

# 特発性肺線維症の急性増悪例に対する cyclosporin A 投与の有用性に関する臨床的検討

坂本 晋<sup>1</sup> 本間 栄<sup>1</sup> 高谷 久史<sup>1</sup> 宮本 篤<sup>1</sup>  
川畑 雅照<sup>1</sup> 岸 一馬<sup>1</sup> 坪井 永保<sup>1</sup> 元井 紀子<sup>2</sup>  
吉村 邦彦<sup>1\*</sup>

【背景】特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、治療抵抗性で予後不良の病態である。【目的】経過中の急性増悪に対して CsA が投与された IPF 症例について臨床像、予後を明らかにする。【方法】1994 年から 2004 年の 11 年間で、死後最終的に剖検で組織学的に IPF/UIP と確認され、その急性増悪時に CsA を投与された例 11 例 (平均 69.9 歳, 全例男性) について、retrospective に検討した。さらに、当科における CsA 非投与群 (平均年齢 67 歳, 男性 10 例, 女性 1 例) との比較をおこなった。【結果】CsA 投与群 11 例中 7 例 (63.6%) が急性増悪自体で死亡し、残りの 4 例が急性増悪からは回復したが、感染症、呼吸不全で死亡した。11 例 9 例は初回治療に反応したが、5 例は急性増悪を反復し死亡した。一方で、CsA 非投与群は 11 例中 10 例が急性増悪自体で死亡し、11 例中 7 例が初回の急性増悪で死亡した。CsA 投与群の急性増悪発症後の全経過は 4-1,050 日 (平均 285 日) であり、CS 単独群の 5-180 日 (平均 60 日) と比較し有意に長期であった。【結論】IPF の急性増悪に対する CsA 療法は予後を改善する可能性があり、今後症例の集積と解析が必要である。

## Cyclosporin A Treatment for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Takaya H  
Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, and Yoshimura K

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

*Background:* Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive disease with a devastating prognosis. Acute exacerbation is considered to be the worst condition during the clinical course of IPF, as it is unresponsive to most of the conventional therapies such as corticosteroid (CS) and eventually leads to death. New therapeutic approaches need to be explored. *Subjects and Methods:* We conducted a retrospective study on autopsied IPF cases developing acute exacerbation who were then treated with CS combined with Cyclosporin A (CsA) during the period from 1994 to 2004 to evaluate the efficacy of CsA for acute exacerbation of IPF. The subjects comprised of 11 male individuals with a mean age of 69.9 years. The clinical features of the CsA-treated group were compared to those of the control non-CsA-treated group of 11 patients (11 males with a mean age of 67.0 years). *Results:* For acute exacerbation, CS pulse therapy followed by CS maintenance treatment (0.5-1.0 mg/kg) were conducted in all cases. The patients in the CsA-treated group also received a low dose of CsA (100-150 mg/day). Although 7 out of 11 patients (64%) in the CsA-treated group died of acute exacerbation, 4 (36%) recovered from acute exacerbation. Only two patients died of the first acute exacerbation, and other nine responded to the initial treatments and survived. However, they experienced repetitive acute exacerbation and 5 cases eventually died of acute exacerbation afterwards. In comparison, 7 out of 11 patients (64%) in the non-CsA-treated group died at the initial acute exacerbation, and died other 4 at the following second acute exacerbation. The mean survival period after the first onset of acute exacerbation was 285 days in the CsA-treated group and 60 days in the non-CsA-treated group, respectively. *Conclusion:* The prognosis in the CsA-treated group was significantly more favorable than that in the group without CsA treatment in acute exacerbation of IPF. *Clinical implication:* Administration of CsA combined with CS may be an efficacious approach for acute exacerbation of IPF.

## 緒 言

特発性肺線維症 (IPF) は予後不良の疾患であり、なかでも急性増悪は、「一ヶ月以内の経過で新たなびまん性の陰影の出現を伴う呼吸困難、低酸素血症の増悪」と定義される、治療抵抗性で予後不良の病態である。IPF の急性増悪に対しては、経験的にステロイドパルス療法などが試みられているが、十分な予後の改善には至っていないのが現状である。近年 cyclosporin A (CsA) が膠原病関連の間質性肺炎において有効との報告が散見されるようになり<sup>1,3)</sup>、IPF に対しても投与されるようになってきている<sup>4-13)</sup>。

今回、死亡後剖検にて IPF と確定診断され、急性増悪時に CsA が投与された 11 について、臨床像、治療効果、予後を retrospective に検討した。また過去における当科の CsA 非併用群 11 例との比較検討をおこなった<sup>13-14)</sup>。

## 対象と方法

当科において 1994 年から 2004 年までの 11 年間に診療を受け、死亡時の剖検にて組織学的に IPF/UIP と確認された症例のうち、急性増悪時に CsA の投与がおこなわれた 11 例 (61 歳-81 歳：平均 69.9 歳、全例男性) に関して、その臨床像、治療効果、予後、生存率について retrospective に検討をおこなった。さらに、当科における CsA 非投与群 11 例 (平均年齢 67 歳、男性 10 例、女性 1 例) との比較をおこなった。

治療の効果判定は PaO<sub>2</sub> 10 Torr 以上の改善、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の 10% 以上の改善、かつ胸部 CT 上、蜂巢肺に隣接して新たに出現したスリガラス影、浸潤影の改善が得られたものを「臨床的改善」とし、PaO<sub>2</sub> 10 Torr 以上の悪化、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の 10% 以上の悪化、かつ胸部 CT 上、蜂巢肺に隣接してスリガラス影、浸潤影の悪化があったものを「臨床的悪化」とし、上記に当てはまらないものを「不変」とした。

急性増悪前の状態を評価、比較するために、呼

吸機能検査、血液ガス分析を CsA 併用群と非併用群で比較し、また Kazerooni ら<sup>15)</sup> の報告に基づき CT 画像のスリガラス陰影 (ground glass opacity, GGO) と線維化 (fibrosis) について scoring を行い、CsA 併用群と非併用群で比較した (Table 1)。

また急性増悪の程度を比較するために急性増悪前後で PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> を評価し、CsA 併用群と非併用群で比較した。

統計学的分析方法は統計ソフト StatView 5.0 を用い 2 群間の比較には  $\chi^2$  独立性の検定を用い、危険率 5% 以下を有意とした。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。

## 結 果

### a) 患者背景

CsA 併用群 11 例の年齢は 61-81 歳 (平均 69.9 歳)、全例男性で 6 例 (55%) に喫煙歴があった。急性増悪時には呼吸困難、咳嗽、fine crackles の増悪を全例で認めた。一方、CsA 非併用群 11 例では、年齢は 58-81 歳 (平均 68.7 歳)、男：女 = 10：1 で、9 例 (81%) に喫煙歴があった。急性増悪時には同様に、全例で呼吸困難、fine crackles が悪化した。発熱は CsA 非併用群で 5 例 (45%) に認められたが、CsA 併用群では 3 例 (27%) と、やや少ない傾向にあった (Table 2)。

### b) 検査所見

急性増悪前の状態として、VC は、CsA 併用群では 1.7-2.6 L (平均 2.3 L)、CsA 非併用群では 1.6-3.2 L (平均 2.5 L) で、両群間に有意差は認めなかった。% VC に関しても CsA 併用群では 57-108 L (平均 72.4%)、CsA 非併用群では 37-94 % (平均 75.7%) で、両群間に有意差は認めなかった (Figure 1)。

急性増悪前の CT 画像評価として CT scoring をおこなったが、fibrosis score については、上肺、中肺、下肺ともに CsA 併用群、CsA 非併用群の両群間に有意差は認めなかった (Figure 2)。ground-glass score についても、上肺、中肺、下肺ともに CsA 併用群、CsA 非併用群の両群間に有意差は認めなかった (Figure 3)。

全例で急性増悪の定義のとおり、1ヶ月以内に低酸素血症 (PaO<sub>2</sub>>10 Torr, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の 10% 以上の低下) の増悪を認めた。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> を急性増悪前後

1 虎の門病院呼吸器センター内科

2 同病理学科

\* 研究協力者

Table 1 Thin-Section CT Scoring System for IPF

Score	Features
<b>Ground-glass score</b>	
0	No ground glass opacity
1	Ground-glass opacity involving <5% of the lobe (minimal, but not normal)
2	Ground-glass opacity involving 5-<25% of the lobe
3	Ground-glass opacity involving 25- 49% of the lobe
4	Ground-glass opacity involving 50- 75% of the lobe
5	Ground-glass opacity involving >75% of the lobe
<b>Fibrosis score</b>	
0	No fibrosis
1	Interlobular septal thickening; no discrete honeycombing
2	Honeycombing (with or without septal thickening) involving <25% of the lobe
3	Honeycombing (with or without septal thickening) involving 25-49% of the lobe
4	Honeycombing (with or without septal thickening) involving 50-75% of the lobe
5	Honeycombing (with or without septal thickening) involving >75% of the lobe

Kazerooni EA et al. AJR 169, 1997

Table 2 Patients Backgrounds

	non-CsA-treated group (n= 11)	CsA- treated group (n= 11)
Age	58-81y o (mean 68.7 y o)	61-81y o (mean 69.9 y o)
Sex (M: F)	10: 1	11: 0
Smoking (%)	9/11 (81)	6/11 (55)
Dyspnea (%)	11/11 (100)	11/11 (100)
Dry cough (%)	11/11 (100)	11/11 (100)
Hypoxia (%)	11/11 (100)	11/11 (100)
Fever (%)	5/11 (45)	3/11 (27)
Fine crackles (%)	11/11 (100)	11/11 (100)

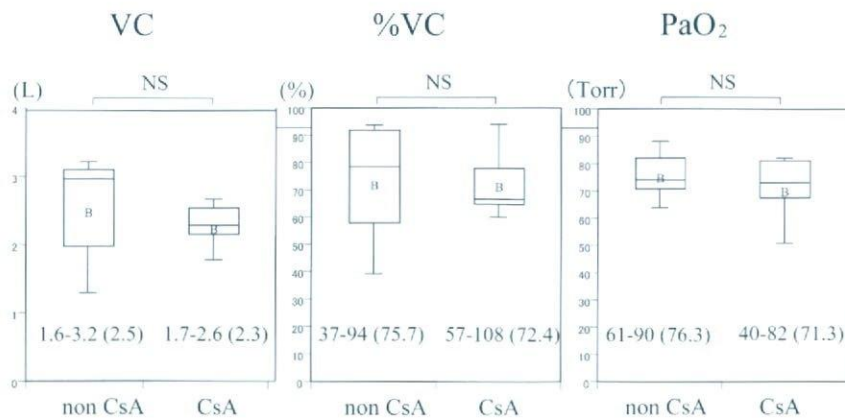


Figure 1 Pulmonary function test prior to acute exacerbation. There were no significant differences in VC, %VC or PaO<sub>2</sub> between non-CsA-treated and CsA-treated groups.

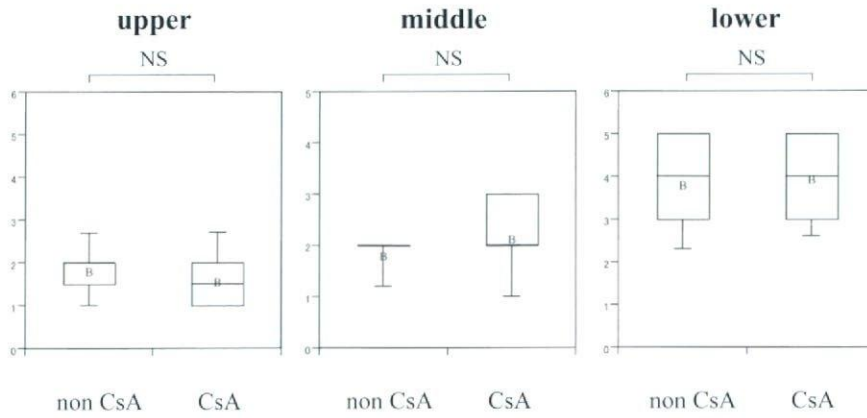


Figure 2 CT scoring prior to acute exacerbation: Fibrosis score. There were no significant differences in fibrosis score in each section between non-CsA-treated and CsA-treated groups.

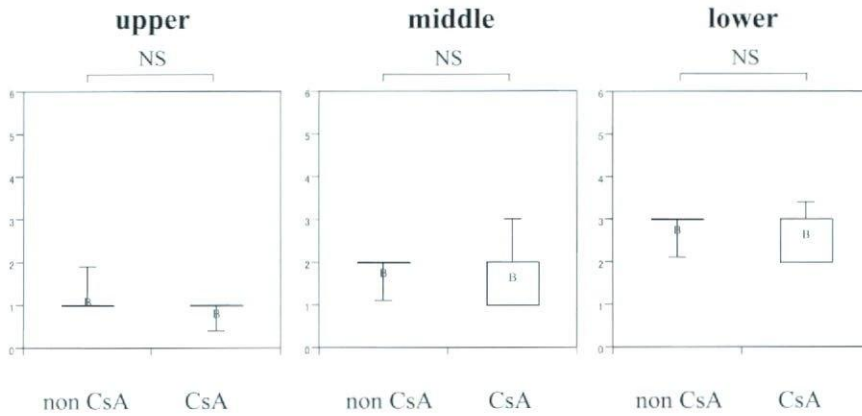


Figure 3 CT scoring prior to acute exacerbation : Ground-glass score. There were no significant differences in ground-glass score in each section between non-CsA-treated and CsA-treated groups.

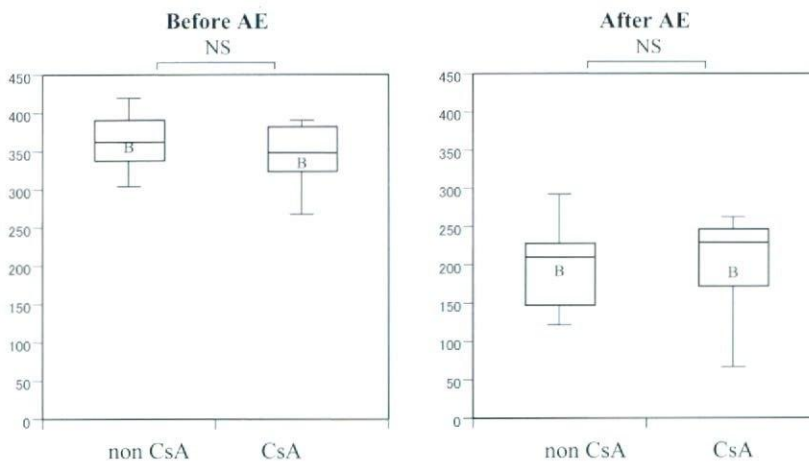


Figure 4 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. There were no significant differences in PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> before and after acute exacerbation, between non-CsA-treated and CsA-treated groups.

でCsA併用群,CsA非併用群のそれぞれを比較したが、両群間に有意差は認めず、急性増悪の程度についても同等と考えられた (Figure 4)。検査所見で

はLDHとKL-6が有意に上昇していた。胸部CT上、蜂巢肺に隣接して新たにスリガラス影、浸潤影を認めた。

c) 急性増悪の誘因

CsA 併用群の急性増悪の誘因として、11 症例のうち、感染が 4 例 (36%)、手術が 1 例 (9%)、胸膜癒着術が 2 例 (18%)、不明が 4 例 (38%) であった。一方で、CsA 非併用群 11 例では、感染が 6 例 (55%)、CS 減量が 1 例 (9%)、不明が 4 例 (36%) であり、CsA 併用群と CsA 非併用群の両群間に有意差は認められなかった (Table 3)。

d) 急性増悪前の治療状況

急性増悪前の治療状況としては、CsA 併用群においては無治療が 7 例 (64%)、CS 単独が 2 例 (18%)、CS+ エンドキサンが 1 例 (9%)、N- アセチルシステインが 1 例 (9%) であった。一方で CsA 非併用群の前治療としては、無治療が 6 例 (55%)、CS 単剤が 3 例 (27%)、CS+ エンドキサンが 2 例 (18%) とこれも両群間に有意差を認めず、急性増悪前の治療状況もほぼ同等と考えられた (Table 4)。

e) 治療

CsA 併用群は治療として、全例にステロイドパルス療法とその後の CS 維持療法 (0.5-1.0 mg/kg) が併用されていた。CsA は急性増悪時に投与が開始され、投与期間は 10 日から 420 日 (平均 206 日)、投与量は 50-150 mg/日 (平均 100 mg/日) であり血中濃度をトラフレベルで 100-150 ng/ml に保つように用量が設定されていた。

f) 死因と予後

CsA 投与群 11 例中 7 例 (64%) が急性増悪で死亡し、残りの 4 例が急性増悪からは回復したものの、3 例 (27%) は感染症で死亡し、1 例 (9%) は慢性呼吸不全で死亡した。一方で CsA 非併用投与群は 10 例 (91%) が急性増悪で死亡し、1 例 (9%) が感染症で死亡した。この結果は CsA の併用により急性増悪から回復した症例において、新たに感染症が主な死因になることを示している (Table 5)。急性増悪で死亡した症例において、CsA 非併用投与群は 6 例 (60%) が 1 回の急性増悪で死亡している

Table 3 The Causes of AE

	non-CsA-treated group (n= 11)	CsA-treated group (n= 11)
Infection (%)	6 (55)	4 (36)
Steroid reduction (%)	1 (9)	0 (0)
Operation (%)	0 (0)	1 (9)
Pleurodesis (%)	0 (0)	2 (18)
Unknown (%)	4 (36)	4 (36)

There were no significant differences in the causes of AE between non-CsA-treated and CsA-treated groups.

Table 4 Treatments For IPF Prior to AE

	non- CsA- treated group (n= 11)	CsA - treated group (n= 11)
No treatment (%)	6/11 (55)	7/11 (64)
CS (%)	3/11 (27)	2/11 (18)
CS + CPA (%)	2/11(18)	1/11 (9)
NAC (%)	0 (0)	1/11 (9)

CS: corticosteroid, CPA: cyclophosphamide, NAC: N-acetylcystein

Table 5 The Causes of Death

	non-CsA - treated group (n= 11)	CsA - treated group (n= 11)
AE itself	10/11 (91%)	7/11 (64%)
Infection	1/11 (9%)	3/11 (27%)
Respiratory failure	0/11 (0%)	1/11 (9%)

のに対して、CsA 併用群は 2 例を除いて急性増悪から回復しており、CsA 併用が有効と考えられた。すなわち、急性増悪で死亡した 7 例のうち 1 回目増悪で死亡した症例の生存期間は 31 日、2 回目で死亡した症例の平均生存期間は 200 日、急性増悪以外の原因で死亡した症例の平均生存期間は平均 502 日であり、これらの結果は、急性増悪から回復することにより生存期間が延長することを示唆している (Table 6)。急性増悪発症後の全経過は 4-1,050 日 (平均 285 日) であり、CsA 非併用群の

5-180日(平均60日)と比較し有意に延長していた(Figure 5).

### 考 察

IPFの急性増悪に対して、現在経験的にステロイドパルス療法などが試みられているが、十分な予後の改善には至っていないのが実状である<sup>4,14)</sup>。今回の検討で、CsA併用群ではCS単独群と比較して、急性増悪から回復する症例は増加し、生存期間は延長しているものの、全体でみると11例中7例(64%)が急性増悪で死亡しており、初回急性増悪からの平均生存期間は285日と、依然として急性増悪が予後不良の病態であることが示唆される。急性増悪から改善した症例においても、平均生存期間は平均502日で、決して予後良好とは言えず、その死因として、免疫抑制状態における感染症が予後を左右する側面が明らかになった。正確な予後と比較検討するためには、今後、多施設による

前向き研究が必要と考えられた。

### 結 論

IPFの急性増悪に対するCsA投与は、IPF症例の予後を改善する可能性があり、今後症例の集積と解析が必要である。

### 参考文献

- 1) Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, *et al.* Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 128-33.
- 2) Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, *et al.* Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 541-8.
- 3) 針谷正祥, 原 まさ子, 鎌谷直之ほか. 多発性筋炎/皮膚筋炎に伴うシクロスポリンA療法に関するアンケート調査. *リウマチ* 1999; 39: 819-28.
- 4) Fukazawa M, Kawano M, Hisano S, Ueda K, Matsuba K. Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 441-2.
- 5) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
- 6) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-6.
- 7) Dallari R, Foglia M, Paci M, Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur*

Table 6 Prognosis

	non-CsA-treated group		CsA-treated group	
	number	mean survival after the onset of AE	number	mean survival after the onset of AE
Died of AE	10/ 11(91%)	61days	7/11 (64%)	135days
Frequency of AE				
1	6/ 10 (60%)	16 days	2/ 7 (29%)	31 days
2	4/ 10 (40%)	131days	4/ 7 (57%)	200 days
3	0/ 7 (0%)		1/ 7 (14%)	82 days
Recovered from AE	1/11 (9%)	60 days	4/11 (36%)	502 days

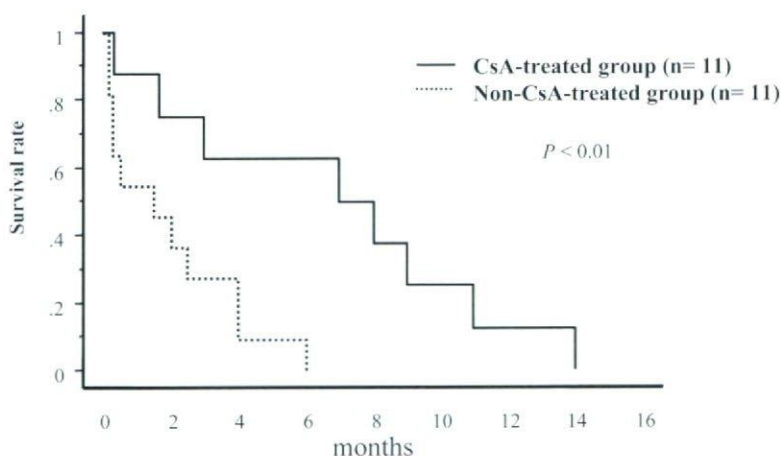


Figure 5 Survival rate. The prognosis in the CsA-treated group was significantly better than that in the group without CsA treatment in acute exacerbation of IPF.

- Respir J 2004; 23: 792.
- 8) Inase N, Sawada M, Ohtani Y, *et al.* Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. Intern Med 2003; 42: 565-70.
  - 9) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, *et al.* Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. Am J Clin Pathol 2003; 119: 709-14.
  - 10) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野 剛 ほか. 特発性間質性肺炎急性増悪に対する Cyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 厚生省特定疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会 平成 11 年度研究報告書 2000; 104-7.
  - 11) 稲瀬直彦, 大谷義男, 角 勇樹 ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査. 厚生省特定疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会 平成 12 年度研究報告書 2001; 230-2.
  - 12) 大谷義男, 澤田めぐみ, 海野 剛 ほか. 間質性肺炎における Cyclosporin A の治療効果の検討. 平成 11 年度年度びまん性肺疾患調査研究報告書 2000; 100-3.
  - 13) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬 ほか. 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討. 日呼会誌 2003; 41: 427-33.
  - 14) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆 ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-21.
  - 15) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, *et al.* Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. AJR 1997; 169: 977-83.

# ステロイド投与例におけるシクロスポリン血中濃度の検討

千田 金吾<sup>1\*</sup> 貝田 勇介<sup>1</sup> 榎本 紀之<sup>1</sup> 宮本 康敬<sup>2</sup>  
松本 久邦<sup>2</sup> 須田 隆文<sup>1</sup>

高用量のステロイド剤との併用によりシクロスポリン (CsA) 血中濃度が上昇すると報告されているが、その投与量の詳細な検討は行われていない。ステロイド剤と CsA を併用した症例のうち、ステロイド剤の投与量のみを変更した症例の CsA 血中濃度を検討した。初期プレドニゾロン 30mg/日以上の高用量群 22 例のうち、プレドニゾロン減量と共に CsA 血中濃度が 30%以上低下した症例は 7 例であった。一方、初期プレドニゾロン 30mg/日未満の低用量群では、10 例中 1 例だった。ステロイド剤高用量群と低用量群の比較では、高用量群でプレドニゾロンの減量速度が有意に大きかった。CsA と高用量のステロイド剤併用例において、ステロイド剤を減量する場合は CsA 血中濃度の低下に留意する必要があると思われた。

## Evaluation of serum cyclosporin A concentration in patients treated with corticosteroids

Kingo Chida<sup>1</sup>, Yusuke Kaida<sup>1</sup>, Noriyuki Enomoto<sup>1</sup>, Yasutaka Miyamoto<sup>2</sup>  
Yasutaka Miyamoto<sup>2</sup>, Takafumi Suda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Second division, department of internal medicine, Hamamatsu university school of medicine

<sup>2</sup> Pharmacy department, Hamamatsu university school of medicine

Concomitant use of high dose corticosteroid with cyclosporin A (CsA) leads to increase the serum CsA concentration, whereas the detailed study for the dose of corticosteroid have not been reported. We investigated the serum concentration of CsA in patients who were treated with corticosteroid and altered its dose. High dose corticosteroid group, which was treated with prednisolone over 30mg/day, included 22 cases. Serum concentration of CsA decreased more than 30% of previous value in seven cases in this group, when the dose of prednisolone was reduced. On the other hand, low dose corticosteroid group, which was treated with prednisolone less than 30mg/day, included 10 cases and serum CsA concentration decreased more than 30% of previous value in only one case in this group. In comparison with these groups, dose reduction rate of prednisolone in high dose corticosteroid group was higher than that in low dose corticosteroid group. In conclusion, attention should be given not to decrease serum CsA concentration, when corticosteroid will be reduced.



## はじめに

臓器移植や間質性肺炎に対する治療として、近年シクロスポリン (CsA) の投与が行われているが、その多くはステロイド剤が併用されている。CsA とステロイド剤は共通の肝酵素により代謝されるため、両者の併用下では相互に薬物代謝が阻害される<sup>1,2)</sup>。したがって CsA とステロイド剤の併用では CsA 血中濃度の上昇が予想され、腎移植症例ではメチルプレドニゾロンパルス療法中における CsA 血中濃度の上昇が報告されている<sup>3,4)</sup>。このように、経静脈的ステロイド大量投与中の CsA 血中濃度変化については検討が行われているものの、内服ステロイド剤による CsA 血中濃度の変動に関しては我々の知る範囲において詳細な報告は行われていない。今回我々は内服ステロイド投与量の変更が CsA 血中濃度に与える影響について検討したところ、初期投与量がプレドニゾロン (PSL) 30mg/日以上 of 症例において PSL 減量速度が速く、かつ CsA 血中濃度の低下例が多く認められた。

## 対象と方法

(1) 当院において、2001年1月から2005年10月までの期間に間質性肺炎のほか腎移植後、膠原病等に対しステロイド剤と CsA を併用した症例のうち、ステロイド剤の投与量を 5mg 以上変更した 32 例における CsA 血中濃度の変化をレトロスペクティブに検討した。CsA の用法や投与量を変更した症例や、小児及び CsA 血中濃度に影響を与える薬剤の変更例は除外した。CsA 血中濃度測定は投与量変更後 10 日目以降の安定期に Affinity column mediated immunoassay (ACMIA) 法を用いて行った。CsA 血中濃度が前値と比較し 30% 以上低下した場合を低下と判定した。

(2) 併用していたステロイド剤 (プレドニゾロン) 投与量が 30mg/日以上であった症例をステロイド剤高用量群、30mg/日未満をステロイド剤低用量群として、CsA 血中濃度の変化を比較検討した。

## 研究結果

(1) 32 症例の平均年齢は 49±18 才 (平均 ± 標準偏差)、男性 13 例/女性 19 例、平均観察期間は 153±153 日であった (Table 1)。基礎疾患は間質性肺炎が 14 例と最多で、そのうち 10 例が皮膚筋炎/多発性筋炎にともなう症例だった。ついで腎移植後 6 例、全身性エリテマトーデス 4 例だった。トラフ値での CsA 血中濃度はステロイド減量に伴い 32 例中 8 例 (25%) で低下を認めた (Figure 1)。トラフ値の低下群 8 例と不変群 24 例に分けて比較したが、年齢や観察期間に有意差はみられず、ステロイド剤の初期投与量や減量幅、減量に要した期間にも有意差は認められなかった (Table 2)。トラフ値の低下例では、CsA による副作用の発現は認められなかったが、1 例において原疾患が再燃した。トラフ値の低下した 8 例中 7 例において、初期投与量はプレドニゾロン 30mg/日以上 of 症例であった。

table 1 対象症例の臨床像 (n = 32)

年齢 (歳)	49±18
性別 (男/女)	13/19
観察期間 (日)	153±153
間質性肺炎	14
多発性筋炎/皮膚筋炎	(10)
特発性肺線維症	(3)
特発性間質性肺炎	(1)
腎移植後	6
全身性エリテマトーデス	4
ネフローゼ症候群	2
ベーチェット病	2
類天疱瘡	2
全身性硬化症	1
成人Still病	1
シクロスポリン血中濃度 (低下例/不変例)	8/24

1 浜松医科大学呼吸器内科

2 浜松医科大学附属病院薬剤部

\* 分担協力者

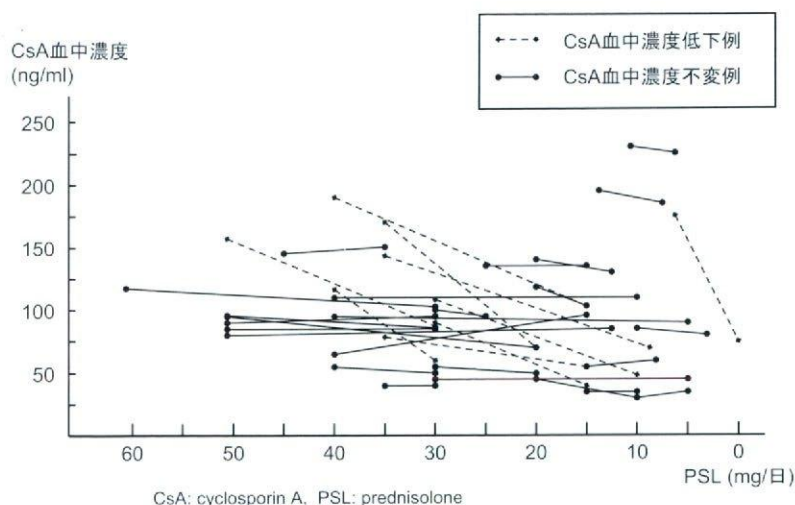


Figure 1 ステロイド剤投与量とシクロスポリン血中濃度の関連 (トラフ値)

table 2 シクロスポリン血中濃度低下例と不変例の比較

	低下例 (n=8)	不変例 (n=24)	
年齢(歳)	48.9±23.7	49.2±15.7	NS
性別(男/女)	4/4	9/15	
観察期間(日)	176.0±163.7	145.4±152.7	NS
副作用			
腎障害	0	4	
肝障害	0	1	
高血圧	0	1	
原疾患の再燃	1	0	
初期PSL量(mg)	33.1±13.1	32.8±15.4	NS
△PSL(mg)	17.4±7.3	15.7±11.2	NS
減量期間(日)	106.3±102.9	124.2±122.4	NS

PSL: prednisolone

このためステロイド剤高用量群 (プレドニゾロン 30mg/日以上) と低用量群 (プレドニゾロン 30mg/日未満) を比較検討した。

(2) ステロイド剤高用量群と低用量群の比較をおこなったところ、高用量群では 22 例中 7 例において CsA 血中濃度の低下が認められた (Figure 2a)。これに対し低用量群では 10 例中 1 例のみであった (Figure 2b)。CsA 血中濃度の低下例は高用量群において多い傾向であった (Table 3,  $p=0.380$ )。年齢や観察期間に差はみられなかったが高用量群ではプレドニゾロンの減量速度が有意に大きかった (Table 3,  $p<0.0001$ )。血中濃度低下例 8 例のうち 1 例に原疾患の再燃が見られた。血中濃度不変例 24 例には再燃例はみられなかった。基礎疾患では、

高用量群に間質性肺炎全 14 例が含まれていた。低用量群は腎移植後が 6 例と半数を占めていた (Figure 3)。

## 考 察

近年, CsA はステロイド剤と併用される機会が多く, 特に間質性肺炎では特発性肺線維症や皮膚筋炎においてその治療効果が注目されている。また, CsA は P 糖蛋白拮抗作用を有し, ステロイド抵抗性を改善する効果も期待されている<sup>5)</sup>。CsA は肝臓において主に CYP3A4 により代謝されるが, 同酵素により代謝される様々な薬剤の併用により血中濃度の変化する事が知られている。リファンピシンやフェニトインなどの併用では酵素誘導が起こり血中濃度の低下を招くことがある。一方, エリスロマイシンやイトリコナゾールなどは, 同酵素の競合によって CsA の血中濃度が上昇するとされている。ステロイド剤も同酵素により代謝されるため, 同様の機序により CsA 血中濃度の上昇が予測されるが, この相互作用を検討した報告はわずかである<sup>1,2)</sup>。また, メチルプレドニゾロンパルス療法における CsA 血中濃度の上昇は報告さ

れているが<sup>3,4,6)</sup>、ステロイド剤内服時の CsA 血中濃度の変動に関しては我々の知る範囲において検討されていない。今回の検討では、初期のプレドニゾロン高用量群 (30mg/日以上) において、ステロイド減量と共に CsA 血中濃度の低下例が多い傾向にあった。低用量群 (30mg/日未満) との比較では、高用量群においてプレドニゾロンの減量速度が有意に高値であり、急速なステロイド減量が CsA 血中濃度に大きく影響する可能性が示唆された。本検討では 1 例に原疾患の再燃が認められているが、この症例も CsA 血中濃度低下例であることからステロイド減量時には CsA 血中濃度の変化にも注意が必要であると考えられた。

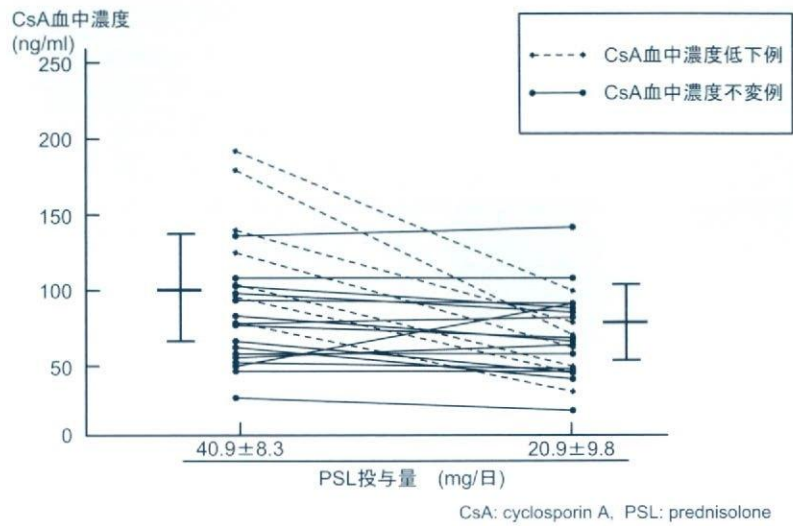


Figure 2a ステロイド剤高用量群のシクロスポリン血中濃度 (トラフ値)

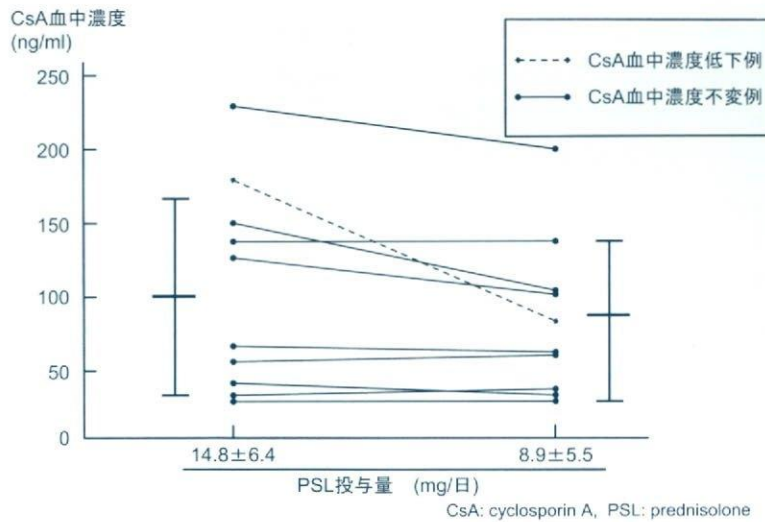


Figure 2b ステロイド剤低用量群でのシクロスポリン血中濃度 (トラフ値)

table 3 ステロイド剤高用量群と低用量群の比較

	高用量群 (n=22)	低用量群 (n=10)	
年齢(歳)	51.9 ± 17.1	43.0 ± 18.0	NS
性別(男/女)	6/16	7/3	
観察期間(日)	116.5 ± 97.4	185.7 ± 191.2	NS
副作用			
腎障害	3	1	
肝障害	0	1	
高血圧	1	0	
CsA血中濃度低下	7	1	NS
原疾患の再燃	1	0	
初期PSL量(mg)	41.1 ± 8.4	14.8 ± 6.4	p < 0.0001
△PSL(mg)	20.8 ± 9.1	5.9 ± 1.7	p < 0.0001
減量期間(日)	116.5 ± 107.1	126.9 ± 141.1	NS

CsA: cyclosporin A, PSL: prednisolone

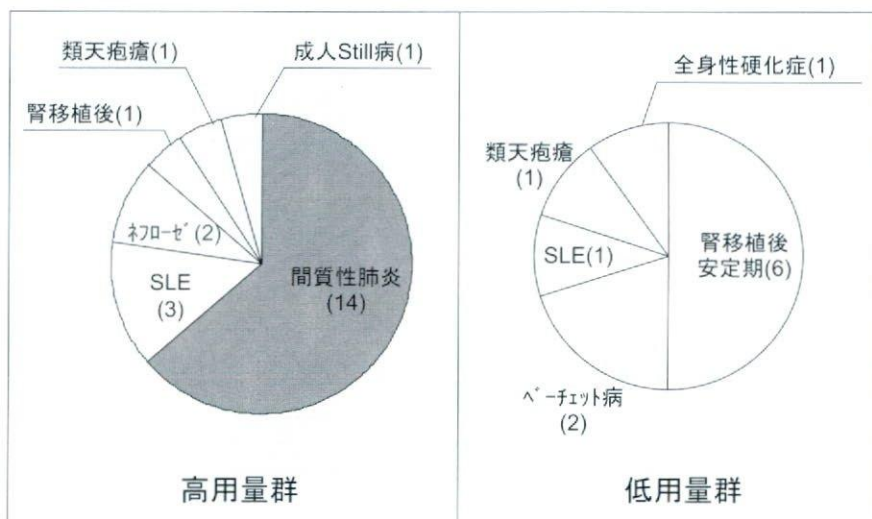


Figure 3 高用量群と低用量群の基礎疾患

興味深いことに本検討では間質性肺炎 14 例すべてがプレドニゾン高用量群に属していた。特に皮膚筋炎に伴う間質性肺炎や特発性肺線維症においては、初期からステロイド剤と CsA を併用することが多いためであると考えられる。このような症例では初期には CsA 血中濃度を頻回に測定するものの、ステロイド減量時には測定しないことが多いため、原疾患の再燃を防ぐためにも注意が必要であると考えられた。また、気胸合併時などには更に急速にステロイド減量を考慮するため同様に注意が必要である。

今回の CsA 血中濃度の評価はトラフ値を用いたが、内服 2 時間値 (C2) が治療効果を反映するため重要であると報告されている<sup>7,8)</sup>。今後、ステロイド減量時における C2 変動の検討が課題であると考えられた。また CsA 血中濃度を適切に評価することにより、ステロイドと CsA 併用による間質性肺炎治療効果の更に詳細な検討が可能になるものと考えられた。

#### 参考文献

1) E Langhoff, S Madsen, K Olgaard *et al.* Clinical results and cyclosporine effect on prednisolone metabolism of cadaver kidney transplanted patients. In Proceedings, European Dialysis and Transplantat Association European renal Association 1985; 21: 963-968

2) Lennart Ost. Impairment of prednisolone metabolism by cyclosporine treatment in renal graft recipients. *Transplantation* 1987; 44: 533-535

3) Goran Klintmalm and Juliette Sawe. High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin in renal transplant recipients. *Lancet* 1984; 8379: 731

4) C. S. Ubhi, Linda Woodhouse and G. R. Giles. Interaction of intravenous methylprednisolone with oral cyclosporin: *Nephrol. Dial. Transplant* 1990; 5: 376-378

5) 田中良哉, 栗津雄一郎, 河野公俊: 膠原病と多剤耐性遺伝子. *日本内科学会雑誌* 2001; 90: 151-158

6) 梅澤慶紀, 小澤 明: 乾癬のシクロスポリン療法における TDM (therapeutic drug monitoring) に基づく治療方針の検討. *臨床皮膚科* 2004; 58: 96-100

7) 井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 他: 間質性肺炎におけるシクロスポリン (ネオーラル) の血中濃度モニタリングに関する検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2004; 42: 153-157

8) 榎本紀之, 須田隆文, 橋本 大, 他: 間質性肺炎に対するシクロスポリン使用経験と血中濃度モニタリング. *日本呼吸器学会雑誌* 2005; 42: 934-940

# その他の治療法

# 間質性肺炎の急性増悪早期の病態に対するエラスポールの治療効果

木村雄一郎 海老名雅仁 小山 正平 佐々木ときわ  
貫和 敏博\*

近年 HRCT などの画像の進歩や血清マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) などの発達により, IPF を含めた間質性肺炎の急性増悪を, より早期に捉え治療が可能となってきた. IPF の急性増悪に対するシベレスタットナトリウムの第 III 相試験では, 特に  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  が高い症例で改善度が高いと報告されており, 我々は,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  300 以上の症例を含めて検討したところ, 長期生存が 3 例みられ, それらはステロイドを使用せずに病勢は終息した. 間質性肺炎の急性増悪の早期症例では, シベレスタットナトリウムの投与も選択肢に入ると考えられた.

## **Sivelestat sodium hydrate (ELASPOL<sup>®</sup>) is effective against the early phase of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias**

Yuichiro Kimura, Msahito Ebina, Shouhei Koyama, Tokiwa Sasaki  
and Toshihiro Nukiwa

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

Both HRCT scan and serum markers (KL-6, SP-D and SP-A) play an important role in IPF AEx and make possible at diagnosis in early stage of IPF AEx. Inhibitors of human neutrophil elastase (sivelestat) have more effect on high P/F ratio in IPF AEx patients. We examine 7 IPF patients including P/F ratio  $> 300$  and 3 patients survive longer without steroid therapy. We suggested that sivelestat may be given medication in early stage of IPF AEx.

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪の定義は、1 ヶ月以内の経過で 1) 呼吸困難の増強、2) HRCT 所見で蜂巢肺所見+新たに生じたスリガラス陰影・浸潤影、3) 動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO<sub>2</sub>10mmHg 以上) がみられる場合とされているが、近年 HRCT などの画像の進歩や血清マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) などの発達により、IPF を含めた間質性肺炎の急性増悪を、より早期に捉え治療が可能となってきた。治療は一般的にステロイド及び免疫抑制剤を用いるが、早期に急性増悪を捉えることで、ステロイド (大量、維持療法) 投与の判断に苦慮することが、しばしば臨床で遭遇する。急性肺傷害の病態は、好中球エラスターゼが血管内皮細胞や肺胞上皮細胞の透過性を亢進することで、気道上皮細胞から好中球遊走因子である IL-8 が産生され、組織への好中球の浸潤が促進する<sup>1,2)</sup>。シベレスタットナトリウム (エラスポール) は、好中球エラスターゼの活性中心とアシル化複合体を形成し酵素活性を阻害する薬剤<sup>3,4)</sup>として、急性肺傷害において ICU などですべてに汎用されている<sup>5)</sup>。急性肺傷害と病態の類似性のある IPF の急性増悪時には、血清及び BAL 中の IL-8 や IL-6 の上昇の報告があり<sup>6)</sup>、本邦で IPF の急性増悪に対するシベレスタットナトリウムの第 III 相試験が検討された。その結果、①1 ヶ月の生存率が 67%、3 ヶ月の生存率が 33.3% と生存期間の延長の可能性があり、②全般改善度 (臨床症状、血液ガス所見、胸部 X 線所見日常生活) は、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200 以上で 57.1%、200 未満で 18.8% と、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> の高い症例で改善度が高い、③ステロイドホルモンに比較して重篤な副作用がない、と報告されている。今回我々は、今までの結果をふまえて、IPF の急性増悪時の中でより早期の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が 300 以上の症例を含めて検討した。

対象と方法

特発性肺線維症を含む間質性肺炎の急性増悪時 (早期例を含めて) において、シベレスタットナトリウムの効果の可能性を検討する。

対象は特発性肺線維症を含む間質性肺炎で急性増悪した 7 例 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が 300 以上 6 例、300 未満 1 例) (表 1)。

結 果

表 2 に示すように、急性増悪した間質性肺炎 7 例中 5 例が 1 ヶ月以上生存、4 例が 3 ヶ月以上生存し、3 例は最終的に死亡せずに退院した (長期生存)。

表 1

症例	年齢/ 性別	喫煙 (B.I.)	診断名	急性増悪前 の治療	急性増悪時 の PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
1.	70M	1600	IPF	なし	300
2.	80M	675	IPF	なし	318
3.	64M	0	IPF	PSL 10, CyA	376
4.	74F	0	CVD-IP	PSL 10, CyA	376
5.	70F	0	IPF 疑い	PSL 2.5, CyA	300
6.	63M	0	CHP/UIP	PSL 15	320
7.	70M	800	IPF	PSL 2.5, CyA	250

表 2

症例	急性増悪時 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	急性増悪時の治療			転帰
		シベレ スタット	ステロイド	抗生剤	
1.	300	+	-	+	生存
2.	318	+	-	+	生存
3.	376	+	-	-	生存
4.	376	+	+	-	生存 (第 25 病日)
5.	300	+	+	+	死亡 (第 115 病日)
6.	320	+	+	+	死亡 (第 75 病日)
7.	250	+	+	+	死亡 (第 9 病日)

東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科  
 東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野  
 \* 分担研究者

長期生存3例は、シベレスタットナトリウム投与の開始時のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が300以上であり、ステロイドを使用せずに病勢は終息した。その中でシベレスタットナトリウムの投与により、スリガラス陰影の消退傾向を示した2例及び増悪した1例を提示する。症例1は70歳、男性、2000年に臨床的にIPFと診断。2005年5月初旬に感冒様症状みられ、徐々に労作時の呼吸困難の増悪があり入院。HRCTにてスリガラス陰影の出現がみられた。シベレスタットナトリウムを2週間投与して、スリガラス陰影は改善し、また動脈血液ガス所見の改善、血清マーカーの低下もみられた(図1)。症例2は80歳、男性、1992年に間質性肺炎を指摘。2002年頃より体動時の呼吸困難を自覚。2005年6月上旬に風邪症状があり、その後より呼吸困難の悪化がみられ入院。HRCTにて新たにスリガラス陰影の出現があり、シベレスタットナトリウムを2週間投与して、スリガラス陰影は改善し、また動脈血液ガス所見の改善、血清マーカーの低下もみられた(図2)。シベレスタットナトリウムの投与にても増悪した症例として(図3)、症例3の74歳、女性、2001年5月に間質性肺炎を指摘。2002年2月に手指関節腫脹あり、関節リウマチと診断され、PSL5mgの内

服開始。咳の悪化があり、2003年2月よりPSL10mg、10月よりCyAの内服。2005年11月初旬より徐々に労作時呼吸困難及び咳の悪化がみられ入院。入院時のHRCTにて新たにスリガラス陰影の出現がみられた。シベレスタットナトリウム1週間の投与で、スリガラス陰影及び動脈血液ガス所見が悪化したため、mPSL 1g×3日間、以降はPSL35mg/日にて改善がみられた。このように急性増悪時におけるHRCTでのスリガラス陰影や動脈血酸素分圧の低下の程度からは、シベレスタットナトリウムの効果の有無は予測できないと考えられた。

考察・結論

シベレスタットナトリウム(エラスポール)は、好中球エラストラーゼの活性中心とアシル化複合体を形成し酵素活性を阻害する薬剤で、IPFの急性増悪に対して第III相試験で検討され、シベレスタットナトリウムの投与によりPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>の高い症例で改善度が高いと報告されている。今回著者らは特発性肺線維症を含む間質性肺炎で急性増悪した7例(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が300以上6例、300未満1例)において検討し、3例の長期生存例がみられた。3例の

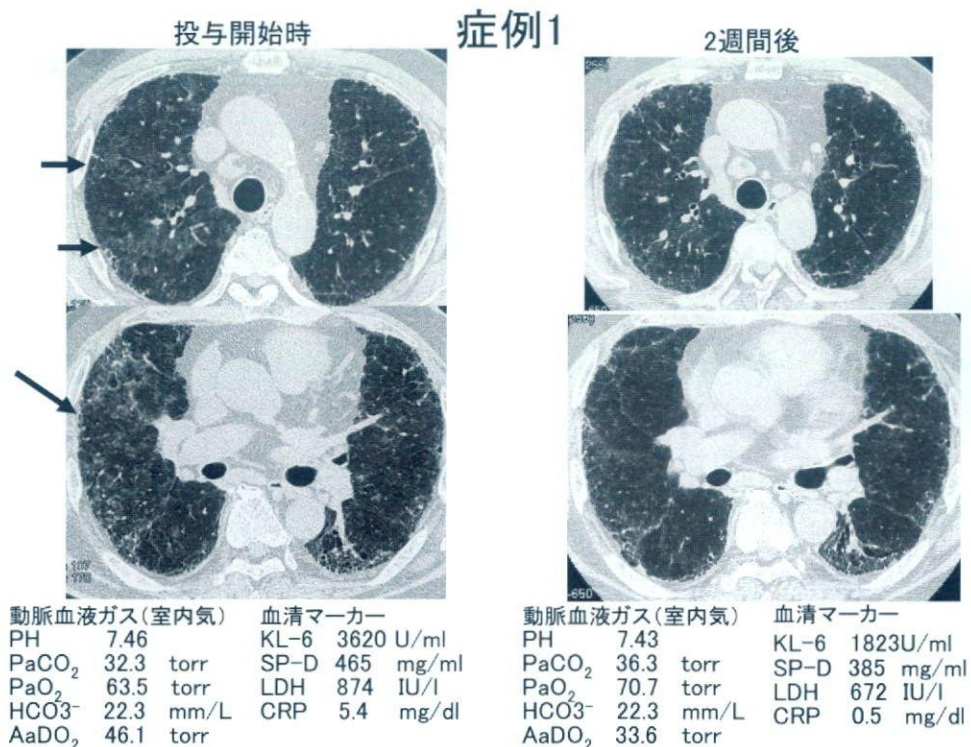


図1



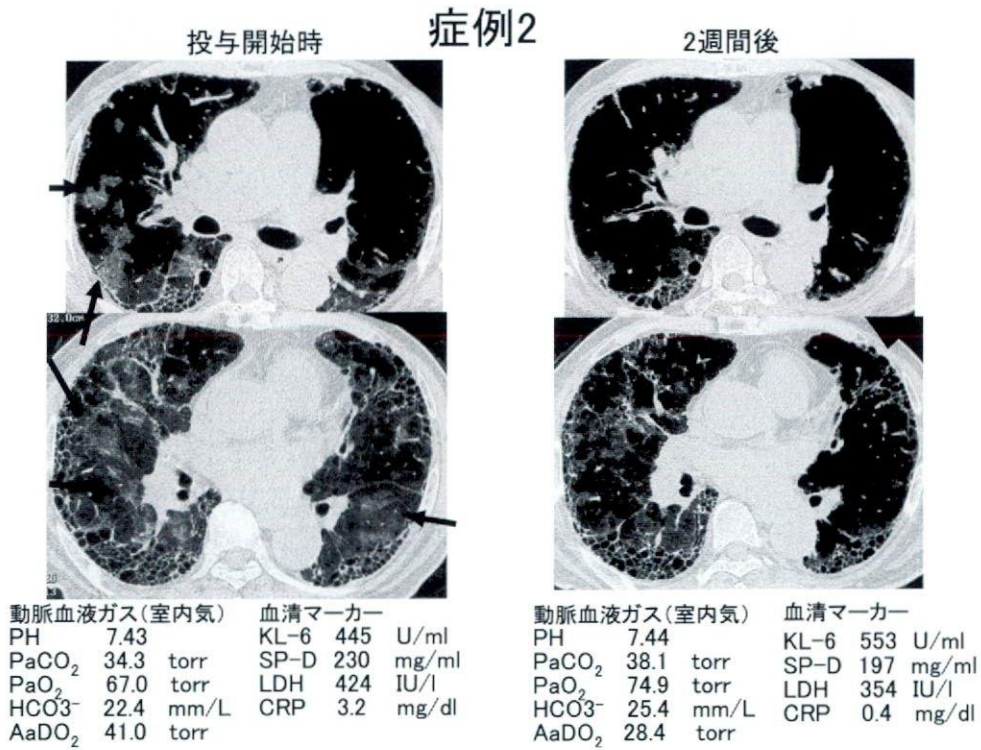


図 2

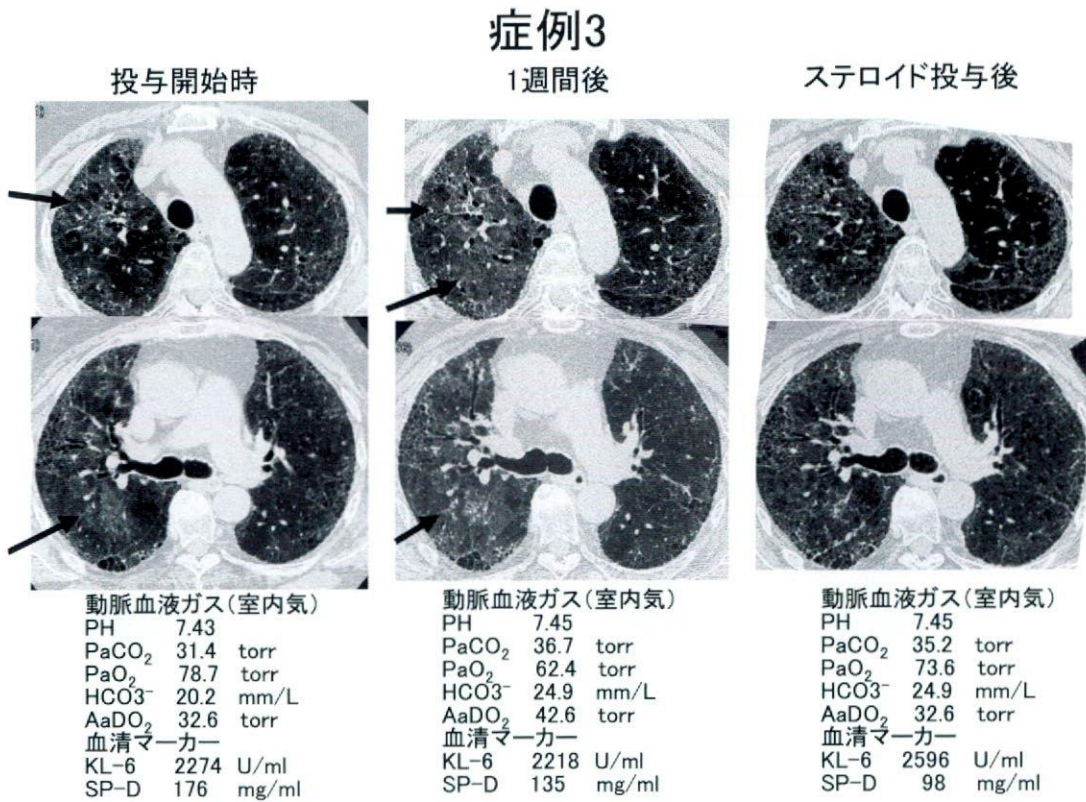


図 3

いずれもステロイドの投与はせず、また2例において、HRCTでのスリガラス陰影及び動脈血液ガスの改善、血清マーカーであるKL-6やSP-Dの低下がみられた。

つまり、特発性肺線維症を含む間質性肺炎の急性増悪時の早い段階( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ が300以上)で、シベレスタットナトリウムを投与することで、ステロイドを使用せず(付加や増量)に、病勢が終息する症例がある。

しかし、症例4のようにシベレスタットナトリウムの効果が有効でない症例もあり、今後サイトカインなどから投与する症例が選択できるかなど、更なる検討が必要と考える。

#### 参考文献

- 1) Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, *et al.* Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1428-1433.
- 2) Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, *et al.* Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 2013-2018.
- 3) William AZ, Norton PP, Inhibitors of human neutrophil elastase as a potential treatment for inflammatory disease. *Exp Opin Ther Patents.* 1999; 9: 851-868.
- 4) Imaki K, Okada T, Nakayama Y, *et al.* Nonpeptidic inhibitors of human neutrophil elastase: The design and synthesis of sulfonanilide containing inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 1996; 4: 2115-2134.
- 5) 玉熊正悦, 柴忠明, 平澤博之, 小川道雄, 中島光好. 好中球エラスターゼ阻害剤; ONO-5046·Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—第III相二重盲検比較試験—. *臨床医学.* 1998; 14: 289-318.
- 6) Ziegenhagen MW, Zabel P, Zissel G, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Serum level of interleukin 8 is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and indicates disease activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157 (3 Pt 1) : 762-8.

# エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の好中球吸着効果

阿部 信二 瀬尾 宜嗣 齊藤 好信 白杵 二郎  
吾妻安良太\*\* 工藤 翔二\*

## 研究目的

昨年の本研究において特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) を中心とした間質性肺炎の急性増悪病態に対してエンドトキシン吸着療法 (PMX 療法) を用いて奏効した症例を報告した。いずれの症例も血中エンドトキシンは検出感度以下であることから本来のエンドトキシン吸着以外の作用が関与していることが示唆された。これまでの敗血症における検討でも PMX 施行後の酸素化能の改善が報告され、主に単球に対する効果が報告されているが詳細なメカニズムは分かっていない。本研究では PMX 作用機序解明の目的で使用された吸着カラムを解体して実際にどのような細胞が吸着されているかの検討を行った。

## 対象と方法

IPF を含む特発性間質性肺炎の急性増悪症例でステロイドパルス療法を行うも改善がなく救命目的にて PMX 療法を施行した症例を対象とした。全例気管内挿管され人工呼吸器管理を受けていた。PMX 療法はトレミキシン PMX-20R (TORAY Medical) を用いて大腿静脈よりセルジンガー法にて挿入し、1 回 2-18 時間、脱血量 80-120ml/分で行った。抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタット 30mg/時を用いた。カテコールアミン量や人工呼吸器の設定などは PMX 施行前後で変えなかった。PMX 療法終了後、カラム内を生理食塩水 1000ml にて洗浄したのちカラムを解体した。一部の線維はそのままパラホルムアルデヒドにて固定し電子顕微鏡による形態学的

観察を行った。また軽いメカニカルストレス下に線維に吸着した細胞を回収しフローサイトメトリー (FACS) による表面マーカーの解析を行った。

## 研究結果

### 1. PMX 療法による酸素化能の改善 (図 1)

PMX 療法を施行した 6 例のうち 5 例において PMX 施行中あるいは施行後の血液ガス所見 (AaDO<sub>2</sub> や P/F) の改善を認めた。そのうち 4 例において人工呼吸器からの離脱が可能であった。

### 2. PMX 療法による血清マーカーの改善 (図 2)

人工呼吸器から離脱が可能であった 4 例においては PMX 施行前と施行後において血清 KL-6 と LDH の改善を認めた。

### 3. PMX 療法による吸着細胞の電子顕微鏡解析

PMX 療法終了後、カラムを解体し、一部の線維をパラホルムアルデヒドにて固定し電子顕微鏡による形態学的観察を行った。走査電子顕微鏡では多数の細胞が PMX カラムに吸着されているのが観察された (図 3)。また透過電子顕微鏡での検討から、吸着された細胞はほとんどが好中球であり一部単球が含まれていることが観察された (図 4)。これは

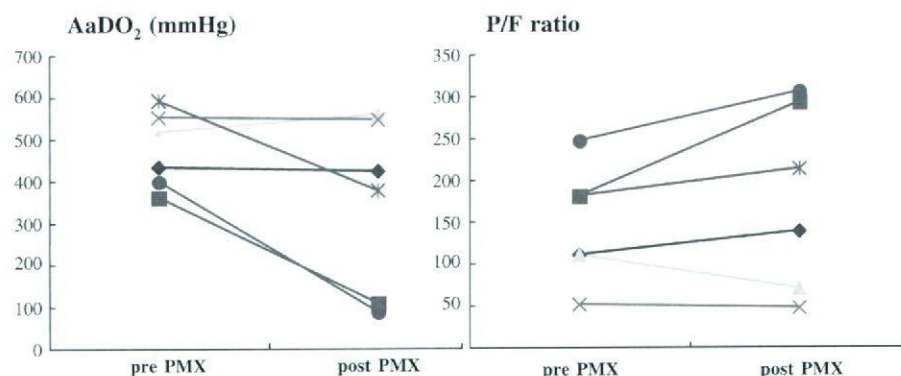


図 1 PMX 療法による酸素化能の改善

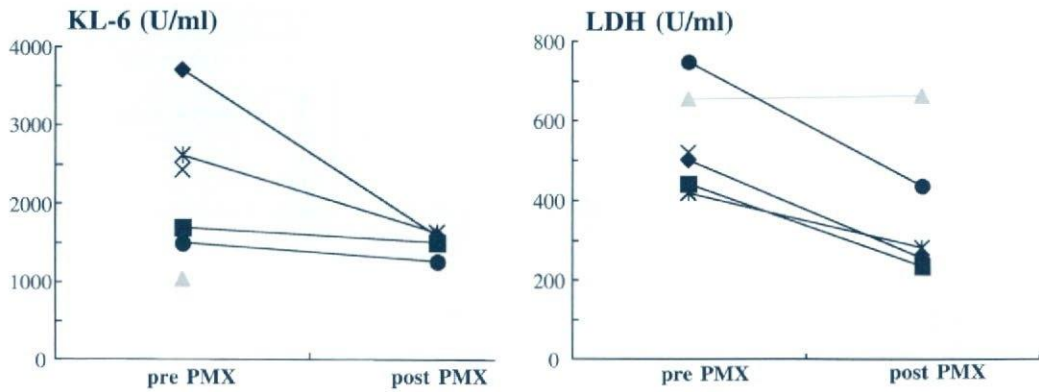


図2 PMX療法による血清マーカーの改善

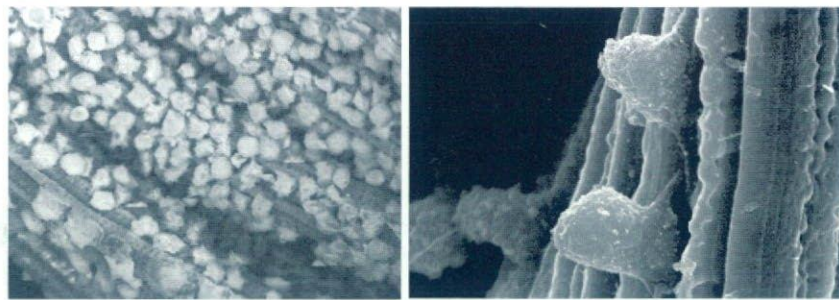


図3 吸着カラムの走査電顕所見

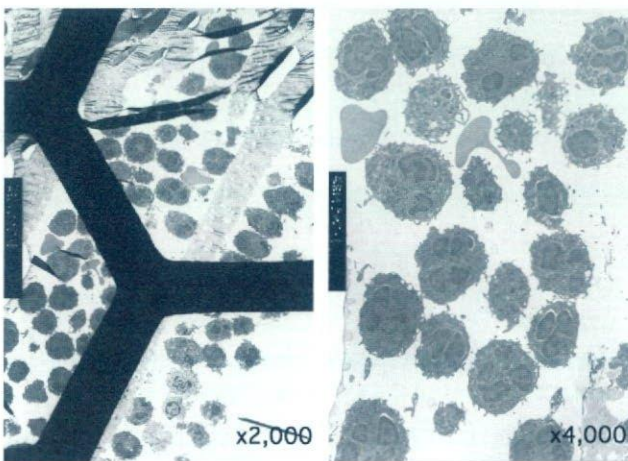


図4 吸着カラムの透過電顕所見

PMX療法を施行しカラムの解体を行った全例にて観察されており、PMXカラムにより白血球、特に好中球が吸着されている可能性が示唆された。

日本医科大学内科学講座  
(呼吸器・感染・腫瘍内科部門)

- \* 主任研究者
- \*\* 分担研究者

#### 4. PMX 吸着細胞の表面マーカーの解析

吸着カラムから軽いメカニカルストレス下に吸着細胞を回収しフローサイトメトリー (FACS) による表面マーカーの解析を行った。吸着細胞は CD62L や CD114 などを発現しており活性化した白血球であると考えられる (図5)。PMX 施行前と施行後の末梢血白血球における表面マーカーの検討を現在行っているが、PMX により活性化した白血球が吸着されていることが示唆された。

#### 考 察

PMX は元々、血液中のエンドトキシンを吸着し敗血症を治療することを目的として開発された吸着カラムである。polymyxin B は、グラム陰性桿菌に対して強い抗菌作用を有するが、その発現機序は細菌の細胞壁外膜成分であるリン脂質や LPS (lipopolysaccharide) に結合することにより、細菌細胞膜構造が乱され、溶菌することによるとされている。また、LPS との結合部位は LPS の活性中心、Lipid A であり、LPS の有する多彩な生物活性が中和されることがすでに報告されている。しか