

図5 カラム吸着細胞の表面マーカーの解析 (FACS)

しながら Polymyxin B は腎毒性や神経毒性のために、血中への直接投与は認められていない。そこで、これを材料表面に共有結合法によって固定化し、吸着剤として応用しようというのが Polymyxin B 吸着剤の考え方である。東レ株式会社により 1993 年、商品名「トレミキシン® (PMX-20R)」として製造承認を取得、「エンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化器」として保険適用を受けており、特定保険医療材料としての認可を得ている。

PMX はエンドトキシン吸着によりグラム陰性桿菌による敗血症に対して効果を発揮することが報告されていたが、その後、エンドトキシンが検出感度以下の症例やグラム陽性菌、真菌症などによる敗血症に対しても有効性が報告された。また導入直後からの血圧の上昇など循環動態の改善を認め、血中エンドトキシン除去と相関しないことからエンドトキシン以外のメディエーターの除去が推測されていた。その後、アナンドマイドや 2-アラキドニルグリセロール (2-AG) といった内因性大麻を吸着し昇圧効果をもたらすことが知られている¹⁾。

さらに PMX による酸素化能の改善も以前より報告されていた。当初、エンドトキシン吸着による血管攣縮の改善に伴う肺内シャントの改善が推測された²⁾。しかしながら酸素化能と血圧の改善とが必ずしも相関を認めないことからエンドトキシンや内因性大麻とは別の機序が考えられている。近年、ALI/ARDS に対して PMX を用いて有効との報

告が相次いでいる。Tsushima らは 18 例の ARDS と 2 例の ALI に対して PMX を用い酸素化能と循環動態の改善を報告している³⁾。PMX 使用症例での死亡率は 20% と従来の ARDS の死亡率から考えると有効であった。Nakamura らも ARDS に対して PMX を用いて酸素化能の改善を報告しているが、PMX 後の血清で MMP-9 や TIMP-1 が有意に改善していることからマトリックスメタロプロテアーゼやその組織阻害因子に対して効果をもたらすことが示唆されている⁴⁾。Kushi らは PMX 後に血清 IL-8、好中球エラスターゼの有意な改善を報告⁵⁾ しており、PMX により血中の炎症性メディエーターに対しても有効に作用していると思われる。

今回の検討で改善を認めた 4 例においては P/F や AaDO₂ のみならず、血清 KL-6 や LDH の改善も認めていたことから PMX が肺障害に対しても有効である可能性が示唆された。PMX 療法の施行時間については長時間の施行により早く病態を改善する可能性やより重症患者を救命できる可能性が報告されており^{6,7)}、今後の検討が必要であるがより早期に導入し可能なかぎり長く行うべきであると考えている。PMX の作用機序に関しては今回の検討では活性化した白血球特に好中球を吸着することで肺障害の改善をもたらす可能性が示唆されたが、今後症例を増やしての検討が必要である。

結 語

特発性間質性肺炎の急性増悪を含めた急性肺障害に対してPMXは有効な治療法になりうると思われる。PMXの施行時間や施行のタイミングそして作用機序に関しての検討が必要である。

参考文献

- 1) 丸山征郎：ポリミキシンカラム（トレミキシン）の分子標的と作用機序。日本アフエーシス学会雑誌 2001; 20: 69-74
- 2) Aoki H, Kodama M, Tani T, *et al.* Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 1994; 167: 412-417.
- 3) Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, *et al.* Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apheresis* 2002;17:97-102.
- 4) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, *et al.* Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004; 22: 256-260.
- 5) Kushi H, Miki T, Okamoto K, *et al.* Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care* 2005; 9: R653-R661.
- 6) 蔵原美鈴, 平松久弥子, 阿部信二, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対するエンドトキシン吸着療法の試み. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2005; 9: 224-228.
- 7) 山下千鶴, 武智健一, 新田賢治, 他. エンドトキシン吸着 (PMX) 施行時間の検討. *ICUとCCU* 2003; 27: 5034-5036.

当院における間質性肺炎急性増悪症例に対する PMX-DHP の使用経験

高田 俊範¹ 長澤 芳哉¹ 田島 俊児¹ 成田 淳一¹
森山 寛史¹ 寺田 正樹¹ 鈴木 栄一^{2*} 下条 文武¹

当施設で IP 急性増悪に対して PMX-DHP 療法を使用した 2 症例を経験したので報告する。1 例目は 74 才男性、fNSIP の診断で PSL 内服中に急性増悪した。ステロイドパルス療法に加えて PMX を 1 回施行したが、約 2 ヶ月半後に呼吸不全で死亡した。2 例目は 60 才女性、過敏性肺臓炎疑いで経過観察中に急速に悪化した。IP 急性増悪による急性呼吸不全と診断し、ステロイドパルス療法に加えて PMX を 3 回施行したが、次第に呼吸不全が増悪し約 3 週間後に死亡した。IP 急性増悪に対する PMX の効果は明らかでなく、症例の蓄積が必要であると思われた。

背景と目的

特発性肺線維症（IPF）は原因不明の間質性肺炎（IP）であり、平均生存期間が4～6年の予後不良な疾患である¹⁾。IPFの慢性経過中に、両肺野に新たな浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられることがあり、このような病態を「IPFの急性増悪」と呼んでいる。IPF急性増悪は従来の免疫抑制薬を中心とする治療では約80%が死亡し、改善例でも平均6ヶ月で死亡するとされ、きわめて予後不良の病態である²⁾。

エンドトキシン吸着療法（polymyxin direct hemoperfusion; PMX-DHP, 以下PMX）は、エンドトキシンを産生するグラム陰性桿菌による敗血症、およびそれに伴う急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome; ARDS）に有効である³⁾。ARDSは本来敗血症、外傷、薬剤性肺障害などに続発する病態であるが、臨床像や病理所見などは、原因不明の間質性肺炎であるIPFの急性増悪に類似している。このことから、他施設で、従来の副腎皮質ステロイド薬大量治療に抵抗性であったIPFの急性増悪症例に対してPMXが用いられ、有効であったという報告が示された⁴⁾。

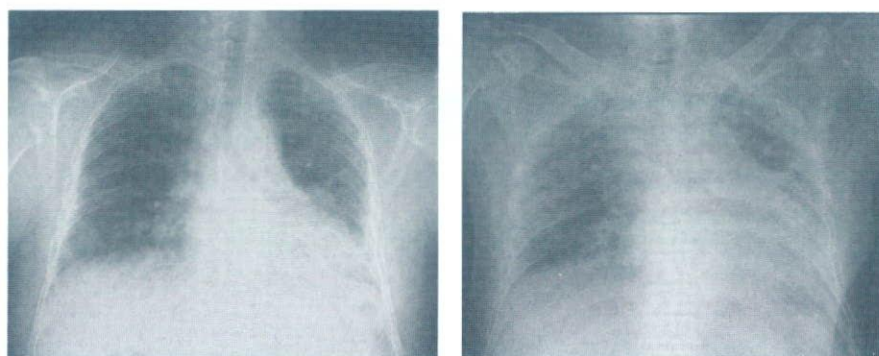
最近、当施設でIP急性増悪に対してPMXを使用した2症例を経験したので詳しい臨床経過を報告する。

対象と方法

当施設で経験した、IP急性増悪に対してPMX治療を用いた症例の臨床経過を、後ろ向きに調べる。本研究は診療記録の後ろ向き調査であること、当施設の倫理委員会の承認を得ていること、また、患者家族に十分に説明し本治療法に同意されたのち書面で同意を得ており、倫理面への問題はない。

結 果

症例1；74才男性、平成17年4月にfNSIPの診断でPSL30mgの内服を開始、経過観察中に呼吸困難が増悪したため、7月3日入院した。入院時胸部レントゲン写真を図1に示す。間質性肺炎急性増悪による急性呼吸不全、それに伴う播種性血管内凝固症候群と多発性脳血栓、および腎機能低下と診断した。入院後経過を図2に示す。ステロイドパルス療法を3回行った後、PMXを1回施行した。PMX療法前後の経過の詳細を図3に示す。PMX前後で、呼吸状態に明らかな改善はみられなかったが、PMX施行後、次のステロイドパルス療法までに要する期間を延長することができた。また検査成績では、PMX後にFDPとD-dimer値の改善がみられた。しかし、これらの治療にもかかわらず徐々に呼吸状態は悪化し、約2ヶ月半後に呼吸不全で死亡した。



前回入院時

今回入院時

図1 症例1, 胸部X線写真

- 1 新潟大学大学院医歯学総合研究科
内部環境医学講座（第二内科）
 - 2 同医歯学総合病院 総合診療部
- * 分担研究者

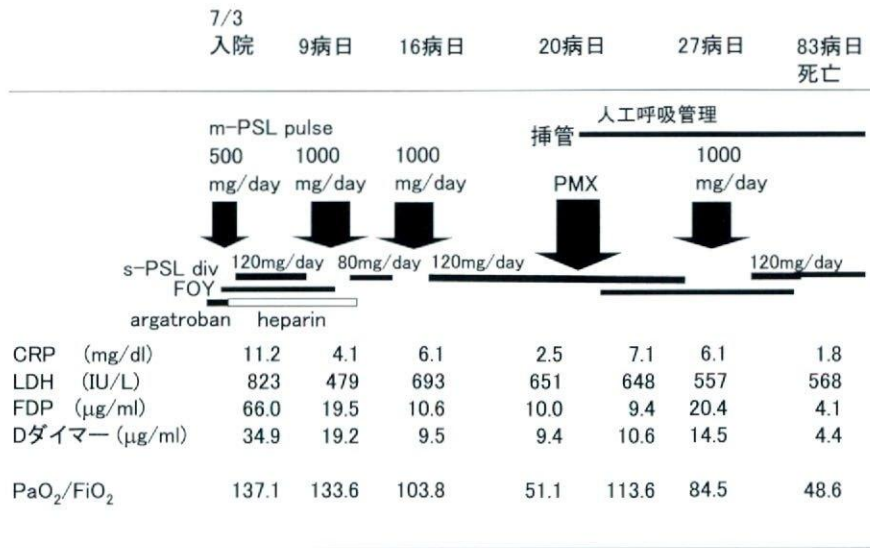


図2 症例1, 入院後経過

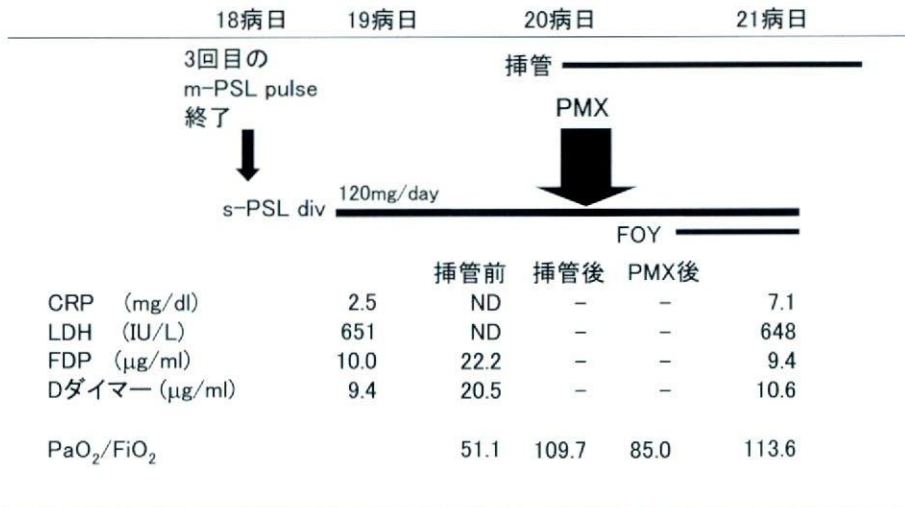


図3 症例1, PMX 前後の経過

症例2; 60才女性, 平成16年7月に他院で過敏性肺臓炎の疑いと診断された。平成17年8月末から咳嗽と呼吸困難が増悪し, 9月13日からステロイドパルス療法が行われたが改善しないため, 当院に転院した。転院時の胸部レントゲン写真を図4に示す。IP急性増悪による急性呼吸不全と診断し, PMXを2回施行した。1, 2回目のPMX療法前後の経過を図5に示す。本療法により呼吸状態の改善がみられた。しかし2回目のPMX後再び呼吸状態が増悪し, 人工呼吸管理となった。入院後の経過を図6に示す。ステロイドパルス療法後3回目のPMXを行ったが, 凝固系の検査成績の改善にもかかわらず, 呼吸状態の改善はみられなかった。これらの治療にもかかわらず次第に呼吸不全が増悪

し, 転院約3週間後に死亡した。

考察

ALI/ARDSに対するPMX療法については, 1回3時間を24時間以内に2回施行する治療により, 96時間以降有意に呼吸状態が改善すると報告されている。しかし, 間質性肺炎急性増悪に対する本治療法に関しては, その有効性も含めてまだ一定の見解がない。1) 適応症例 (IPF以外を含めるか, 増悪前の呼吸不全により適応を絞るか) 2) 他の免疫抑制治療の併用とPMX開始時期, 3) PMXの時間と回数, 4) 効果判定などについて検討すべきと思われる。



図4 症例2, 胸部X線写真

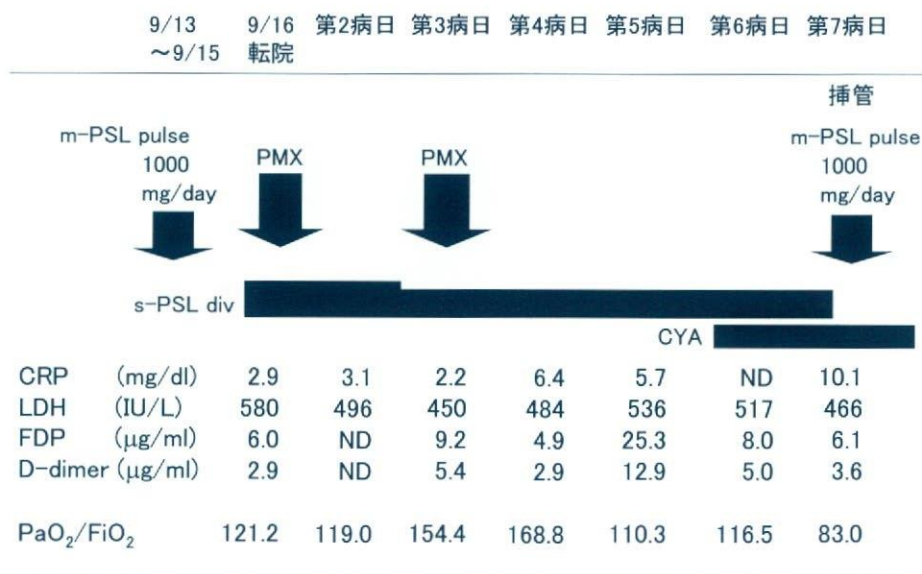


図5 症例2, 1, 2回目PMX前後の経過

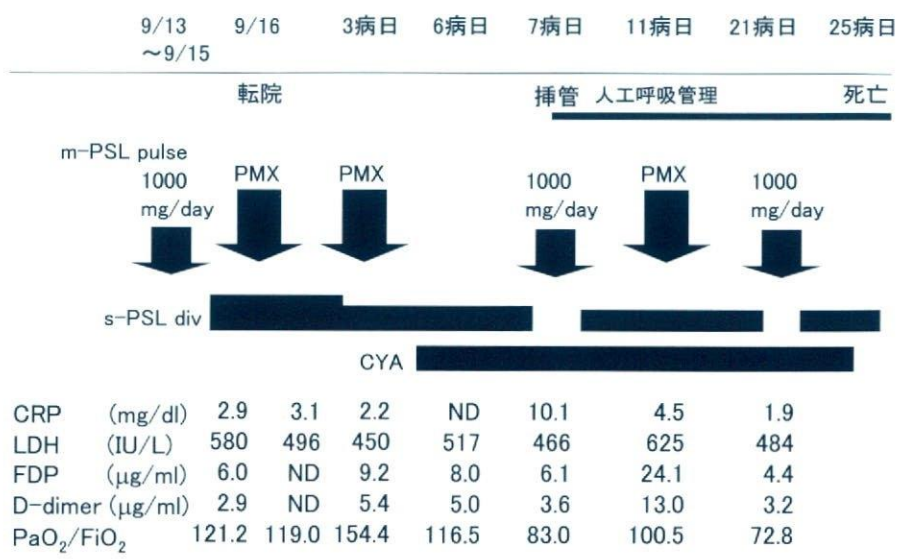


図6 症例2, 入院後経過

結 論

IP 急性増悪に対する PMX の効果は明らかでなかった。また実施にあたっては、開始時期、回数、併用療法などについてある程度の標準化が必要と考えられた。

参考文献

1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-

664.

2) Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, and Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-150.

3) Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, and Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005; 9: R653-661.

4) 阿部信二. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の試み. 第 27 回日本呼吸器学会学術総会ランチョンセミナー 3, 講演抄録

肺線維症に対するトシル酸スプラタスト (IPD[®]) の効果

服部 登¹ 風呂中 誠¹ 谷本 琢也¹ 横山 彰仁¹
齊藤 雄二² 河野 修興^{1*}

Th2 優位の環境は、肺線維化を促進させる。トシル酸スプラタスト (IPD[®]) は、Th2 サイトカイン抑制薬として国内で既に販売されている薬剤である。IPD のこの作用に着目し、プレオマイシン肺線維症モデルに対する IPD の投与を行い、肺線維化への影響を検討した。C57BL/6 マウスへのプレオマイシン気管内投与後、3 週間 IPD の胃内投与を行った結果、コントロール群に比し、IPD 投与群では肺内のヒドロキシプロリン含有量の有意な低下を認めた。BAL 液の解析では、IPD 投与群において、Th2 サイトカインの中では IL-6 のみが低下を認め、さらに MCP-1 が低値を示した。この結果からは、IPD を単純な Th2 サイトカイン抑制薬と認識することは困難であり、このモデルにおける IPD の作用機序解析が必要である。また、間質性肺炎に対する IPD 投与の臨床試験では、病勢の進行を抑制し、軽度ではあるが肺拡散能の改善も認められた。これらの研究結果を考慮すれば、IPD が肺線維化疾患に対する治療薬となりうる可能性が示唆される。

はじめに

特発性肺線維症患者を含む間質性肺炎患者の肺内は Th2 優位の環境になっており、線維化促進に関与していると考えられている¹⁾。動物実験では、Th1 サイトカインである $\text{INF}\gamma$ の投与により、プレオマイシン肺線維症モデルにおいてコラーゲンを含む細胞外マトリックス沈着の抑制が認められ^{2,3)}、また、Th2 サイトカインである IL-13 の作用を抑制することで肺線維症進展が制限できることも証明されており⁴⁾、Th2 優位の環境の是正により肺線維化を抑制しうる可能性が示唆される。今回我々は、アレルギー疾患に対する Th2 抑制作用を効能に日本国内でのみ販売されているトシル酸プラタスト (IPD[®]) に注目し、この薬剤が、マウスのプレオマイシン肺線維症モデルにおける肺線維化に影響を与えるかを検討した。また、間質性肺炎に対する IPD 投与を行い、短期間の観察ではあるが、その臨床経過に対する影響も調べた。

方法と対象

1) 動物実験

C57BL/6 マウスにプレオマイシン 1.5mg/kg を経気管支的投与を行い、同時に IPD100mg/kg の 1 日 1 回胃内への連日投与を開始した。14 日目には一部のマウスに対して気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、さらに 21 日目には BAL を行うとともに両肺を切除し、ハイドロキシプロリンアッセイにより、肺内コラーゲン量を測定した。また、BAL 中の細胞数、細胞分画、及びサイトカイン量についても検討を加えた。

2) 臨床試験

間質性肺炎患者 (IPF12 名, NSIP5 名, 膠原病関連間質性肺炎 3 名) に対して、IPD300mg を 3 ヶ月投与し、その前後の呼吸機能及び末梢血中のリンパ球分画を含む臨床検査データの変化を見た。

結 果

1) 動物実験

図 1 に示すように、IPD 投与群における肺内ハイドロキシプロリン含有量は、非投与群に比して有意に低下していた。また、BAL の検討では、統計的に有意差を認めなかったが、総細胞数、リンパ球数ともに IPD 投与群で低値を示す傾向が認められた。また、BAL 液中のサイトカイン量の検討では、IL-6, MCP-1 が、それぞれプレオマイシン投与 2 週間後、3 週間後に、IPD 投与群において有意に低値であることがわかった (図 3)。IL-5, IL-10 については、IPD 投与・非投与群間に有意差を認めなかった。

2) 臨床実験

表 1 に示すように、IPD 投与により、DLco および %DLco は有意に増加した。TLC も増加傾向を示した。また末梢血液中の IL-4, IL-6 濃度には変化を認めなかったが、Th2 分画細胞数は有意な低下を認めた。一部の患者に胃腸障害を認めたが、軽微なもので投与中止に至るものはなかった。

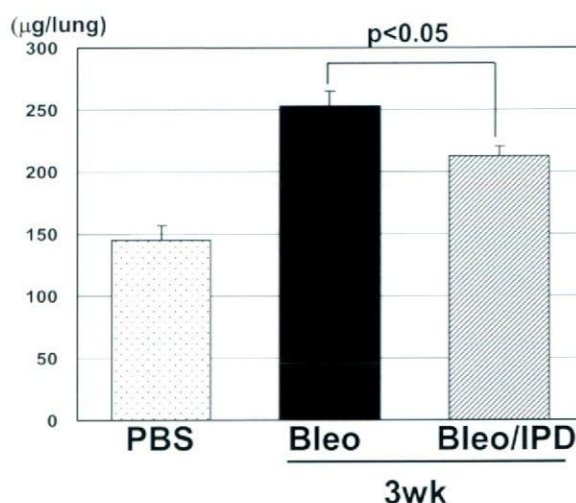


図 1 プレオマイシン肺線維症に対する IPD の効果
 PBS: PBS の気管内投与
 Bleo: プレオマイシンの気管内投与後、水を胃内へ投与
 Bleo/IPD: プレオマイシンの気管内投与後、IPD を胃内へ投与

1 広島大学大学院 分子内科学

2 藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科

* 分担研究者

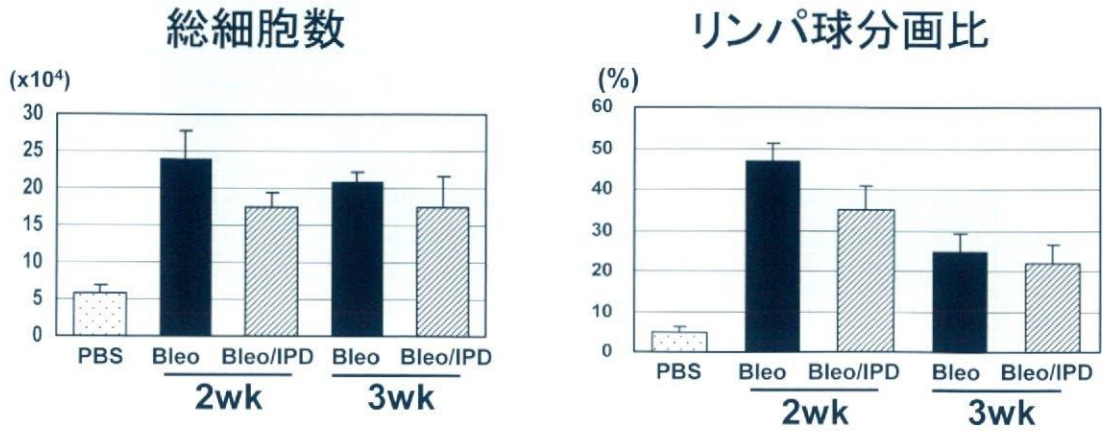


図2 BAL液中の細胞解析

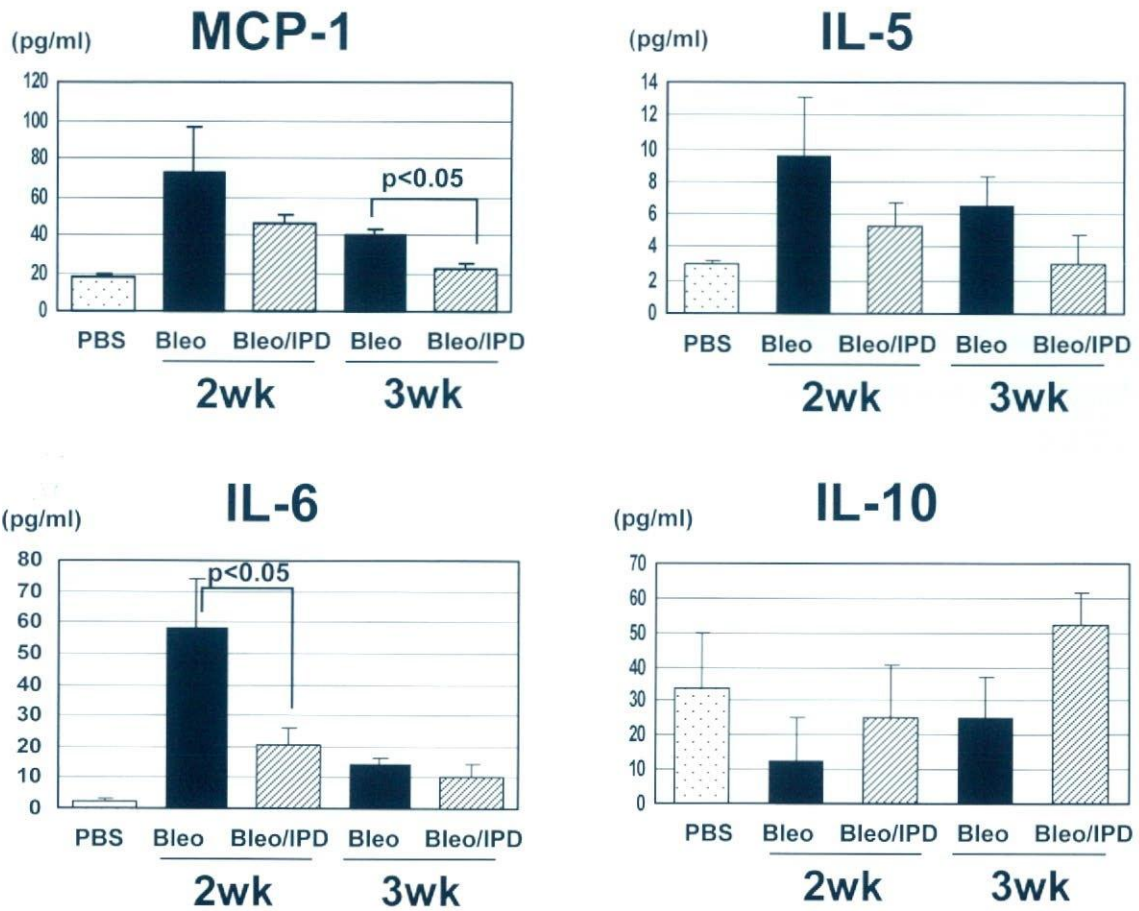


図3 BAL液中のサイトカイン濃度

考 察

IPDは、ブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、肺内コラーゲン量を低下させる効果を示し、抗線維化作用を有している可能性が示された。しかしながら、BAL液中のTh2サイトカイン量の検討では、

IL-6は有意差をもって明らかな低下を示したが、IL-5は低下傾向、IL-10は増加傾向を示したもののIPD投与群とコントロール群間に有意差を認めなかった。当初予想していたようなBAL液中のTh2サイトカイン量の低下を伴っておらず、このモデルにおけるIPDの作用は単純なTh2サイトカイン

表1 間質性肺炎患者に対する IPD 投与による臨床検査値の変化

	前	3ヵ月後	P value
IL-4 (pg/ml)	40.4±92.4	32.4±48.3	0.099
IL-6 (pg/ml)	6.2±4.4	7.8±7.4	0.49
Th1/CD45RO(%)	54.0±11.8	48.9±16.1	0.13
Th2/CD45RO(%)	15.5±7.6	8.4±2.6	0.012*
KL-6 (U/ml)	1173.0±640.9	1261.5±495.6	0.48
VC (ml)	2460.5±697.0	2436.3±799.0	0.69
%VC (%)	82.7±17.0	85.1±20.3	0.34
TLC (ml)	3745.0±821.4	3861.6±850.6	0.017*
%TLC (%)	79.6±14.5	82.5±14.0	0.021*
DLco(ml/min/torr)	10.3±3.6	11.6±4.8	0.005*
%DLco (%)	63.6±20.0	71.8±26.5	0.001*

mean±S.D.

産生抑制ではないことが判明した。また、BAL 液中の MCP-1 は、IPD 投与群において有意な低下を示し、IPD に MCP-1 の産生抑制作用のあることが示唆された。MCP-1 は、各種臓器における線維化促進サイトカインとして知られており⁵⁻⁷⁾、MCP-1 の作用が減弱されることにより、肺線維化が制限された可能性が考えられる。IPD は、アレルギーを惹起した動物モデルでは、効果的に Th2 サイトカインの産生を抑制することがわかっているが^{8,9)}、その詳細なターゲット細胞及び機序については不明な点が多い。プレオマイシン肺線維症モデルへの応用を通じて、その作用機序を解明する必要がある、今後の課題として残される。

間質性肺炎患者への投与実験では、3ヶ月間という短い観察期間ではあったが、DLco および%DLco の有意な増加を認めるという極めて印象的な結果が得られた。同時に、末梢血液中における Th2 分画細胞数も有意に低下しており、IPD 投与により Th2 への偏移が是正されたのではないかと考えている。副作用もほとんどなく、IPD 投与により、間質性肺炎の病態の安定化さらに一部の患者においては改善傾向を認めたと判断される。この試験からは、IPD は Th2 への偏移を抑制し、線維化の進行を制限した可能性が示唆される。

本研究において、IPD が肺線維化疾患の治療薬として有効である可能性が示唆されたが、今後、IPD の作用機序を解析し、大規模臨床試験への道筋をつける必要があるものと考えられる。

参考文献

- Wallace WA, Ramage EA, Lamb D, Howie SE. A type 2 (Th2-like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 436-441.
- Giri SN, Hyde DM, Marafino BJ Jr. Ameliorating effect of murine interferon gamma on bleomycin-induced lung collagen fibrosis in mice. *Biochem Med Metab Biol* 1986; 36: 194-197.
- Hyde DM, Henderson TS, Giri SN, Tyler NK, Stovall MY. Effect of murine gamma interferon on the cellular responses to bleomycin in mice. *Exp Lung Res* 1988; 14: 687-704.
- Belperio JA, Dy M, Burdick MD, Xue YY, Li K, Elias JA, Keane MP. Interaction of IL-13 and C10 in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 419-427.
- Hogaboam CM, Steinhauser ML, Chensue SW, Kunkel SL. Novel roles for chemokines and fibroblasts in interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998; 54: 2152-2159.
- Rose CE Jr, Sung SS, Fu SM. Significant involvement of CCL2 (MCP-1) in inflammatory disorders of the lung. *Microcirculation* 2003; 10: 273-288.

- 7) Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res* 2004; 53: 585-595.
- 8) Shim JJ, Dabbagh K, Takeyama K, Burgel PR, Dao-Pick TP, Ueki IF, Nadel JA. Suplatast tosilate inhibits goblet-cell metaplasia of airway epithelium in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 739-745.
- 9) Satoh T, Sasaki G, Wu MH, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Suplatast tosilate inhibits eosinophil production and recruitment into the skin in murine contact sensitivity. *Clin Immunol* 2003; 108: 257-262.

特発性間質性肺炎の急性増悪における シベレスタットナトリウム使用成績および予後因子の検討

中村 万里 小倉 高志*

特発性間質性肺炎 (IIPs) と診断され、高度の呼吸不全をきたし、人工呼吸器管理となり、好中球エラスターゼ阻害剤 (シベレスタットナトリウム) を使用した患者で、治療成績及び生存群と非生存群での予後因子の検討を行った。対象は 2002 年 7 月から 2005 年 3 月まで IIPs と診断され、高度呼吸不全をきたし、人工呼吸器管理となった合計 11 名の患者で、発症後 180 日目までの生存率を検討し、生存群、非生存群において、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、PEEP 値、末梢血白血球数 (WBC) について、入院時、入院後 3 日目、7 日目の経時的変化、入院時血清中 KL-6、SP-D 値を検討した。180 日目の生存率は、11 名中 5 名が生存 (生存率 46%) と良好な成績であった。生存群は非生存群と比較し、発症後 7 日目において P/F、PEEP 値は有意に改善していた ($p < 0.05$)。また入院時血清中の KL-6 値、SP-D 値は生存群では非生存群より有意に低値であった ($p < 0.05$)。本研究結果より、シベレスタットナトリウムは急性呼吸不全を呈した IIPs の治療において期待される薬剤である可能性があると思われた。また血清中 KL-6 及び SP-D 値が予後予測因子として有用であると考えられた。

The prognosis of patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) treated with sivelestat and the prognostic value of serum KL-6 and surfactant protein D

Mari Nakamura, Takashi Ogura

Department of Respiratory Medicine Kanagawa Cardiovascular and Pulmonary Center

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are chronic, usually fatal lung disease of unknown etiology. There are few specific therapies on acute exacerbation of IIPs. Factors predicting the onset or severity of this syndrome are not clearly understood. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat (ONO-5046) is commercially available in Japan from July 2002. This inhibitor has a potent effect in the treatment of ALI/ARDS. To estimate the prognosis of patients with acute exacerbation of IIPs treated with sivelestat and prognostic factors, we investigated 11 patients who were mechanically ventilated with acute exacerbation of IIPs. We analyzed the prognosis of patients with acute exacerbation of IIPs until Day 180 and estimated P/F ratio, PEEP levels, and the values of peripheral white blood cell number on Day 0, 3, 7 after admission. Serum KL-6 and SP-D concentration on Day 0 were also analyzed. All patients were treated with sivelestat and methylprednisolone (mPSL) pulse therapy for 3 days from DAY0 and maintenance therapy with prednisone (0.5mg/kg/day) were continued. Of the 11 patients, 5 patients survived (46%) and 6 patients died (54%) on Day 180 from onset of acute exacerbation of IIPs. P/F ratio, PEEP levels were improved in survivors compared with non-survivors ($p < 0.05$) on Day 7. Serum KL-6 and SP-D were significantly lower in survivors on Day 0 ($p < 0.05$). Taken together, serum KL-6 and SP-D may prove valuable as biochemical markers of prognosis in acute exacerbation of IIPs. Sivelestat may have a potential in the treatment of acute exacerbation of IIPs.

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) は、病理組織パターンによって臨床経過や治療反応性が異なる。その中でも、特発性間質性肺炎 (IPF) と急性間質性肺炎 (AIP) は、急性に増悪し呼吸不全を合併、難治性で救命率は低い。ステロイド剤や免疫抑制剤投与などの治療が行われるが治療成績は不良で確固とした治療法は確立されていない。わが国では好中球エラスターゼ阻害剤、シベレスタットナトリウム (商品名：エラスポール) が臨床使用可能となり、実際の臨床現場ではその効果が期待されている²⁾。IPF/UIP の血漿中の好中球エラスターゼは急性増悪時上昇することが報告されており、IPF 急性増悪時においてもシベレスタットナトリウムの臨床効果が期待される^{3,4)}。今回我々は、急性に増悪、呼吸不全を合併しエラスポールを使用した特発性間質性肺炎の 11 症例について、治療成績、予後、予後予測因子の検討を行った。

研究対象、方法

対象は、2002 年 7 月から 2005 年 3 月までに当センターへ入院、特発性間質性肺炎と診断され、高度呼吸不全をきたし人工呼吸器管理となった、シベレスタットナトリウムを使用した合計 11 名の患者で、男性 8 名、女性 3 名、年齢 59 歳～85 歳 (平均 72±4.1 歳) であった。特発性間質性肺炎の内訳は、IPF 急性増悪 10 名、AIP 1 名であった。治療方法は、当センターの特発性間質性肺炎急性増悪時の治療プロトコルに従い、治療開始時より、mPSL0.5g/日×3 日間のミニパルス療法を導入、その後は mPSL250mg/日×3 日間、125mg/日×3 日間の高容量での減量を行った。維持療法として PSL0.5mg/kg/日を行った。併用療法として、シベレスタットナトリウム投与 (4.8mg/kg/日) を最長で 14 日間行った。入院後より 180 日目で生存を評価し、生存群、死亡群に分け、入院時から、0、3、7 日目で、PaO₂/FiO₂ (P/F)、PEEP 値、末梢血中白血球数 (WBC) について経時的検討を行った。また入

院時の血清中 KL-6 および SP-D 値の比較検討を行った。統計処理は、unpaired-t test で行い、解析データはすべて平均値 ± 標準誤差 (Mean±SE) で示した。

結 果

生存群は 11 名中 5 名で男性 3 名、女性 2 名 (生存率 46%)、非生存群は男性 5 名、女性 1 名の合計 6 名であった。対象患者の平均年齢は、72.0±4.1 歳 (Mean±SE) であった。特発性間質性肺炎の診断内容は、生存群で IPF 急性増悪 4 名、AIP 1 名、非生存群では IPF 急性増悪 6 名であった。治療開始後 7 日目の P/F 値は、生存群 214.2±28.1 (mmHg)、非生存群 137.1±29.8 (mmHg) と生存群で有意な改善 (p<0.05) を認めた (Fig. 1A)。また生存群で治療開始後 7 日目に非生存群に比べて PEEP 値の減少 (生存群 vs 非生存群: 3.4±1.7, 6.0±1.9) (p<0.05) が見られた (Fig. 1B)。生存群での治療開始時血清 KL-6 値は、1152.8±280.9

Table 1 Characterization of patient populations

No.	Age	Gender	Diagnosis	Prognosis	Biopsy
1.	76	F	IPF	Alive	No
2.	67	F	AIP	Alive	No
3.	77	F	IPF	Dead	No
4.	69	M	UIP	Dead	Yes
5.	78	M	IPF	Alive	No
6.	84	M	IPF	Alive	No
7.	59	M	IPF	Dead	Yes
8.	70	M	IPF	Dead	No
9.	69	M	IPF	Dead	No
10.	74	M	IPF	Alive	No
11.	79	M	IPF	Dead	No

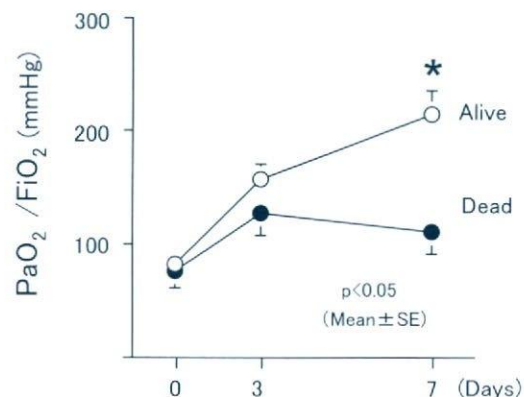


Figure 1A

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科

* 研究協力者

(ng/ml), 非生存群で, 1942.3 ± 149.4 (ng/ml) と生存群では有意に低値であった ($p < 0.05$, Fig. 2). また, 生存群での血清 SP-D 値は, 295.5 ± 104.1 (ng/ml), 非生存群では, 654.0 ± 122.7 (ng/ml) と, 生存群では非生存群より有意に低値であった ($p < 0.05$, Fig. 3).

考 察

今回我々は特発性間質性肺炎と診断され, 高度の呼吸不全を来し, 人工呼吸器管理となった 11 名の患者において, 180 日目の生存率, 生存群および非生存群における各種パラメーターの検討, 予後因子について検討を行った. 今回の我々の検討では生存率は 45.6% で, 生存群の平均生存日数は 479 ± 172 (日) で, 全例社会復帰し, 良好な治療成績と思われた. IPF 急性増悪の急性呼吸不全の病態は, ALI/ARDS の病態と非常によく似ており, 好中球エラスターゼが重要な病態形成を担っている. IPF 急性増悪時にも血漿および気管支肺胞洗浄液中において増加が報告されている. シベレスタットは, ヒト好中球エラスターゼに特異的に拮抗する薬剤であり, 本研究結果を踏まえれば症例によっては従来の治療に加えたシベレスタット併用が特発性間質性肺炎の治療においてその有効性が期待できる可能性が示唆された. 今回の我々検討では, 生存群において, 非生存群と比較し, 治療開始前の血清中 KL-6 値および SP-D 値が低値であり, 過去の予後因子を検討した複数の報告結果と合致した結果であった. 本研究では検討が可能であった症例数が 11 名と少数であり, 今後はさらに症例数を積み重ね, 検討を加えていく予定である.

参考文献

- 1) Jeffrey JS, Ware GK, Jennifer KL, Michael KG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Challenges and opportunities for the clinician and investigator. Chest 2005; 127: 275-283.
- 2) Berberhardt GZ, Shozo M, Kazuhito K, John ER. Neutrophil elastase and acute lung injury: Prospects for sivelestat and other neutrophil elastase inhibitors as therapeutics. Crit Care Med. 2002; 30:S281-S287.
- 3) 石井芳樹, 北村諭, 吉良枝郎, 川上義一, 広

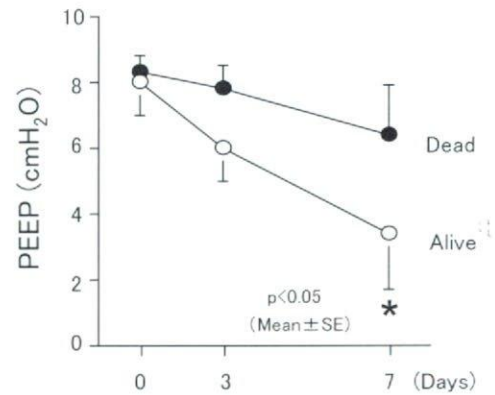


Figure 1B



Figure 2

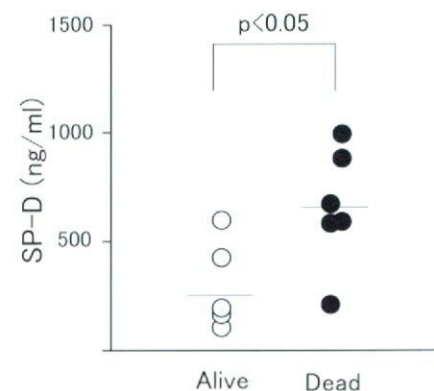


Figure 3

- 4) 瀬隆士, 安藤正幸, 中島光好. 好中エラスターゼ阻害剤; ONO-5046 · Na の特発性間質性肺炎の急性増悪に対する有効性と安全性検討—第Ⅲ相試験— 臨床医薬 1998; 14 巻 2 号: 421-446.
- 5) Ware LB, Matthay MA. Medical progress: The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1334-1349.

病態・診断

肺癌化学療法の特発性肺線維症 (IPF) への影響

棟方 充* 石井 妙 室井 美穂 渡辺 香奈
菅原 綾 吉川 素子 齊藤 純平 石田 卓
大塚 義紀

特発性肺線維症 (IPF) 合併肺癌患者での抗癌剤治療は急性増悪誘発のリスクもあり、その適応判断は難しい。しかし、軽症例では患者同意の上、癌の化学療法を行う場合もある。一方、IPF に対しては ATS/ERS でも、ステロイドと細胞障害作用のあるアザチオプリンやシクロフォスファミドとの併用療法が推奨されている。また、DOC には TGF- β 抑制作用なども報告されており、現行の癌化学療法が IPF の病態を改善させる可能性も考えられる。そこで、今回は、これまで当科で経験した軽度の IPF を合併した肺癌症例の内、癌化学療法を行った 5 症例で、化学療法前後の間質性肺炎の短期的変化を、後ろ向きに検討した。

肺癌化学療法により IPF が増悪した例はなく、5 例中 3 例では胸部 CT 上改善傾向を認めた。KL-6 には有意な変化は認めなかった。画像の改善は、併用薬である Dexamethasone の効果や、癌縮小に伴う二次的改善などの可能性も考えらるが、癌化学療法薬の直接効果も完全には否定できなかった。

Effect of anti-cancer agents on interstitial pneumonia in patients with non-small lung cancer with clinical idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

Mitsuru Munakata, Tae Ishii, Miho Muroi, Kana Watanabe,
Aya Sugawara, Motoko Yosikawa, Junpei Saito, Takashi Ishida
Yoshinori Ohtsuka

Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University

According to the guideline for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), combination therapy of corticosteroid and cytotoxic agent (such as azathioprine and cyclophosphamide) is recommended. Some of anti-cancer agents (such as docetaxel) have been reported to suppress serum TGF- β levels. We retrospectively examined the effect of anti-cancer agents on IPF in 5 patients with lung cancer complicated with mild clinical IPF. All the subjects were male and had non-small lung cancer (clinical stage of IIIA to IV). Four of them were treated with CDDP and DOC, and one was treated with CDDP and TS-1. Chest CT findings for interstitial pneumonia were improved in 3 of 5 patients and the other 2 patients showed no significant changes before and after one course of anti-cancer chemotherapy. There was no significant change in serum KL-6 levels. Effect of anti-cancer agents on IPF should be monitored carefully when such patients have chance to be treated with anti-cancer agents.

研究目的

特発性肺線維症 (IPF) 合併肺癌患者での抗癌剤治療は急性増悪誘発のリスクもあり、その適応の判断は難しい¹⁾。しかし、軽症例では患者同意の上、癌の化学療法を行うことも多い。一方、IPF に対しては ATS/ERS でも、ステロイドと抗癌剤でもあるアザチオプリンやシクロフォスファミドとの併用療法が推奨されている^{2,3)}。これを考慮すると、現行の癌化学療法が IPF の病態を改善させる可能性も考えられる。そこで、今回は、これまで当科で経験した軽度の IPF を合併した肺癌症例の内、癌化学療法を行った症例で、癌化学療法前後の間質性肺炎の短期的変化を、後ろ向きに検討した。

研究方法

1. 対象

特発性肺線維症合併肺癌と診断された患者 5 例 (表 1) につき、抗癌剤投与 1 クール目前後での間質性肺炎像の変化を検討した。IPF 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 (ガイドライン 2004) の臨床診断基準を用いた。症例の概要を表 1 に示す (表 1)。症例は前例男性、非小細胞癌で、化学療法のレジメは、① CDDP (64-75mg/m²) + DOC (60-75mg/m²) + Dex 8mg (Day-1) (21 日 1 クール) が 4 例、② TS-1 (120mg/m², at day 1 ~ day 21) + CDDP (60mg/m², at day 8) + Dex (8mg at day 8) が 1 例であった。いずれの症

表 1 患者背景

	年齢・性 (Torr)	癌種	臨床病期	%VC	PaO ₂
①	67・男	Ad	T3N2M0(III A)	106%	77.7
②	76・男	Sq	T2N2M0(III A)	106%	75.1
③	70・男	Large	T4N3M1(IV)	77%	77.4
④	69・男	Ad	T2N3M1(IV)	95%	76.4
⑤	64・男	Ad	T2N3M1(IV)	122%	78.9

福島県立医科大学医学部呼吸器科学講座

* 分担研究者

例も Clinical IPF は軽症であったが、増悪リスクを理解した上で、化学療法を望まれたため、治療を行った症例である。

2. 方法

IPF が軽症であること、後ろ向きの検討であること、癌の改善により症状や呼吸機能の改善が得られる場合もあることなどから、今回は、主に胸部 CT 画像を中心に検討した。画像の変化は化学療法 1 クール前後で行い、主に癌の対側で、おのおの独立に 5 人の呼吸器科医が改善・不変・悪化を判定し、過半数の同意で判定した。血液検査としては、白血球数とその分画 (特に、好中球, リンパ球), CRP, KL-6 などの治療前後での変化を検討した。

研究結果 (表 2)

1. 胸部 CT 画像:

胸部 CT 画像では、5 例の内、3 例 (症例①~③) が改善と判定され、2 例 (症例④⑤) が不変と判定された。

2. 血液検査:

白血球数の平均は、治療前 8680 ± 2046 (SD) /ul、ナディアでは 2500 ± 781 /ul と有意に低下し、1 クール終了後 6780 ± 1410 /ul に回復した。CRP は、治療前 3.96 ± 3.76 (SD) mg/dl、1 クール終了後 1.12 ± 1.40 mg/dl と有意な低下を認めた。KL-6 は、治療前 619 ± 286 (SD) U/ml、1 クール終了後 758 ± 554 U/ml で、有意な差を認めなかった。これらの血液検査結果はいずれも、胸部 CT 画像の変化とは関連を認めなかった。

3. 癌に対する化学療法の効果:

1 クール終了後の判定では、4 例 (症例①②④⑤) が不変 (SD)、1 例 (症例③) が悪化 (PD) であった。

考 察

今回検討した 5 症例では、肺癌化学療法により IPF が増悪した例はなかった。5 例中 3 例では胸部 CT 上改善傾向を認めた。しかし、画像の変化は KL-6 には反映されていなかった。また、化学療法の癌に対する効果、白血球数 (多核球, リンパ球) の変化などとの関連も認められなかった。胸部 CT 画像の改善については、化学療法に用いた

表 2 化学療法前後の推移

	抗腫瘍 効果	胸部 CT 所見	KL-6 (U/ml)	WBC (/μl)			CRP (mg/dl)
				治療前	Naclir	治療後	
①67M (ad)	SD	改善	845→693	8100	3600	7900	0.7→0.1
				4293	1080	4108	
				2511	2052	2765	
②76M (sq)	SD	改善	361→362	7700	2900	4400	1.4→0.1
				5775	1160	2200	
				1463	1160	1760	
③70M (large)	PD	改善	317→337	11800	1600	7200	10.2→2.4
				8260	560	4752	
				1888	768	1584	
④69M (ad)	SD	不変	965→1700	6400	2400	7700	3.3→2.9
				4032	1224	4543	
				1408	912	2156	
⑤64M (ad)	SD	不変	609→697	9400	2000	6700	4.2→0.1
				6768	620	4221	
				1598	1100	1675	

Dexamethasone による効果や、癌縮小に伴い二次的に画像所見が改善した、などの可能性が高いと考えられた。しかし、DOC などには TGF-β 抑制作用なども報告されており⁴⁾、癌化学療法薬の直接効果も完全には否定できなかった。

参考文献

1. Aubry MC, *et al.*, Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc.* 77: 763-770, 2002.
2. American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. *International*

Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 646-664, 2000.

3. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 277-304, 2002.
4. Robert F, *et al.*, Phase II study of docetaxel plus enoxaparin in chemotherapy-naive Patients with metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results. *Lung Cancer.* 42: 237-245, 2003.

当科における IPF 長期生存症例の臨床的検討

中屋 孝清 坂東 政司 大野 彰二 杉山幸比古*

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) と診断された患者のうち、10 年以上生存した患者の特徴について患者背景、呼吸機能検査の面から検討した。対象は当科にて IPF と診断された 47 例を IPF と診断されてから 10 年以上生存した群 (A 群)、10 年未満で死亡した群 (B 群)、A 群と B 群いずれにも属さない群 (C 群) の 3 群に分けた。有意差は認めなかったものの、A 群は他の 2 群に比べて診断時年齢が若い傾向があった。A 群と B 群の 2 群間での呼吸機能検査の初回値は、VC のみ有意差が認められたが、3 群間では呼吸機能検査の初回値、経時的变化値いずれの項目とも有意差は認めなかった。IPF は heterogeneous な疾患とも考えられ、予後の良い subgroup が存在する可能性も考えられる。IPF の進展、予後を明らかにするために、数少ない IPF の長期生存例の蓄積を行い、今後も継続的な検討が必要と考えられた。

Clinical comparison of long-term survivors of idiopathic pulmonary fibrosis

Takakiyo Nakaya, Masashi Bando, Shoji Ohno, Yukihiko Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

Among patients given a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), we evaluated characteristics and pulmonary function tests of them who lived more than 10 years. 47 cases diagnosed as IPF was divided into three groups as follows; patients who lived more than 10 years after diagnosis (group A), patients who died less than 10 years (group B), patients who belonged to neither group A nor B (group C). The age at diagnosis of group A tended to be younger than the other two groups, but comparison showed no significant difference. Among pulmonary function indices at the time of diagnosis, only VC showed significant difference between group A and B. Pulmonary function indices at the time of diagnosis and changes of indices were not significant differences among three groups. IPF could be regarded as the heterogeneous disease and the possibility that subgroup of good prognosis may exist in it. We need to accumulate the only a few long-term survivors to reveal progress and prognosis of IPF, and to consider continuously.