

と診断した。抗原回避のみで経過観察中であるが増悪は認めていない。

考 察

特発性間質性肺炎（IIPs）に関しては、ようやくガイドラインが作成されたばかりであり、臨床診断と病理診断の整合性など多くの問題を抱えている。特に UIP パターンに関しては、病理医の間でも意見の統一がなされていない。従来予後不良といわれている特発性肺線維症（IPF）に関しても、軽症例、長期経過例の存在や、膠原病未発症例や慢性過敏性肺臓炎との異同、といった数々の疑問点が指摘されている。

今回検討した 40 症例は、典型的 IPF と比べ、BALF 総細胞数・リンパ球%がやや多く、蜂窩肺を呈さない症例が多い印象を持った。また観察期間は短いものの、悪化症例が少ないように思われた。こうした臨床像の違いが UIP vs “others” という病理所見の違いと相関しているのか、また “others” すなわち二次性間質性肺炎なのか、などについては今後の検討課題である。実際には、病理所見からのフィードバックで慢性鳥飼病の確定診断に至る症例や、経過中に膠原病が確定する症例もあり、典型的 UIP パターンと異なる病理所見を呈する場合には、臨床的に原因を追求することが重要であると思われる。

結 論

病理診断 “others” の症例には、慢性過敏性肺臓炎や膠原病肺といった二次性の間質性肺炎あるいはその疑い症例が含まれていた。UIP パターンと診断されているものの中に、このような二次性のものが含まれている可能性があり、UIP パターン再評価も含め、慎重な検討が重要であると思われた。

※鳥抗原関連検査をしていただいた東京医科歯科大学の吉澤靖之先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Swigris JJ, Kuschner WG, Kelsey JL, Gould MK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Challenges and Opportunities for the Clinician and Investigator. Chest 2005; 127: 275-283
- 2) 【特発性間質性肺炎をめぐって】IIPs の診断と治療, 病理所見. 小橋陽一郎. 日呼吸会誌, 2004, 42 (1) : 37-42.

免疫抑制劑療法

ARDSにおけるステロイド初期療法の検討：

パルス療法は必要か？

早期のステロイドは本当に無効か？

一門 和哉 村中 裕之 具嶋 泰弘 岩本 範博
菅 守隆*

我々は、高分解能CT所見がARDS/AIPの病理学的病期をよく反映し、AIPやARDSにおいて予後因子となることを報告してきた。今回は、ステロイドパルスと低用量ステロイドの効果を比較検討し、HRCT所見上の病理学的進展度の違いによる治療反応性を評価した。ARDS症例パルス群29例と低用量群32例で、生存率および人工呼吸器離脱日数の比較では、両群に有意差を認めなかった。一方、人工呼吸器離脱早期例・離脱困難例と生存例・非生存例のHRCTスコアは、離脱早期例および生存例で有意に低値であった。ARDS初期療法における低用量ステロイドはパルス療法と同等であり、HRCT上病理学的により早期例に効果的である。

はじめに

急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) は、急性発症、著明な低酸素血症 (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg)、胸部 X 線写真にて両側びまん性の浸潤影の出現があり、心原性の要因が否定される非水圧性肺水腫と定義され、急性肺傷害として類別される病態のスペクトラムの中で最も重篤な病態である^{1,2)}。

ARDS の病態の重篤性から、組織学的な検討は行われることが少なく、これまで行われてきた治療に関する臨床試験の全ては、ARDS 発症からの日数によって、その進行度が規定されてきた。とりわけ薬物治療、ステロイドを例にとれば、発症早期の短期の超大量ステロイドパルスは無効であり³⁾、亜急性期増殖期以降の約1ヵ月を超える長期のステロイドの有効性が報告されている^{4,6)}。

我々は、ARDS の病理組織像であるびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) の病理学的病期 (急性浸出期、亜急性増殖期、慢性線維化期) と高分解能 CT (HRCT) 所見との対比の検討から、HRCT 所見が DAD の病理学的病期を反映することを報告してきた^{7,8)}。さらにこの知見と、HRCT が肺野全体の病理学的病期を表わすことを応用し、特発性の ARDS/DAD である急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 症例において、HRCT による評価が AIP の予後因子になりうることを報告した⁹⁾。さらに、様々な原因や基礎疾患を有する一般の ARDS 症例においても、HRCT による評価が独立した予後因子となりうること、発症 28 日までの人工呼吸器離脱率および圧外傷発生率の予測に有用であることも報告した¹⁰⁾。

今回の検討の目的は、(1) ステロイドパルス療法と低用量ステロイドの

効果について、比較検討し、(2) HRCT による病理学的進展度からみたステロイドの反応性について検討を行った。

対象と方法

(1) ステロイドパルス療法と低用量ステロイドの効果についての検討

1) 症例

61 症例の臨床的背景因子を表 1, 2 に示す。パルス群と比較して、低用量群では、有意に高齢であり、全身的重症度を示す APACHE II スコアも高値であった。また、酸素化についても、低用量群

表 1 対象症例とステロイドの投与方法

ATS/ERSの診断基準を満たすARDS 61症例		
	パルス療法群 (n = 29)	低用量群 (n = 32)
ARDSの原因		
肺炎	41%	41%
敗血症	13%	34%
誤嚥性	9%	17%
術後	9%	0%
薬剤	6%	0%
溺水	3%	0%
膵炎	3%	0%
原因不明	16%	7%
ステロイド投与量	mPSL 1-2g, 1-3コース 維持漸減(1-2ヵ月)	mPSL 2 mg/kgより 維持漸減(1-2ヵ月)

N.S.

表 2 パルス療法群と低用量群の背景因子の比較

	パルス療法群 (n = 29)	低用量群 (n = 32)	p Value
年齢	60.6 ± 16.9	74.3 ± 10.1	0.0007
性 (男性/女性)	22 / 7	23 / 9	N.S.
肝硬変の合併	6.3%	3.4%	N.S.
APACHE II Score (ARDS診断時)	16.5 ± 4.3	20.4 ± 5.1	0.026
SOFA score (ARDS診断時)	6.2 ± 2.6	6.8 ± 3.1	N.S.
McCabe score (ARDS診断時)	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.6	N.S.
Direct /Indirect injury	15 / 14	19 / 13	N.S.
PaO ₂ / FiO ₂ (ARDS診断時)	137.2 ± 68.9	117.8 ± 75.6	0.069
HRCT score	247.3 ± 63.4	226.1 ± 60.5	0.08

Median ± SD, Mann-Whitney U test
Chi-square test or Fisher's test

済生会熊本病院呼吸器科

* 分担研究者

でより低値の傾向であった。ステロイドの投与方法については、メチルプレドニゾロン 1-2g/day のパルス療法を 1-3 コース施行した群であり、低用量群は、2mg/kg 換算のメチルプレドニゾロンが用いられ、ともに、反応をみながら、1-2 ヶ月かけて漸減維持を行った。

2) HRCT による肺野全体のスコアの算出 (CT による病理学的進展度の定量的評価)

これまでの報告^{9,10)}と同様に、病理学的病期に対応した6つのHRCT所見について、段階的に1-6点のスコアを設定した^{9,10)}。すなわち、一見正常に見える領域を1点、すりガラス状陰影を2点とし、最も病期の進んだ蜂巣肺を6点とした。このスコアに各所見の広がり(%)を乗じ、その総和をもって算出した。このスコア化の特徴として、領域毎の病期の違いが反映され、線維増殖性変化が広範囲になるほどHRCTスコアは高値となる点がある。

3) 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱の有無と、予後の比較

パルス群と低用量群で、発症 28 日以内の人工呼吸器離脱の有無と予後について比較検討した。

(2) HRCT による病理学的進展度からみたステロイドの反応性について検討

発症 21 日以内の人工呼吸器早期離脱群と離脱困難群および、生存例と非生存例で、HRCT スコアを比較した。

結 果

(1)ステロイドパルス療法と低用量ステロイドの効果についての検討

図1に死亡率および発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数についての結果を示す。

パルス群と比較し、低用量群にて死亡率にて約 9%、人工呼吸器離脱日数においても良好な傾向が見られたが、両群に有意差はみられなかった。

また、図2に示すように、パルス群と低用量群での、ステロイド使用に伴う感染症としての人工呼吸器関連肺炎の頻度、および圧外傷の頻度についても、両群に有意差を認めなかった。

(2)HRCT による病理学的進展度からみたステロイドの反応性について検討

図3に人工呼吸器早期離脱例と離脱困難例のHRCTスコアおよび、生存例・非生存例のHRCTスコアを示す。早期離脱例は、離脱困難例と比較して、有意にHRCTスコアは低値であり、生存例においても、統計学的に有意差をもって、非生存例より低値であった。以上より、ステロイドの反応性は、病理学的により早期例に有効と考えられた。

死亡率や人工呼吸器離脱率では、効果に差がない。

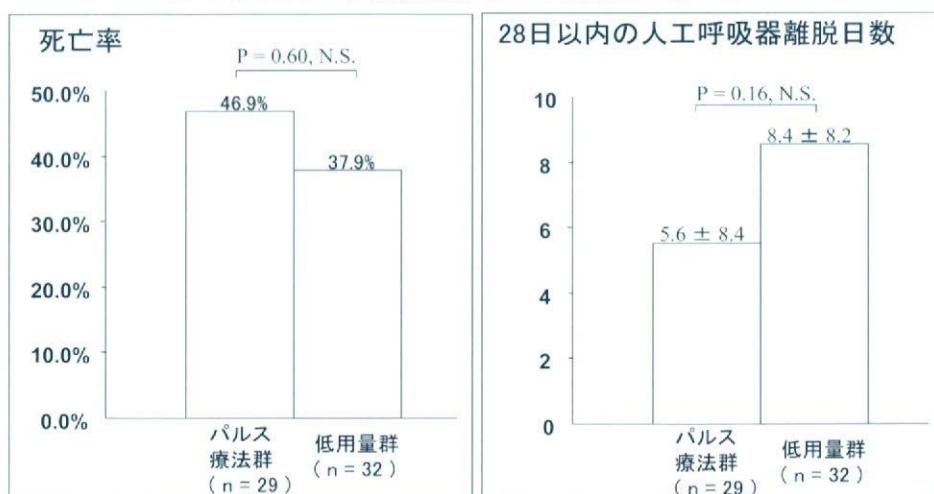


図1 ARDSに対するパルス療法と低用量ステロイドの効果

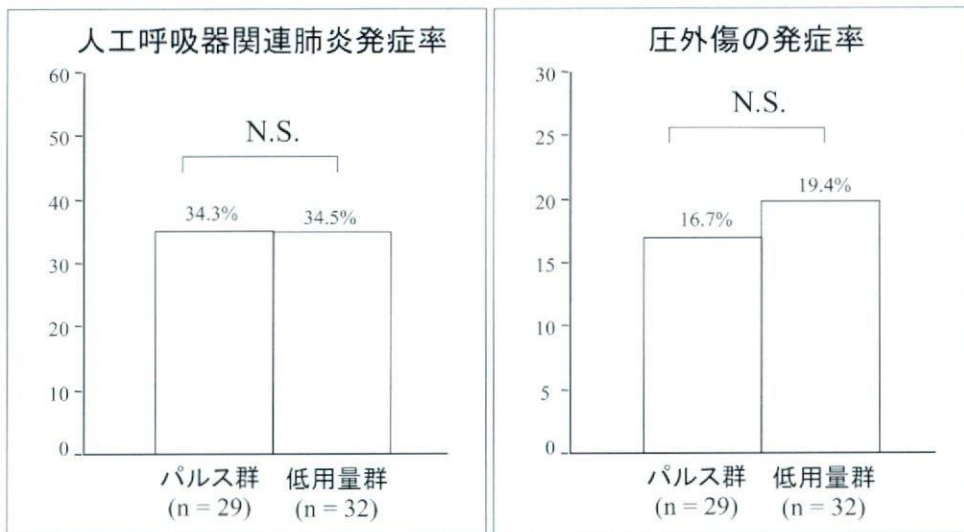
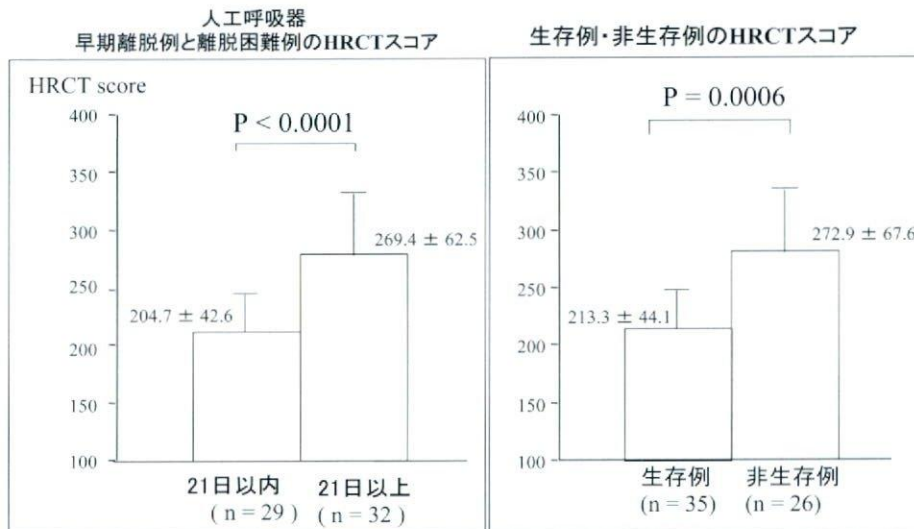


図2 ステロイド使用例における人工呼吸器関連肺障害



“早期離脱例および生存例は、有意にHRCT低値で病理学的早期である。”

図3 人工呼吸器離脱と予後からみたHRCTスコアの比

考 察

ARDSにおけるステロイド療法において、本邦やアジアで使用されることの多いパルス療法と、1998年にMeduriら⁶⁾の提唱した低用量ステロイド療法の効果を比較した報告はない。欧米でエビデンスとなっているARDSのパルス療法の無効性については、超大量短期使用に対してのみであり、本邦で使用されるパルス後漸減維持療法と、低用量開始後の漸減維持療法の効果の比較は必要と考えられる。実際に本邦の特発性間質性肺炎のガイドライン¹¹⁾において、AIPの治療で、2つの治療は併記されているものの、データがないのが現状で

ある。今回、2つの治療効果には明らかな有意差は見られなかったが、低用量群が生理学的背景因子で重症例であったにも関わらず、生存率、人工呼吸器離脱日数は改善傾向であった。今回のデータでは、少なくともパルス療法がより効果的とする結果は得られておらず、低用量ステロイドで十分ではないかと考えられる。

しかしながら、近年ステロイドパルス療法の効果として、従来のgenomicな効果以外に、non-genomicな作用が報告されている¹²⁾。ステロイドが直接的に細胞膜に作用するとするnon-genomicな効果は、その発現の迅速さによって、パルス療法が選択される場合もあると考えられる。

近年、重症者や敗血症患者、さらに重症市中肺炎症例の潜在的副腎機能低下状態に対する補充療法的意味合いでのステロイド使用の報告が蓄積されている¹³⁻¹⁵⁾。ARDSの場合は、病態が異なり、また使用ステロイドの種類や使用期間が異なるものの、Meduriら¹⁶⁾は、ARDS症例において、ACTHやコルチゾール値の推移を評価し、ARDS症例でも同様に潜在的副腎機能低下状態にあること、さらに低用量ステロイドによる改善を報告している。現状では、余程の禁忌がない限りは、ARDSにステロイドを使用することについては、コンセンサスが得られているようであるが、使用するステロイド量や使用期間については、今後前向き研究が必要と考えられる。

Bernardらの報告により、ARDS早期超大量ステロイドの短期使用は認められていない。我々は、ARDS症例を、病理学的病期を反映するHRCTを用いて評価した場合に、臨床的には早期(発症3日以内)であっても、その病理学的進展度は様々であることを報告した¹⁰⁾。よって、HRCT所見を物差しとして、今回病理学的進展度によるステロイドの反応性を検討した。従来のステロイドは早期には無効という結果に反し、病理学的にはより早期症例において、人工呼吸器の早期離脱と予後良好な結果が得られた。従来の発症からの日数のみで規定されたARDSの進行度は、病理学的にヘテロな集団を対象としている可能性があり、ステロイドなどの薬物療法を初めとする治療反応性の指標としての、病理学的進展度を反映するHRCTの有用性が期待される。

結論として、ARDS初期療法における低用量ステロイドはパルス療法と同等であり、HRCT上病理学的により早期例に効果的であると考えられる。

参考文献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham L, Carlet J, Falke L, Hudson M, Lamy M, LeGall JR, Moris A, Spragg R and the Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes: and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 20: 225-232, 1994.
- 2) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342; 18: 1334-1349.
- 3) Bernard GR, *et al.* High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317: 1565-1570, 1987.
- 4) Meduri GU, Belenchia JM, Koeniger E, *et al.* Fibroproliferative phase of ARDS clinical findings and effect of corticosteroids. *Chest* 100; 943-952, 1991.
- 5) Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, *et al.* Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Pattern of response and predictors of outcome. *Chest* 105; 1516-1527, 1994.
- 6) Meduri GU, Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 280: 159-165, 1998.
- 7) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Chest* 112: 333-338, 1997.
- 8) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, Johkoh T, Iyonaga K, Yokoyama T, Honda O, Shigeto Y, Tomiguchi S, Takahashi M, Itoh H, Ikezoe J, Muller NL, Ando M.
- 9) Ichikado K, Suga M, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Takahashi M, Ando M. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* Jun 1; 165 (11) : 1551-1556, 2002.
- 10) Ichikado K, Muranaka H, Suga M, *et al.* Thin-section CT can predict prognosis in acute respiratory distress syndrome: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238: 321-328.
- 11) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 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 2004 南江堂
- 12) Falkenstein F, *et al.* Multiple actions of steroid hormones- a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513-555.

- 13) Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, *et al.*
Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520.
- 14) Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Eng J Med* 2003; 348: 727-734.
- 15) Confalonieri M, Urbino R, Potena A, *et al.*
Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia. A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-248.
- 16) Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, *et al.*
Prolonged methylprednisolone treatment suppress systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 983-991.

特発性肺線維症の急性増悪症例に対する治療法の検討

石井 芳樹* 武政 聡浩

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪症例に対する治療法は、未だ確立されたものではなく、各施設ごとに個々の対応を余儀なくされている。2001年から2005年にかけて、IPFの経過中に急性増悪を呈した症例の治療法を retrospective に検討してみた。対象者14人の内訳は、男性10人、女性4人で平均年齢は69.5歳であった。使用した治療薬は、抗生剤、ステロイド、シクロホスファミド (CPA) 療法、シクロスポリン (CYA) およびシベレスタットナトリウム (シベレスタット) などであった。急性増悪3ヶ月後の生存率は28.6%であった。今回の検討では、治療無効例 (死亡例) と有効例 (改善例) の臨床的背景には、明らかな差を認めなかった。また、治療の有効性をあらかじめ予測する指標は認められなかった。IPFの急性増悪において、限られた症例に対してはステロイドパルス療法が有効であったものの、全体的に予後不良であり、より効果の高い治療法の確立が望まれる。

Clinical Features and Outcome of Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Yoshiki Ishii, Akihiro Takemasa

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

Treatment for acute exacerbation of IPF has not been established and the prognosis is very poor. Corticosteroids and other immunosuppressive drugs have been attempted for the treatment, however, effect is very limited. To examine the efficacy of medical treatment on acute exacerbation of IPF, we report our experience in treating 14 patients. Four out of 14 patients (28.6%) have survived for 3 months. Clinical backgrounds were similar between survived patients and died. There was no clinical marker to tell the prognosis in this study. More effective treatments will be necessary for the patients with acute exacerbation of IPF.

Table 1 急性増悪診断基準

はじめに

特発性間質性肺炎 (IPF) は有効な治療法は確立されておらず, 一般に慢性進行性の臨床経過をたどる予後不良の疾患である。咳嗽, 労作時呼吸困難を自覚した後は5年前後で50%が死亡する。通常は, ゆっくりと進行するが, ときに数時間から数日の経過で増悪することがあり, 「急性増悪」とよばれる¹⁴⁾。急性増悪は, 我が国で提唱された概念で, IPFの慢性経過中に新たな陰影の出現とともに, 呼吸不全が急速に進行する病態である。慢性期と同様に, 急性増悪に対しても有効性が確立された治療法はない。一般的には, ステロイドのパルス療法が行われ, 一時的な効果が得られることは多いが, 生存そのものに対する効果は確認されていない。そこで, 急性増悪を呈したIPF患者の臨床背景と, 現行の治療法の効果を検討した。

A. IPF経過中に1ヶ月以内の経過で、以下の3項目すべてを認める場合
① 呼吸困難の増強
② HRCT 所見で蜂巣肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
③ 動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下でPaO ₂ 10mmHg 以上)
B. 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
C. 参考所見:
(1) CRP, LDH の上昇
(2) KL-6, SP-A, SP-D などの上昇

方 法

2000年から2005年にかけて, IPFの経過中に急性増悪を呈した症例の治療法をretrospectiveに検討した。IPFの診断および急性増悪の診断は, 呼吸器学会によるIPF診断と治療の手引き2004⁵⁾に基づいた (Table 1)。

各統計数値の有意差の検定には① Fisher's exact probability test, ② F-test, ③ Unpaired t-test を適宜使用した。

結 果

1. 対象患者背景

対象者14人の内訳は, 男性10人, 女性4人で平均年齢は69.5歳であった。外科的肺生検で診断された症例は2例であった。急性増悪3ヶ月後の生存例は4例で, 生存率は28.6%であった (Table 2)。4例中1例は, 呼吸状態は安定していたもの

の, 急性増悪発症4ヶ月後に突然の心停止を起こして死亡した。その他の3例は, 1年以上生存した。対象患者を死亡例と生存例に分類して分析してみた (Table 3)。男女比, 平均年齢, 喫煙歴, Brinkman index, 急性増悪発症前のプレドニゾロン使用割合および在宅酸素療法施行患者の比率のすべてにおいて, 死亡例と生存例の間に統計学的有意差を認めなかった。

2. 急性増悪に関する各臨床データの比較

咳嗽や労作時の呼吸困難感などの出現時期から発症時を推定し, 急性増悪までの罹病期間を比較した (Fig. 1)。推定発症時から急性増悪までの罹病期間は, 死亡例と生存例の間に統計学的有意差を認めなかった。

急性増悪前のKL-6の値も同様に比較したが, 死亡例と生存例の間に統計学的有意差を認めなかった (Fig. 2)。

急性増悪時の血清マーカー (KL-6, surfactant protein D: SP-D, surfactant protein A: SP-A), 末梢白血球数 (white blood cell: WBC), 肺胞気動脈血酸素分圧較差 (alveolar-arterial oxygen tension difference: AaDo₂) の値, C reactive protein (CRP) お

Table 2 対象症例

対象者	14 症例
男性	10 症例
女性	4 症例
外科的肺生検による 病理組織診断施行	2 症例
平均年齢	69.5 ± 11.5
生存率 (急性増悪3ヶ月後)	28.60% (4 症例/14 症例)

獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科

* 研究協力者

Table 3 対象症例

	死亡例	生存例	
人数	10	4	
男性	7	3	
女性	3	1	
平均年齢	70.4±11.5	67.3±11.1	NS
喫煙歴	40%	75%	NS
Brinkman Index	483±661	880±698	NS
急性増悪前プレドニゾン (PSL) 使用割合と量[mg/日]	40% 15.0±10.8	0%	NS
在宅酸素療法患者	10%	50%	NS

* NS：統計学的有意差無し

よび lactose dehydrogenase (LDH) についても同様に比較したが、死亡例と生存例の間に統計学的有意差を認めなかった (Fig. 3)。

3. 急性増悪時の治療比較

急性増悪時に使用した治療薬は、抗生剤、ステロイド、CPA、CYA およびシベレスタットなどであった (Table 4)。死亡例では、全例 3 回目の mPSL パルス療法までに症状が増悪し、治療開始後 20 日以内に動脈血酸素分圧 (PaO₂) の悪化を認め、その後改善しなかった (Table 5)。また、CPA、CYA やシベレスタットを投与する前に死亡する例も認めた (Table 4)。これに対し、生存例では 4 例中 3 例が mPSL パルス療法のみで改善を認め、mPSL パルス療法のみでは効果不十分のため CPA を加えた症例が 1 例あった。全例で、治療開始後 25 日以内に PaO₂ の改善を認めた (Table 4, 5)。

急性増悪後に使用した PSL 換算総ステロイド投与量は、死亡例と生存例の間に統計学的有意差を認めなかった (Fig. 4)。ただし、死亡例の入院期間および生存例の入院期間は、それぞれ 22.1±12.7 日および 70.3±25.3 日 (p=0.0004) であり、死亡例では生存例に比べ短時間で同程度のステロイドが投与されていた。

急性増悪治療前後 1～2 週間での KL-6 値の変動は、統計学的に有意な差を認めなかった (Fig. 5)。また、治療 1～2 週間後の KL-6 値も死亡例と生存例の間に有意差を認めなかった (データの提示なし)。

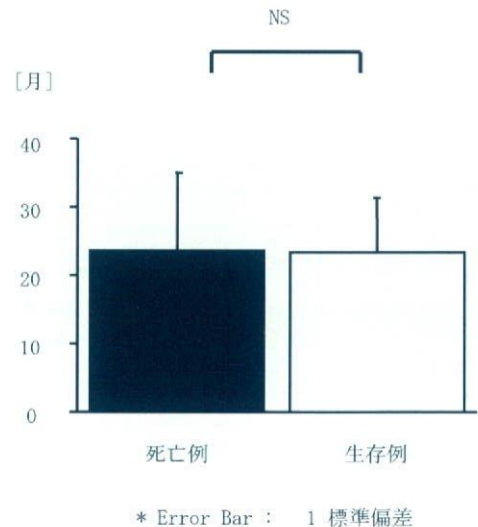


Fig.1 推定発症時から急性増悪までの罹病期間

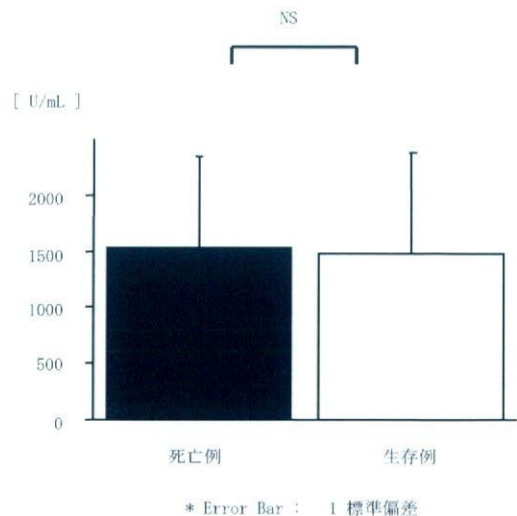


Fig. 2 急性増悪前 KL-6 値

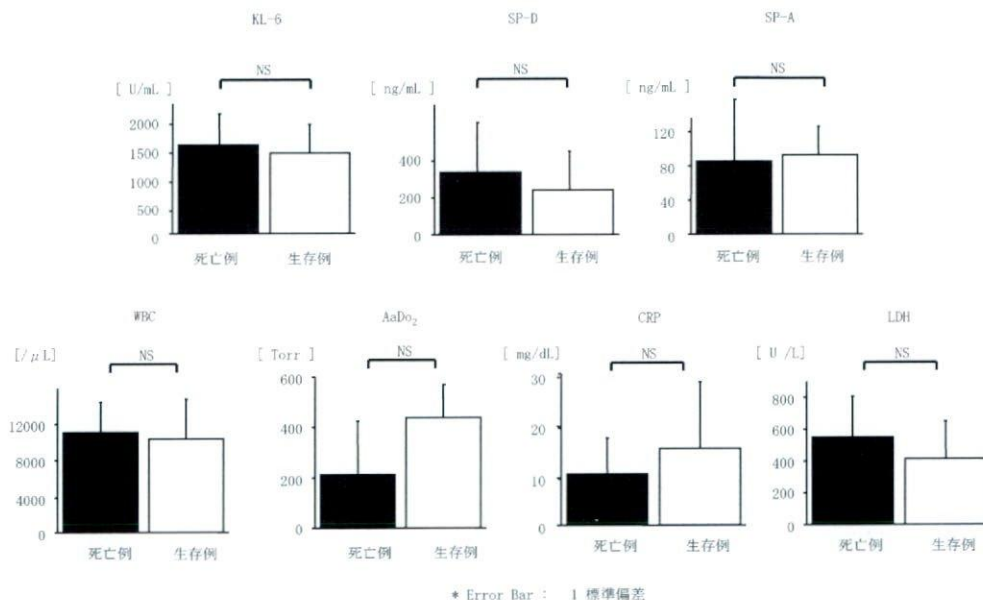


Fig.3 急性増悪発症時

Table 4 各症例毎の治療方法

死亡例				
Case	mPSL 回数	CYA	シプレスタット	CPA
1	●●●	●		
2	●			
3	●●●●	●	●	
4	●●●●●	●		
5	●	●	●	
6	●			
7	●		●	
8	●●			
9	●			
10	●●			
生存例				
Case	mPSL 回数	CYA	シプレスタット	CPA
11	●●			
12	●●			●●
13	●●●			
14	●●			

Table 5 生存例と死亡例の治療法の比較

死亡例	生存例
全例 3 回目の mPSL 療法までに悪化	3 症例 (75%) 1 回目の mPSL 療法に反応 1 症例 (25%) CPA 療法に反応
全例 治療開始後 20 日以内に PaO ₂ の悪化を認め、その後改善なし	全例 治療開始後 25 日以内に PaO ₂ の改善あり

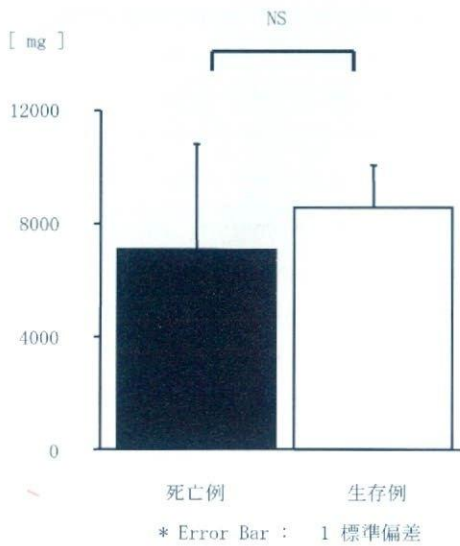


Fig.4 急性増悪後総 PSL 換算ステロイド投与量

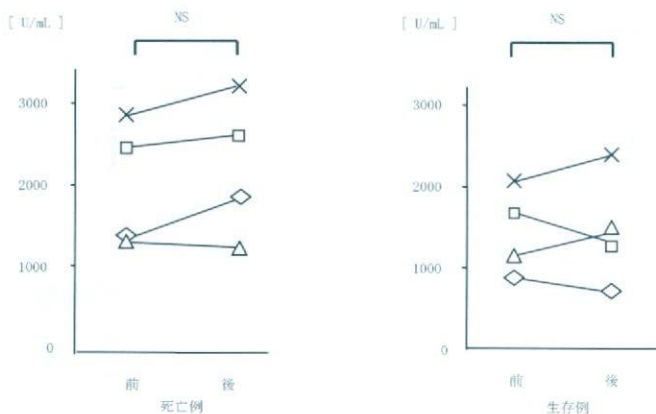


Fig.5 mPSL パルス療法前後 1～2 週間での KL-6 値変動

考 察

Martinez ら⁶⁾によると、軽症～中等症の IPF 患者の臨床経過では、IPF 自体が死亡原因となっている患者の 40% が急性増悪であると報告している。慢性期と同様に、急性増悪についても有効性が確立された治療法はない。急性増悪が疑われたら、ステロイドパルス療法および維持療法 (PSL・免疫抑制剤) を可能な限り早期に行う。ステロイドパルス療法は、有効性を評価しながら 1 週間程度の間隔で十分な効果が得られるまで繰り返す。効果不十分であれば、CPA パルス療法を検討する。これらが、現在の治療の概要である。

ステロイドパルス療法の初期治療効果について、Inase ら⁷⁾は急性増悪 13 例中 8 例 (62%)、高橋ら⁸⁾

は 17 例中 9 例 (53%) で改善がみられたと報告した。ステロイドパルス療法後の予後については、32 例の急性増悪例で 3 ヶ月以内に 14 例 (43%) が死亡し、1 年未満で 22 例 (69%) が死亡したと報告されている⁹⁾。

今回の当施設での検討では、治療による改善率は 28.6% と低値であった。しかし、改善例では、その後 1 年以上生存した症例が 4 例中 3 例であった。その点で、急性増悪 1 年後の生存率としては、以前の報告と矛盾しない結果と考えられた。以前の報告では、ステロイド有効例は比較的軽症例・ステロイド未治療例が多かったとしている⁸⁾。今回の検討でも、この結果と矛盾していなかった。

近年、新たな治療法として PSL と CYA の併用の有用性が報告され、試みられるようになっていく⁷⁾。また、上記方法で改善がみられないときに CPA パルス療法の併用が検討される^{10,11)}。全身性炎症反応症候群 (SIRS) に伴う急性肺障害治療薬としてシベレスタットが承認されたが、IPF 急性増悪治療薬としての効果も期待されている¹²⁾。

今回の検討では、症例も少なく CPA、CYA およびシベレスタットの有効性を論じることはできないと考えられた。

急性増悪時には、CRP、赤沈値、WBC および LDH などの有意な上昇や、PaCO₂、PaO₂ などの有意な低下が認められる。また、生存群と死亡群で比較した場合、生存群で増悪時の CRP が有意に高値であることが示されている¹³⁾。また、急速進行性の IPF において、治療効果の指標に KL-6 が有用であることが示されている⁹⁾。

しかし、今回の検討では、治療の有効性をあらかじめ予測する指標は認められなかった。そこで、今後は prospective な検討からこれらの点も含めて再検討していく必要があると考えられる。

IPF の急性増悪において、限られた症例に対してはステロイドパルス療法が有効であったものの、全体的に予後不良である。今後は、より効果の高い治療法の確立と、治療の反応性を示す指標の検討なども望まれる。

参考文献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, *et al.* Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in these cases. *Chest* 1993; 168:79-83.
- 2) Akira M, Hamada H, Sakatani M, *et al.* CT findings during the phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 3) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-826.
- 4) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, *et al.* Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonia: an autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 709-714
- 5) 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:特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.
- 6) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 7) Inase N, Sawada M, Ohtani Y, *et al.* Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Internal Med* 2003; 42: 565-570.
- 8) 高橋 亨, 棟方 充, 大塚義紀, ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するステロイドパルス療法施行例の予後. *日胸疾会誌* 1997;39:9-15.
- 9) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, *et al.* Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-1684.
- 10) Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 102: 1090-1094.
- 11) 森進一郎, 福永秀智, 岩見文行, ほか. Cyclophosphamide 大量間欠静注療法が有効であった特発性間質性肺炎の1例. *日胸疾会誌* 1994; 32: 983-989.
- 12) 石井芳樹, 北村 諭, 吉良枝郎, 川上義和, 広瀬隆士, 安藤正幸, 中島光好:好中球エラストラーゼ阻害剤:ONO 5046Na の特発性間質性肺炎急性増悪に対する有効性と安全性の検討.- 第II相試験-. *臨床医薬* 14: 397-420, 1998
- 13) 塚本克紀, 千田金吾, 早川哲史, ほか. 急性増悪を呈した特発性間質性肺炎(慢性型)の臨床像の検討. *日胸疾会誌* 1997;35:74

間質性肺疾患に対するステロイド，間歇的シクロフォスファミド静注，シクロスポリン A 併用療法の経験

岡元 昌樹¹ 田中 栄作¹ 井上 哲郎¹ 櫻本 稔¹
水口 正義¹ 前田 勇司¹ 馬庭 厚¹ 谷澤 公伸¹
竹田 知史¹ 小橋陽一郎² 野間 恵之³ 田口 善夫^{1*}

特発性間質性肺炎 (IIPs) の治療にはステロイドと免疫抑制剤の併用がステロイド単独治療よりも有効であると報告されている。我々は、慢性悪化を来した IIPs に対してステロイド，間歇的シクロフォスファミド静注 (IVCY)，シクロスポリン A (CsA) の 3 剤併用療法が有効であった症例を報告した。症例は、胸腔鏡下肺生検で IIP others と診断された。発症から約 30 ヶ月後に慢性悪化を来したため入院となり、プレドニゾロン 10 mg/日，CsA 150 mg/日の併用を開始された。一時的に病勢は改善したが，その後，再増悪した。そのため，IVCY (500 mg を 2 週おきに投与) を開始したところ，再び病勢は軽快した。

更に当院で上記の 3 剤併用療法を行われた IIP 9 症例 (慢性悪化 2 例，急性増悪 7 例) を検討した。肺生検を行われた症例は 6 例で，UIP，NSIP が各 1 例，IIP others が 4 例であった。長期生存が得られた症例は，慢性悪化群では 2 例中 1 例 (50%) であり，急性増悪群では 7 例中 1 例 (14.3%) であった。全ての死因は呼吸不全であった。急性増悪例の死亡例における増悪から死亡までの期間の中央値は 24.5 日であった。薬剤の中止を必要とする程の重症の副作用は出現しなかった。

ステロイド，CsA，IVCY の 3 剤併用療法は，重症の副作用が出現しなかったため，薬剤抵抗性の IIPs に対する選択可能な治療と考えられた。

Experience of the combination therapy of steroid, intermittent intravenous injection of cyclophosphamide and cyclosporin A for interstitial lung disease.

Masaki Okamoto¹, Eisaku Tanaka¹, Tetsuro Inoue¹, Minoru Sakuramoto¹
Masayoshi Minakuchi¹, Yuji Maeda¹, Atsushi Maniwa¹, Kiminobu Tanizawa¹
Tomoshi Takeda¹, Yoichiro Kobashi², Satoshi Noma³, Yoshio Taguchi¹

Department of Pulmonary Medicine¹, Department of Pathology², Department of Radiology³, Tenri Hospital, Nara, Japan.

The combination therapy of steroid and immunosuppressive drug had been reported more effective for idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) than steroid alone. We reported a case of chronic exacerbated IIPs. There was good response to the combination therapy of steroid, intermittent intravenous injection of cyclophosphamide (IVCY) and cyclosporin A (CsA). This case was diagnosed as IIP others by video-associated thoracic surgery biopsy. She was admitted for chronic exacerbation of interstitial pneumonia 30 months after onset and was treated with 10 mg of prednisolone and 150 mg of CsA per day. After temporary effect of therapy was recognized, interstitial pneumonia progressed again. However, there was good response to additional IVCY.

Also, we investigated nine cases of IIPs (2 cases of chronic exacerbation, 7 cases of acute exacerbation) treated with this combination therapy in our hospital. Six cases were diagnosed by lung biopsy. Each 1 case was UIP and NSIP, 4 cases were IIP others. 1 of 2 cases (50%) of chronic exacerbation and 1 of 7 cases (14.3%) of acute exacerbation survived during long time period. All cause of death were respiratory distress. Duration from exacerbation to death of acute exacerbated cases was 24.5 days (median). There was no side effect caused interruption of this combination therapy.

The combination therapy of steroid, IVCY and CsA is one of the therapies for IIPs which is resistant to drugs, because there was no severe side effects.

研究目的

特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; 以下 IIPs) の治療には未だに十分な EBM が得られた薬物療法がないが, ステロイド (以下 CS) と免疫抑制剤の併用療法は比較的有効な治療であると報告されている¹⁾。また, 皮膚筋炎 (以下 PM/DM) に合併した IP に対して, CS, シクロスポリン (以下 CsA), 間歇的シクロフォスファミド静注 (以下 IVCY) の 3 剤併用療法が有効であった症例が報告されており²⁾, 当院でも 1 例経験された。IIPs の慢性悪化例や急性増悪例に対する治療では, CS と免疫抑制剤 1 剤との併用療法が主に行われるが, 上記の 3 剤併用療法は, 副作用のリスクが増大する可能性がある反面, 強力な炎症抑制作用が期待出来る。我々は, 薬剤抵抗性の IIPs に対して, 上記併用療法が有効であった症例を経験したため, これを呈示し, 3 剤併用療法が選択可能な治療法であることを示唆した。更に, 当院で経験された IIPs の慢性悪化, 急性増悪例で 3 剤併用療法が施行された症例を呈示し, 生存期間, 副作用等の検討を行った。

研究方法

当科で経験された IIP others に対して CS, CsA, IVCY の併用療法が有効であった症例を呈示した。また, 当科で 1991 年～2005 年までに当科で経験された IIP の亜急性～慢性の病勢進行例か急性増悪例で CS, CsA, IVCY 併用を行われた症例 (9 例) を呈示した。急性増悪の診断は, 日本呼吸器学会の「特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き」に記載されている定義に従った。すなわち, 1 ヶ月以内に 1) 自覚症状の悪化, 2) 胸部 X 線所見の悪化, 3) PaO₂ が 10 Torr 以上の悪化の全てを満たす症例とした。膠原病, 慢性過敏性肺臓炎, 塵肺, サルコイドーシス, 肺腫瘍の存在について慎重に検査を行い, これらの合併例は除外した。

1 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

2 同 病理部

3 同 放射線部

* 研究協力者

研究結果

1. 症例呈示

症 例: 77 才, 女性

主 訴: 労作時呼吸困難

既往歴: HT, 緑内障, 白内障

家族歴: 特記事項なし

生活歴: Never smoker, 鳥との接触歴なし,

現病歴: 2001 年 12 月より労作時呼吸困難 (Hugh Jones 分類 II 度) が出現した。2002 年 1 月 30 日に当科を受診したところ, 胸部 CT の所見から間質性肺炎が疑われたため, 同年 2 月 1 日に入院となった。

入院時検査成績 (Table 1): 血清生化学的所見では LDH が 240 IU と軽度高値であった。KL-6 は 3764 U/ml と上昇していた。関節症状, 皮疹, 筋力低下などの膠原病を示唆する所見はなく, 血清各種疾患標的自己抗体は全て陰性であった。慢性過敏性肺臓炎を疑わせる病歴 (鳥, 鳥製品との接触歴, 住宅環境等) はなく, 血清のハト血清 LST は陰性であった。肺機能検査での軽度の拘束性肺機能障害, 拡散能障害, 動脈血ガス所見での低酸素血症が認められた。右 B5 より施行した BAL でリンパ球分画上昇 (74%) が認められた。胸部 CT (Figure 1, 2002 年 1 月 30 日): 両側全肺野 (下肺野優位) の内部に牽引性気管支拡張像を伴うスリガラス状陰影が認められた。蜂巢肺の所見はなかった。

胸腔鏡下肺生検 (Figure 2, 右 S2, 10 より施行) (2002 年 3 月 18 日): 構造改変を伴った線維化病変と正常肺組織が混在しており, その間に早期線維芽細胞巣が介在している。線維化は小葉中心か辺縁部に分布している。線維化内にリンパ球, 形質細胞が浸潤しており, リンパ濾胞も認められる。線維化の成り立ちは気腔内埋め込み型と壁在型が主体 (EVG 染色で検討)。但し線維化のほとんどは牽引性気管支拡張像と考えられる。組織診断としては, UIP pattern であるが, IIPs の 7 病型のいずれにも属しない病型 (IIP others)³⁾であった。

臨床経過 (Table 2): 診断当初からは薬物療法なしで経過観察を行った。しかし, 2003 年 12 月より慢性的に DOE が更に進行 (H-J III°) し, 拘束性

Table 1 Case 2 / Laboratory data on admission

Complete blood coun		Anti-ENA Ab	negative
Hb	12.3 g/dl	MPO-ANCA	negative
Ht	36.4 %	Anti-dsDNA Ab	negative
WBC	5000 / μ l	LST for pigeon serum	negative
Plt	27.6×10^4 / μ l	Bronchoalveolar lavage (Rt. B5)	
ESR	33 mm/hr	Recovery rate	54 %
Labo data		Total cell count	200 /ml
CRP	negative	Lym	74 %
LDH	240 IU/l	CD4/CD8 ratio	3.7
KL-6	3114 U/ml	PFT	
BUN	10.5 mg/dl	%VC	79.5 %
Creatinine	0.8 mg/dl	%DLCO	21.9 %
CK	72 IU/l	FEV1.0/FVC	74 %
ACE	7 IU/ml	Arterial blood gas (room air)	
Rheumatoid factor	negative	PaO ₂	65.4 Torr
Antinuclear Ab	negative	PaCO ₂	43.9 Torr

Date of diagnosis

30 months after diagnosis

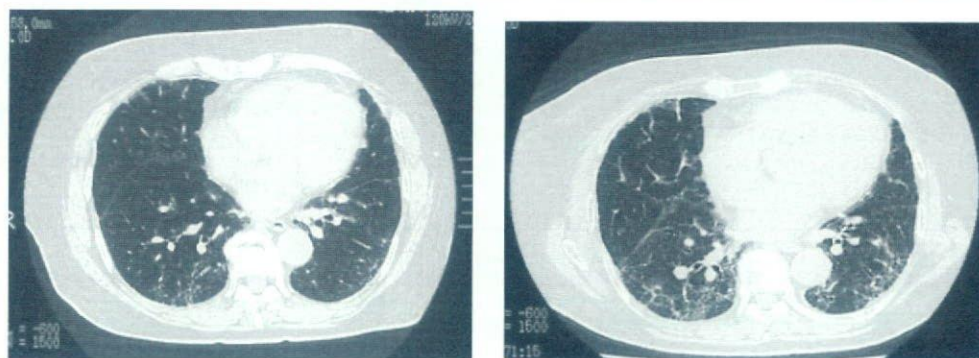


Figure 1

初診時：両側全肺野(下肺野優位)の中核側優位に牽引性気管支拡張像を伴うスリガラス状陰影が認められた。蜂巣肺の所見はなかった。

診断から30ヶ月後(増悪時)：両肺のスリガラス状陰影の増加が認められる。

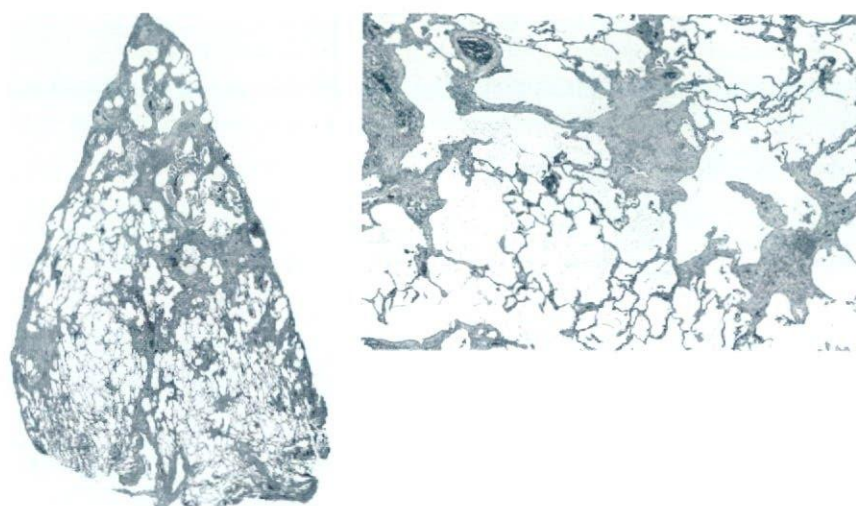


Figure 2 VATS biopsy / Rt.S2

構造改変を伴った線維化病変と正常肺組織が混在しており、その間に早期線維芽細胞巣が存在している。線維化は小葉中心か辺縁部に分布している。線維化内にリンパ球、形質細胞が浸潤しており、リンパ濾胞も認められる。線維化の成り立ちは気腔内埋め込み型と壁在型が主体(EVG染色で検討)。但し線維化のほとんどは牽引性気管支拡張像と考えられる。

Table2 Clinical progress

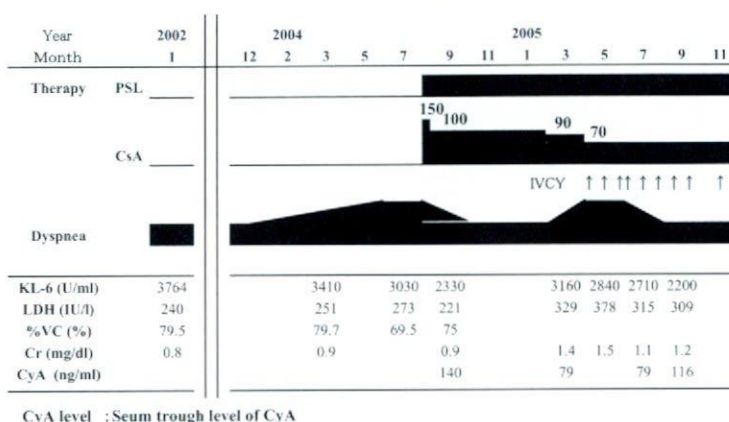


Table3 Characteristics of the 9 IIP patients

Case	Diagnosis	Age	Sex	S.H.	Dur. (mo)	Therapy	Progress	Cause of death
1	IIP others Non-AEX VATS	76	F	Nev	41	CS 10 mg+CsA+IVCY	Survived	
2	fNSIP Non-AEX VATS	65	F	Nev	17	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 66)	Respiratory failure
3	UIP AEX Autopsy	74	M	Ex	65	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 18)	Respiratory failure
4	IIPs AEX Clinical	54	M	Cur	26	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 10)	Respiratory failure
5	IIPs AEX Clinical	76	F	Nev	16	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 31)	Respiratory failure
6	IIP others AEX VATS	75	M	Ex	96	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 5)	Respiratory failure
7	IIPs AEX Clinical	65	M	Cur	Unknown	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 91)	Respiratory failure
8	IIP others AEX VATS	69	M	Ex	1	CS pulse+CsA+IVCY	Survived	
9	IIP others AEX VATS	73	M	Ex	40	CS pulse+CsA+IVCY	Died (Day 89)	Respiratory failure

S.H.: Smoking history (Ex, current(Cur) or never(Nev)-smoker) Dur.: Duration from onset to therapy
 AEX: Acute exacerbation H-J: Hugh Jones

肺機能障害の進行，胸部CTにおける両肺GGA増強が認められた。2004年7月29日に入院となり，同年8月よりPSL 10 mg, CsA 150 mgを開始された。CsAの血中濃度はトラフ値(100 ~ 150 ng/ml)を基準として，投与量を調節された。同治療で1ヶ月後には明らかに病勢が改善し，同年8月26日に退院となった。2005年2月には腎機能障害(Cr 1.5)が認められた。CsA減量(70 mg/日)することで改善したが，トラフは80 ng/ml前後で維持せざるを得なくなった。CsA減量後，同年3月よりDOEが増悪(H-J III°)し，KL-6も上昇した。そこで，同年5月19日よりIVCY(500 mgを2週おきに投与)を開始した。その後，DOE改善，KL-6低下が認められた。また，前述の腎機能障害以外には，投与薬剤の副作用は明らかには出現しなかった。その後の経過は良好であった。現在(2006年3月)も上記治療を続行しており，再燃は認められていない。

2. 3剤併用療法を行われたIIPs増悪例の呈示 (Table. 3)

組織検査を行われた症例は6例であった。組織診断の内訳は，UIP, NSIPがそれぞれ1例，IIP othersが4例であった。残りの3例は臨床的にIIPsと診断された。急性増悪の診断基準を満たしたのは9例中7例であり，残り2例は慢性悪化例であった。3剤併用療法の順番は，全て最初にCSとCsAが併用され，後にIVCYが追加された。

転帰については，慢性悪化では1例では長期生存が得られたが，残りの1例は治療に反応しなかった。急性増悪例では，長期生存が得られたのは，7例中1例のみであった。急性増悪例における増悪から死亡までの期間の中央値は24.5日であった。

副作用については，一過性の肝機能障害が3例(30%)，血小板減少が1例(10%)，腎機能障害が1例(10%)，口腔内カンジダ症が1例(10%)，細菌性肺炎が1例(10%)で認められた。腎機能障害によりCsA減量が必要であった1例を除いては，薬物の減量や中止を必要とする程の副作用は出現

しなかった。

考 察

今回我々は、UIP 類似病変型である IIP others に対して上記の 3 剤併用療法が有効であった症例を経験した。病勢進行時に CS, CsA 併用が有効であったが、CsA 減量をきっかけに再燃した。UIP に対しての CS 単独の効果は否定的な報告が多く⁴⁾、本症例についても CS 増量が効果的とは考え難かったため、IVCY を追加したところ、病勢が改善した。本報告により、CS, CsA 併用で改善しない IIP に対する 3 剤併用療法が選択可能な治療であることが示唆された。また、当院で経験された IIP に対する 3 剤併用療法の経験例のほとんどは急性増悪であった。生存率や生存期間は従来急性増悪についての報告⁵⁾と比べて良好ではなかったが、今回の検討は後ろ向き研究であり、IVCY が急性増悪発症時に行われた CS, CsA 併用が無効であった薬剤抵抗性の症例にのみ併用されていることが、結果に影響を与えていると考えられる。

CsA は T 細胞、CPA は T, B 細胞を標的としており、3 剤併用療法は強力な炎症抑制効果が期待できる。しかし、感染症等の副作用を助長する可能性もあるため、その適応は慎重に検討する必要がある。

参考文献

- 1) Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M, Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1989; Apr;44 (4): 280-8.
- 2) Fumiko Tanaka, Tomoki Origuchi, Kiyoshi Migita, Masahiro Tominaga, Atsushi Kawakami, Yujiro Kawabe, Katsumi Eguchi: Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern Med*. 2000; May;39 (5): 428-30.
- 3) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 宮川 文, ほか: 未分類型間質性肺炎 - NSIP は単一の疾患か - . 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班平成 11 年度報告書 2000: 25-29
- 4) Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR: Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicines, prednisolone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1172-8.
- 5) Naohiko Inase, Megumi Sawada, Yoshio Ohtani, Shuji Miyake, Susumu Isogai, Hiroyuki Sakashita, Yasunari Miyazaki, Yasuyuki Yoshizawa: Cyclosporin A followed by the treatment of Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid.

シクロスポリン療法