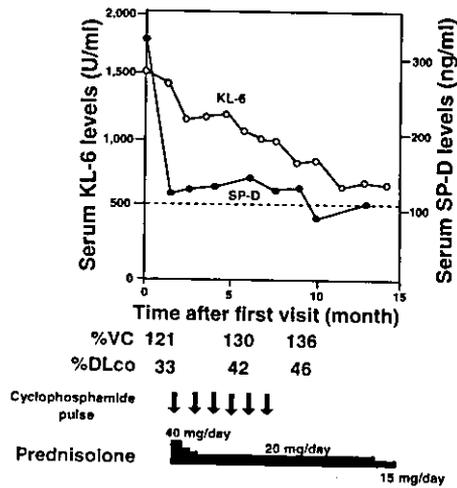


図1 症例1

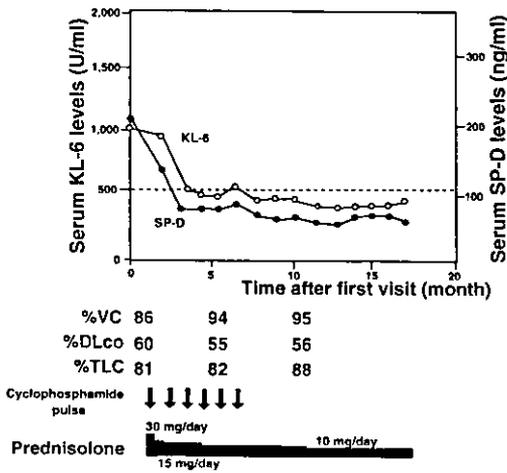


図2 症例2

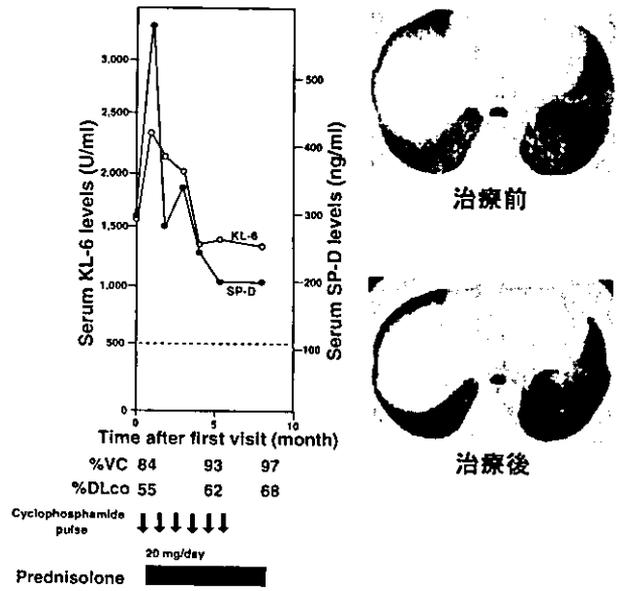


図3 症例3

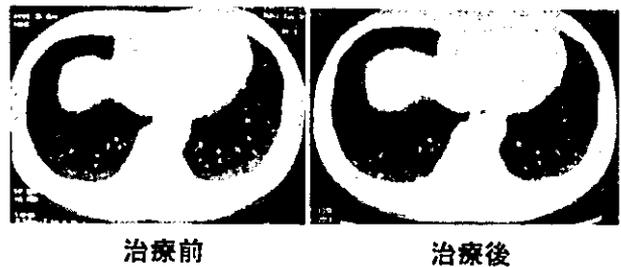
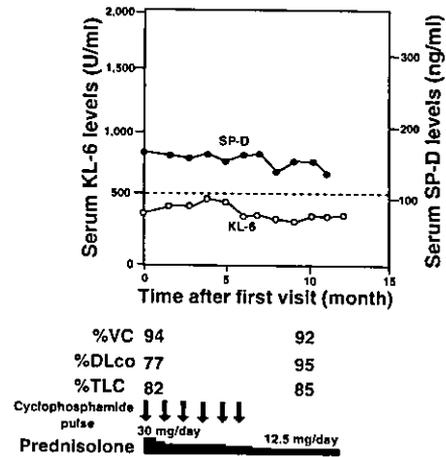


図4 症例4