

図1 NAC吸入群および無治療群におけるベースラインからの%FVCの経年的推移

## 考 察

今回、1年以上NAC吸入療法が継続できた当科のIPF症例における長期臨床効果について検討した。

今回の検討ではNAC吸入群14例中10例、無治療群11例中9例が重症度I/II期であった。これらの臨床経過や肺機能検査値の推移は様々で、軽症例の中には無治療でも安定している症例が存在する一方、NAC吸入療法単独でも経年的な悪化や、急性増悪をおこした症例も認められた。IPFに対する薬物療法の有用性を評価するうえで、どのようなIPF患者に治療を行うべきかを明らかにすることはきわめて重要な問題である。今回の検討結果からみてもわかるように、IPFは非常にheterogeneousな疾患群であり、重症度I/IIのIPFの中には、発症早期のIPFである場合（早期例）と発症早期ではないが経年的に進行しない場合（非進行例）が含まれている可能性が考えられる。早期例では、今後経年的に肺機能が悪化する可能性はあり、NAC吸入療法をはじめとした早期介入の必要性を検討する意義は高いと思われる。しかし、非進行例では治療の必要性がない可能性も考慮すべきである。以上の点から、今後、軽症IPFに対する治療の有用性を検討する場合には、治療開始直

前の1ポイントの臨床情報のみでなく、6ヶ月、1年前の情報を加味し、個々の症例での経時的変化を評価することが重要であると考えられた。

今回の検討ではNAC吸入群と無治療群において、経年的な肺機能検査値の低下には差を認めなかったが、オープン試験であるため、その解釈に限界があるものと思われる。また、これまでに行われたIFN- $\gamma$ やピルフェニドン、NACを用いた無作為化比較試験においても、無治療群や対照群のベースラインからの経時的なVC低下率が一樣でないことが指摘されており<sup>1)</sup>、新規治療薬の有効性を比較する場合には対照群の妥当性を十分評価すべきであると思われた。

NACは去痰作用以外に、細胞内で抗酸化作用を示すグルタチオンの前駆物質であるため、酸化ストレスに伴う組織損傷の軽減や転写因子NF- $\kappa$ Bの抑制などを介した炎症性サイトカインや接着分子の発現抑制作用による抗炎症効果を有する<sup>7)</sup>。これらの作用により、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での吸入ステロイド薬未使用症例における急性増悪予防効果や急性呼吸促迫症候群（ARDS）での酸素化能や人工呼吸器装着期間の改善作用などが報告されている<sup>8,9)</sup>。IPFに対するNACの有用性は、経口NAC大量療法で報告されている<sup>4)</sup>。その機序とし

て、直接的な抗酸化作用によるもの以外に、ステロイド薬とアザチオプリンの併用療法により惹起される細胞損傷の軽減作用が考えられている<sup>10)</sup>。NAC吸入療法の臨床的有用性については、本邦でのいくつかの報告<sup>5,6,11)</sup>があるのみである。Tomiokaraの報告<sup>5)</sup>では、VC、DLcoの変化やQOLは対照群と差はなかったとしており、NACがIPFの予後を改善するか否かは不明である。しかし、6分間歩行におけるSpO<sub>2</sub>の低下や血清KL-6値の改善を報告しており、また、自験例においてもKL-6値がNAC吸入療法により著明に改善した症例を認めたことから、IPFの進行を遅らせる可能性は十分あり、今後の大規模比較試験の結果が期待される。

NAC吸入療法の実施における諸問題としては、副作用や吸入アドヒアランス、吸入方法や量などがあげられる。本検討でも吸入開始1年未満では、副作用による吸入困難例を多く認めたことから、十分考慮すべき問題点と考えられる。吸入量についてはNAC経口投与での肺胞被覆液中グルタチオン濃度上昇には1800mg/日が必要であるとの報告<sup>12)</sup>がある一方、吸入では少量での効果発現が期待されるが、換気の良好な肺胞により多く到達する可能性も考慮され、その適量についてはまだ不明である。今後はマイクロサンプリング法などを用いた肺胞被覆液中の濃度測定も検討すべきと考えられた。

最後に、本検討は症例数が限られた単一施設でのケースコントロール試験であり、またオープン試験であるため、NAC吸入療法の有用性の判断には限界がある。現在進行中である大規模比較試験の結果が期待されるが、軽症例では無治療でも安定している症例が存在する一方、NAC吸入療法単独でも早期から悪化する症例もあることから、今後は治療対象とすべきIPF症例の設定について十分検討することが重要であると思われた。また、ステロイド薬や免疫抑制薬、新規抗線維化薬との併用療法での有用性についても検討すべきであると考えられた。

## 参考文献

- 1) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000.
- 2) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, *et al.* Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-2174.
- 3) Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 330-338.
- 4) Demedts M, Behr J, Buhl R, *et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-2287.
- 5) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, *et al.* A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449-455.
- 6) 石井芳樹, 北村諭, 杉山幸比古. 特発性間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法. 厚生省 1999 年度重点研究事業特発性間質性肺炎間質性肺炎の治療法の開発研究報告書, 36-38.
- 7) Rahman A, Bando M, Kefer J, *et al.* Protein kinase C-activated oxidant generation in endothelial cells signals intercellular adhesion molecule-1 gene transcription. *Mol Pharmacol* 1998; 55: 575-583.
- 8) Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis randomized on NAC cost-utility study, BRONCUS) : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470) : 1552-1560.
- 9) Bernard GR, Wheeler AP, Aron MM, *et al.* A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The antioxidant in ARDS study group. *Chest* 1997; 112: 164-172.
- 10) Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2285-2287.
- 11) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 他. 間質性

肺炎増悪症例に対するN-アセチルシステイン吸入療法の有用性に関する臨床的検討. 厚生省1999年度びまん性肺疾患調査研究班報告書, 86-69.

- 12) Meyer AR, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 431-436.

# C y A 療 法

# 特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に 関する前向き多施設共同治療研究—中間報告

吉澤 靖之<sup>1\*\*</sup> 宮崎 泰成<sup>1</sup> 稲瀬 直彦<sup>1</sup> 工藤 翔二<sup>2\*</sup>

## はじめに

「特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」に関するプロトコルの再確認と中間報告を平成18年度研究報告会にて行った。平成19年1月9日の時点で、登録症例数は59例と目標症例100例の6割程度であった。平成19年3月末日までに目標症例を達成するには、各施設のさらなる協力が必要と考えられた。

## 本研究のプロトコル再確認

### 1. 目的

特発性肺線維症を対象とし、シクロスポリンとステロイド併用時の有効性及び安全性をシクロホスファミドとステロイド併用群を対照として並行群間比較試験により検討する。

### 2. 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験

#### (ア)主要評価項目

- 努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

#### (イ)予定症例数：

- シクロスポリン+プレドニゾロン群 (N群)：50例
- シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E群)：50例

#### (ウ)選択基準 (抜粋)

- 50歳以上75歳未満である患者
- 厚生労働省研究班第四次改訂診断基準に基づき特発性肺線維症 (IPF) と確定診断された患者
- 登録前1ヵ月以内の安静時動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が 60Torr 以上 70Torr 未満である、あ

るいは安静時 PaO<sub>2</sub> が 70Torr 以上 80Torr 未満かつ労作時 SpO<sub>2</sub> が 90% 未満である患者

#### (エ)除外基準 (抜粋)

- 登録前3ヶ月以内に、ステロイド剤 (外用薬を除く) をプレドニゾロン換算量として 20mg/day を超過する用量で使用している患者
- (オ)試験薬剤, 用法用量 (抜粋)

- 《シクロスポリン+プレドニゾロン群 (N群)》シクロスポリンの初回投与量は、100mg/day で血中トラフ値が 100 ~ 150ng/mL となるよう投与量を調整する。併用するプレドニゾロンの投与量は 10 ~ 20mg/day とする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とする。

- 《シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E群)》シクロホスファミドの初回投与量は 50mg/day で治験責任 (分担) 医師の判断により 100mg/day まで増量可能。併用するプレドニゾロンの投与量は 10 ~ 20mg/day とする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とする。

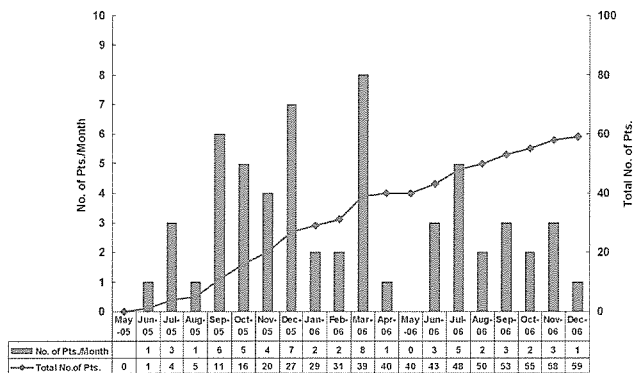
—併用するプレドニンの量は、本班会議終了問い合わせがあり、本研究本部と協議し上記のように 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とした。

治療に関する質問：シクロホスファミドもしくはシクロスポリンと併用する際のステロイドの服用量は、固定する必要があるか。

解答：ステロイドの服用量は実施計画書に規定される範囲 (10mg ~ 20mg) であれば、増減は許容される。ステロイドに起因する有害事象により減量が必要と判断される場合は、10mg 以下に減量して投与することは、許容される

### 3. 進捗状況

これまでに59例の症例登録(2007年1月9日現在)が完了している。



### 4. 中止症例及び有害事象

これまでの中止症例11例内訳は、有害事象によるものが2例、原病の悪化によるものが9例である。有害事象の内訳は、前立腺癌/肺癌1例(N群)高血糖1例(E群)であり、試験薬との因果関係は、「関連あるかも知れない」となっている。

### 5. 症例登録のお願い

残り41症例となり各施設がさらに2症例ずつ登録していただくと目標症例登録の100例の達することが出来る。ぜひ新規症例登録をお願いしたい。試験期間は2008年3月末までなので、投与期間(48週)を考慮すると登録を遅くとも2007年の3月末までに完了することが必要である。

試験期間終了症例は27例あるので速やかにデータの入力をして戴きたい。また試験薬の配送に際して、内服状況の情報が必要なので投与中の症例も逐次データ入力を促進して下さい。

- 
- 1 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学
  - 2 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門
  - \* 主任研究者
  - \*\* 分担研究者

# 特発性間質性肺炎(IIPs)の急性増悪に対するステロイド,シクロスポリン A, 間歇的シクロフォスファミド大量静注(IVCY)併用療法の検討

岡元 昌樹<sup>1</sup> 田中 栄作<sup>1</sup> 井上 哲郎<sup>1</sup> 櫻本 稔<sup>1</sup>  
水口 正義<sup>1</sup> 前田 勇司<sup>1</sup> 谷澤 公伸<sup>1</sup> 小橋 陽一郎<sup>2</sup>  
野間 恵之<sup>3</sup> 田口 善夫<sup>1\*</sup>

【背景】我々は、ステロイド(CS)、シクロスポリン A(CsA)併用療法に抵抗性の特発性間質性肺炎(IIPs)にIVCYの追加が有効であった1症例を経験し、IIPsの急性増悪に対して、この併用療法を行ってきた。【目的】CS、CsA、IVCY併用療法の有効性について、レトロスペクティブに検討する。【対象】当院で過去10年間に経験されたIIPsの急性増悪38例を対象とした。【成績】全例を治療内容によって、3群(A群(CS単独投与群)13例、B群(CS+CsA併用群)14例、C群(CS+CsA+IVCY併用群)11例)に分類した。C群では、初期治療で改善が得られなかった症例に対して、IVCYの追加を行ったため、他の治療群と比較して、難治例が選択されたと考えられた。IVCYの開始時期は急性増悪後4~10日後の間であり、シクロフォスファミドの投与量は500 mg/body (Biweekly)であった。各治療群における生存期間の中央値(range, 25th to 75th percentile)は、A群が10(4.5-48.5)日、B群が38(17.5-90)日、C群が18(10-89)日であった。B群はA群よりも有意に生存率が高かった(p=0.0091)。生存率はA群 vs C群(p=0.131)、B群 vs C群(p=0.391)では有意差は認められなかった。全てのグループで、薬剤の中止や減量を必要とする程の重症の有害事象は出現しなかった。【結論】薬物抵抗性のIIPs急性増悪に対するCS+CsA+IVCY併用療法は、難治例が選択されているにも関わらず、CS+CsA併用療法との生存期間の差がなかった点、重症の有害事象が出現しなかった点等から、選択可能な治療であると考えられた。但し、副作用を増加させる可能性があるため、適応を十分に絞って行う必要がある。

## Investigation of the combination therapy of steroid, cyclosporin A and intermittent intravenous injection of cyclophosphamide (IVCY) for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs).

Masaki Okamoto<sup>1</sup>, Eisaku Tanaka<sup>1</sup>, Tetsuro Inoue<sup>1</sup>, Minoru Sakuramoto<sup>1</sup>  
Masayoshi Minakuchi<sup>1</sup>, Yuji Maeda<sup>1</sup>, Kiminobu Tanizawa<sup>1</sup>, Yoichiro Kobashi<sup>2</sup>  
Satoshi Noma<sup>3</sup>, Yoshio Taguchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pulmonary Medicine, Tenri Hospital, Nara, Japan.

<sup>2</sup> Department of Pathology, Tenri Hospital, Nara, Japan.

<sup>3</sup> Department of Radiology, Tenri Hospital, Nara, Japan.

**Background:** We experienced cases of corticosteroid (CS) and cyclosporin A (CsA)-resistant idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) that were improved by the addition of intermittent intravenous injection of cyclophosphamide (IVCY) and had undergone this treatment for acute exacerbation.

**Purpose:** To retrospectively investigate the efficacy of combination therapy with CS, CsA and IVCY for acute exacerbation of IIPs.

**Patients:** Thirty-eight patients with acute exacerbation of IIPs were included in this study.

**Result:** The patients were classified into 3 groups: group A (CS alone, 13 cases), B (CS+CsA, 14 cases) and C (CS+CsA+IVCY, 11 cases). In cases that were resistant to initial treatment with CS and CsA, IVCY was added. Therefore, the possibility exists that more intractable cases were selected in group C compared with the other treatment groups. IVCY (cyclophosphamide 500 mg/body; Biweekly) was initiated at day 4~10 after the onset of acute exacerbation. The median overall survival (range, 25th to 75th percentile) was 10 (4.5-48.5), 38 (17.5-90) and 18 (10-89) days for group A, B and C, respectively. The overall survival of group B was significantly higher than that of group A (p=0.0091). There were no significant difference between group A and C (p=0.131) or between group B and C (p=0.391). There were no severe adverse events causing stoppage or reduction of drug administration in any of the treatment groups.

**Conclusion:** Overall survival was not different between the CS+CsA+IVCY group (which selected the more intractable cases) and the CS+CsA group and no severe adverse events occurred. Therefore, combination therapy with CS, CsA and IVCY may be promising for acute exacerbation of IIPs. However, it is necessary to select patients who are responsive to this treatment, which may result in increased side effects.

## 研究目的

特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; 以下 IIPs) の急性増悪の治療においては、メチルプレドニゾロン (以下 mPSL) パルス療法とシクロスポリン A (以下 CsA) の併用を最初に行い、初期治療に抵抗性の症例に間歇的シクロフォスアミド (以下 CPA) 静注 (以下 IVCY) を追加する 3 剤併用療法が日常臨床で度々経験される。今回、当院で経験された治療抵抗性の IIPs の急性増悪例に対する 3 剤併用療法の効果、副作用についての検討を行った。

## 研究方法

### 症 例

1996年～2005年までに当院で経験された IIPs の急性増悪症例 (全 38 例) を対象として、retrospective study を行った。IIPs や特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; 以下 IPF) の臨床的診断は、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」<sup>1)</sup> の定義に従った。IIPs 急性増悪の診断についても同ガイドラインに従った。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) PaO<sub>2</sub> が 10Torr 以上の悪化の全てを満たす症例とした。肺高血圧、感染症の合併例は除外した。人工呼吸を施行されていない症例での PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比 (以下 P/F 比) の測定については、吸入酸素量から予想 FiO<sub>2</sub> を算出<sup>2)</sup> し、予想値として計算した。

### 治 療 (Figure 1)

対象症例を行われた治療内容によって、以下に定義する 3 群に分類した。A 群 (CS 単独) : 急性増悪発症時に、mPSL パルス療法 (1000 mg/day × 3 日間) を施行後、後療法として経口プレドニゾロン (以下 PSL) 30 ~ 60 mg/day の投与を開始された。PSL の漸減の方法は、日本呼吸器学会のガイドライン<sup>1)</sup> に従って行われた。

B 群 (CS + CsA) : mPSL パルス療法、後療法の

PSL 漸減療法は A 群と同様に行われた。全例で、CsA 併用投与は急性増悪発症後 4 日後より開始された。CsA の血中トラフ濃度は 100 ~ 150 ng/ml に調節された。

C 群 (CS + CsA + IVCY) : mPSL パルス療法、後療法の PSL 投与、CsA 併用投与は A、B 群と同様に行われた。CS と CsA の併用療法で十分な臨床効果がないと判断された症例に、IVCY (500 mg/day/2 週間) が追加された。従って、C 群には他の治療群と比較して治療抵抗性の難治例が選択されていると考えられた。IVCY は急性増悪発症後 4 ~ 10 日後より開始された。

## 統 計

2 群間比較には、Wilcoxon の順位和検定、3 群間比較には、Kruskal-Wallis の和検定を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。生存期間追跡は急性増悪発症後 90 日後まで行った。危険率 5% 以下を有意とした。

## 結 果

### 1) 臨床像 (Table 1)

対象症例の急性増悪直前や急性増悪発症時の臨床データを Table 1 に示す。各臨床データは、各治療群で有意差はなかった。外科的肺生検による組織学的診断が得られた症例は、A 群 (CS alone) では、13 例中 2 例 (Usual interstitial pneumonia (以下 UIP) 2 例)、B 群 (CS + CsA) では 14 例中 1 例 (UIP 1 例)、C 群 (CS + CsA + IVCY) では 11 例中 3 例 (UIP が 1 例、IIP others が 2 例) であった。IPF あるいは UIP は、A ~ C 群でそれぞれ 9、6、7 例であった。ここでいう IIP others とは ATS/ERS ステートメントに記載されている IIPs の病型のどれにも属さない病型と定義される<sup>3)</sup>。残りの症例については、臨床的に IIPs と診断した。急性増悪の契機は全 38 症例中で、呼吸器感染が 18 例 (47.4%)、薬剤の副作用が 6 例 (15.8%)、CS 減量が 3 例 (7.9%)、手術が 1 例 (2.6%)、不明が 10 例 (26.3%) であった。mPSL パルス療法の回数の中央値 (range, 25th to 75th percentile) は、A 群が 1 (1-1.5) 回、B 群が 1 (1-2.3) 回、C 群が 2 (1-2) 回であった。C 群に

1 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

2 病理部

3 放射線部



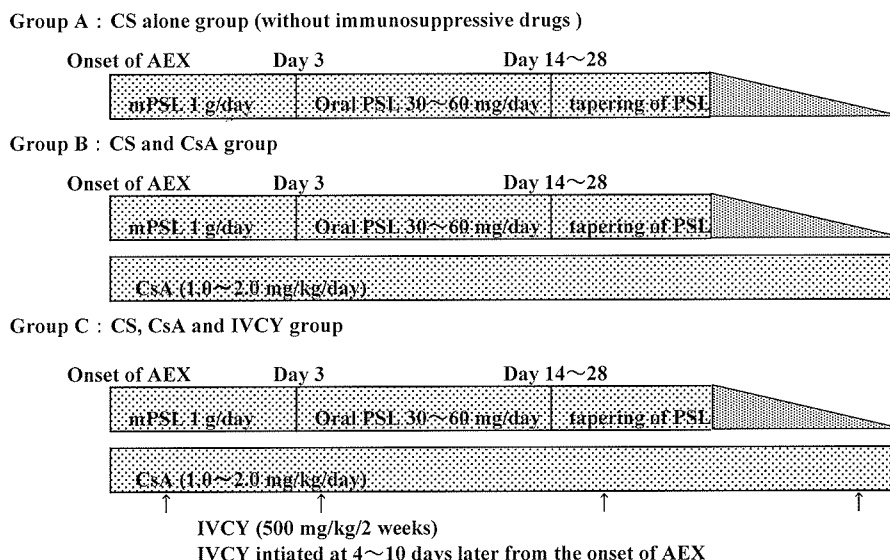


Figure 1 Treatment pattern for IIPs

Table 1 Summary of patients, characteristics

Characteristic	Group A (CS alone)	Group B (CS+CsA)	Group C (CS+CsA+IVCY)	All patients	Kruskal-Wallis p
Number of patients (IPF/Total)	9 / 13	6 / 14	7 / 11	22/38	
Gender (Male/Female)	11 / 2	10 / 4	9 / 2	30/8	
Age (yr)	68 (62-74.5)	70.5 (58.5-75.5)	67 (64-71)	68.5 (62-78)	0.697
Smokers (Cur/Ex/Nev)	2 / 10 / 1	4 / 5 / 5	2 / 7 / 2	8/22/8	
Duration from onset to AEX (Month)	25 (1-51.5)	22 (8.75-44.5)	27 (2-65)	25.5 (2-45.3)	0.842
Grade of dyspnea (H-J)	5 (4.5-5)	5 (4-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.555
%VC (%)	67.2 (63.2-75.0)	63.9 (53.8-99)	55.8 (49.3-63.1)	64.2 (55.5-75.1)	0.443
%DLCO (%)	25 (22.6-27.4)	26.5 (20.5-36.1)	24.5 (20.5-27.8)	24.5 (21.4-28.3)	0.775
P/F ratio (Torr)	213 (137-281)	190 (128-269)	176 (120-225)	191 (121.5-236)	0.391
Serum CRP (mg/dl)	6.1 (4.0-13.2)	9.2 (1.5-19.6)	8.5 (4.1-10)	7.4 (3.6-14.1)	0.991
Serum LDH (IU/l)	464 (283-557)	392.5 (322-513.5)	388 (367-558)	422 (321-526.5)	0.867

Date are presented as median (25th to 75th percentile).

All parameters showed no significant difference between group A and B, between A and C and between B and C (Wicoxon rank sum test).

Cur: Current-smoker, Ex: Ex-smoker, Nev: Never smoker H-J: Hugh Jones AEX: Acute exacerbation

における IVCY の回数の中央値は 1 (1-3) 回であった。非侵襲的人工呼吸 (Non-invasive positive pressure ventilation; 以下 NIPPV) は、A 群で 13 例中 1 例 (7.7%)、B 群で 14 例中 2 例 (14.3%)、C 群で 11 例中 3 例 (27.3%) で施行され、侵襲的人工呼吸は、A 群で 13 例中 1 例 (7.7%)、B 群で 14 例中 3 例 (21.4%)、C 群で 11 例中 1 例 (9.1%) で施行された。NIPPV や侵襲的人工呼吸が施行された症例数は、各治療群で有意差はなかった。その他の症例では、酸素投与のみが行われた。エンドトキシン吸着療法を行われた症例はなかった。増悪前が無

治療であった症例は、A 群の 13 例中 11 例 (84.6%)、B 群の 14 例中 9 例 (64.4%)、C 群の 11 例中 6 例 (54.5%) であった。増悪前に治療を行われた症例では、A 群の 13 例中 2 例 (15.4%) で CS 単独投与、B 群の 14 例中 1 例 (7.1%) で CS 単独投与、2 例 (14.3%) で CsA 単独投与、1 例 (7.1%) で CS、CsA 併用投与、1 例 (7.1%) で CS、CsA、CPA 併用投与、C 群の 11 例中 1 例 (9.1%) で CS 単独投与、11 例中 4 例 (36.4%) で CS、CsA 併用投与が行われていた。

2) 生存率の比較 (Figure 2, 3)

急性増悪後の生存期間中央値は、IIPsでは全症例で18(10-90)日、各治療群ではA群が10(4.5-48.5)日、B群が38(17.5-90)日、C群が18(10-89)日であった。IPFでは全症例で17(9.3-90)日、各治療群ではA群が10(4-69)日、B群が54(14.8-90)日、C群が18(12-89)日であった。急性増悪後3ヶ月後の生存率は、IIPs全症例で38例中10例(26.3%)、各治療群では、A群が13例中2例(15.4%)、B群が14例中6例(42.9%)、C群が11例中2例(18.2%)であった。IPFでは、全症例で22例中6例(27.3%)、各治療群では、A群が9例中2例(22.2%)、B群が6例中3例(50%)、C群が7例中1例(14.3%)であった。3ヶ月以内の死亡症例28症例の死亡原因は、全て呼吸不全であつた。

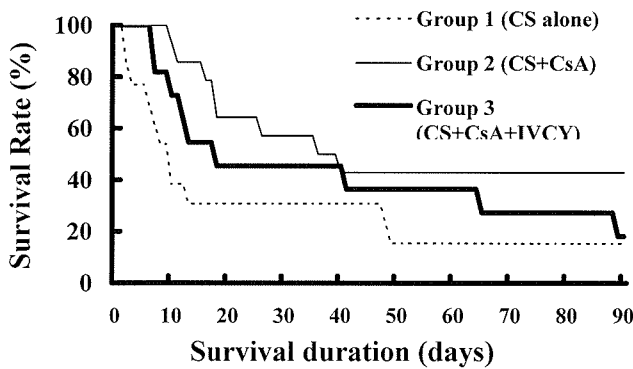


Figure 2 Comparison of survival rates after treatment for IIPs in three subgroups analysed by Kaplan and Meier methods. The survival was better in the group B than A ( $p=0.012$ ). No significant difference between group A and C ( $p=0.136$ ), between B and C ( $p=0.183$ ) (Wilcoxon rank sum test).

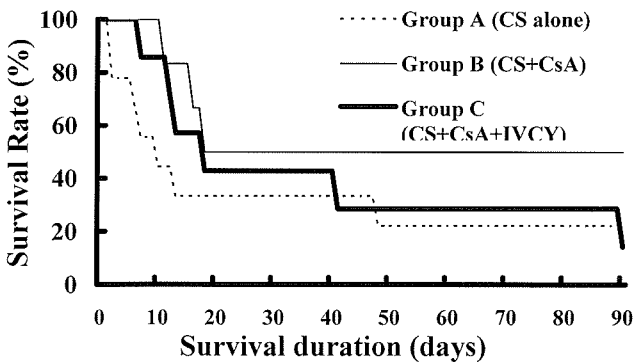


Figure 3 Comparison of survival rates after treatment for IPF in three subgroups analysed by Kaplan and Meier methods. Survival rate of group B tends to be better than A ( $p=0.099$ ). No significant difference between group A and C ( $p=0.319$ ), between group B and C ( $p=0.391$ ) (Wilcoxon rank sum test).

た。各治療群における生存曲線を Figure 2, 3 に示す。IIPsでは、Kaplan-Meier法による検定でB群がA群よりも有意に生存率が高かった( $p=0.012$ )。難治例が選択されていると考えられるC群の生存率は、A群( $p=0.136$ )、B群( $p=0.183$ )と有意差がなかった。IPFで生存率を比較すると、B群がA群よりも生存率が高い傾向があつたが有意差はなかった( $p=0.099$ )。C群の生存率は、A群( $p=0.319$ )、B群( $p=0.391$ )の生存率と有意差がなかった。

2) 治療の初期効果と生存期間の関連 (Table 2A, B)

治療開始後2週間以内の初期効果と生存期間の関連を分析した。治療開始1週間後と2週間後のP/F比を測定し、いずれかのポイントで10%以上の改善が認められた群を改善群、残りを不変+増悪群と分類した。Table 2Aに各治療群における改善群と不変+増悪群の内訳を示している。さらに改善群と不変+増悪群の間で、生存期間の比較を行った。その結果、全治療群で、改善群の方が生存期間が有意に長い傾向が認められた(A群; $p=0.053$ , B群; $p=0.01$ , C群; $p=0.049$ ) (Table 2B)。

3) 有害事象 (Table 3)

IIPs急性増悪に対して行われた薬物療法の有害事象を Table 3 に示す。対象となる全症例において、薬剤の減量、中止を必要とする重症の有害事象はなかった。また、有害事象による死亡も認められなかった。CPAの副作用である出血性膀胱炎もなかった。

考 察

IPF急性増悪後の死亡率は73~100%と高く<sup>4-7)</sup>、IIPs急性増悪後の死亡率もそれに近いと考えられる。今回の検討では、急性増悪3ヶ月後の死亡率は、IIPsで26.3%、IPFで27.3%と過去の報告に近い結果であった。IIPs急性増悪の治療においては、mPSLパルス療法にCsAを併用することが有効であるとする報告<sup>8,9)</sup>やIVCY(CPA 500 mg/dayの点滴静注を2週間おきに行う方法)の追加が有効であるとする報告<sup>10)</sup>が認められる。今回検討した3剤併用療法については、皮膚筋炎合併間質性肺炎に

Table 2 A. Initial effect of treatment for IIPs for 2 weeks from AEX.

Group A (CS alone)		Group B (CS+CsA)		Group C (CS+CsA+IVCY)	
Improve	No change or Deterioration	Improve	No change or Deterioration	Improve	No change or Deterioration
6 (54.5%)	5 (45.5%)	4 (40%)	6 (60%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)

B. Correlation between initial effect of treatment for 2 weeks and survival from AEX

Group A (CS alone)			Group B (CS+CsA)			Group C (CS+CsA+IVCY)		
Survival			Survival			Survival		
Improve	No change or Deterioration	p	Improve	No change or Deterioration	p	Improve	No change or Deterioration	p
48.5 (6.8-90)	6.5 (2-10)	0.053	90 (72-90)	18 (11-36)	0.01*	90 (41-90)	12 (7-41.5)	0.049*

Improve group was defined as 10% or more improvement in P/F ratio

No change or deterioration group was defined ascases except for improve group

Table 3 Adverse events of treatment for acute exacerbation of IIPs.

Group A (CS alone)	Group B (CS+CsA)	Group C (CS+CsA+IVCY)
Liver dysfunction 3/13 (23.1%)	Hyperglycemia 2/14 (14.3%)	Liver dysfunction 3/11 (23.1%)
Renal dysfunction 1/13 (7.7%)	Hypertension 1/14 (7.1%)	Thrombocytopenia 3/11 (23.2%)
Cerebral infarction 1/13 (7.7%)	Renal dysfunction 1/14 (7.1%)	Elevation of serum
Pneumothorax 1/13 (7.7%)	Pneumothorax 1/14 (7.1%)	β-D glucan 2/11 (18.2%)
	Bacterial pneumonia 1/14 (7.1%)	Bacterial pneumonia 1/11 (9.1%)
	Elevation of serum bilirubin 1/14 (7.1%)	Oral candidiasis 1/11 (9.1%)
	Elevation of serum β-D glucan 1/14 (7.1%)	Invasive pulmonary aspergillosis 1/11 (9.2%)

対しての有効例の報告が散見される<sup>11)</sup>. IIPs に対する 3 剤併用療法の報告は過去になかったが、我々は、CS、CsA 併用治療に抵抗性の IIP others (UIP 類似病変)<sup>3)</sup> の慢性悪化例に対して、IVCY の追加が有効であった症例を経験し、平成 17 年度の本研究班の研究報告会で報告した<sup>12)</sup>. そこで我々は、薬剤抵抗性の IIPs の急性増悪に対する 3 剤併用療法の効果と副作用についての検討を行った。

IIPs の生存率の比較では、B 群 (CS + CsA) が A 群 (CS alone) よりも有意に生存率が高かった (p=0.012). この結果は、IIPs 急性増悪では mPSL パルス療法単独よりも CsA 併用を行った方が予後が良好であったとする過去の報告<sup>8,9)</sup> を指示している. C 群 (CS + CsA + IVCY) の生存率は、A 群 (p=0.136), B 群 (p=0.183) の生存率と有意差がなかった (Figure 2). IPF での検討結果も IIPs に近い傾向が認められた (Figure 3). C 群については、CS、CsA 併用投与に抵抗性を示した難治例が選択されていることが bias になっている可能性が高いため、他群との生存率の単純比較が困難と考えられた。

但し、難治例が多いにも関わらず、他の治療群との間に生存率の差がなかったため、3 剤併用群に IVCY の追加効果が存在する可能性は否定出来ない. IIPs 急性増悪に対するその他の補助的治療として、NIPPV<sup>13)</sup>、シベレスタット投与<sup>14)</sup>、PMX-DHP<sup>15)</sup> などが報告されているが、それらの治療が行われた症例数は、各治療群間で差は認められなかった。

治療開始後 2 週間以内の初期効果と生存期間の関連の分析では、P/F 比については、全治療群で、改善群の方が生存期間が有意に長い傾向が認められた (A 群; p=0.053, B 群; p=0.01, C 群; p=0.049) (Table 2). 従って、今回行われた治療の初期効果が IIPs 急性増悪の予後の予測因子である可能性が示唆された。

有害事象については、薬剤の減量、中止を必要とする重度の有害事象や有害事象による死亡は認められなかった (Table 3). IVCY は、CPA 連日経口投与に比べて出血性膀胱炎などの副作用が少ないとされている<sup>16)</sup>.

CsA は T 細胞、CPA は T、B 細胞を標的として

おり、作用機序からも3剤併用療法は強力な炎症抑制効果が期待できる<sup>17)</sup>が、その一方で感染症などの副作用が増加する可能性もある。今回の検討では、3剤併用群に重症例が選択されているにも関わらず、CS単独投与群、CS、CsA併用投与群と生存率の差が認められなかった点や重症の副作用が出現しなかった点から、3剤併用療法は選択可能な治療であると考えられた。但し、副作用のリスクを高める可能性のある治療であるため、適応を十分に絞って行う必要がある。さらに今後は、Prospectiveな検討が必要であると考えられる。

## 参考文献

- 1) 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. 29-40, 2004.
- 2) へるす出版: 急性呼吸不全に対する呼吸管理ベストプラクティクス. 救急医学. 2004;28:1203-1205.
- 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) Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 27; 1868-1874, 2001.
- 5) Blivet S, Philit F, Sab JM, *et al.* Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 120; 209-212, 2001.
- 6) Stern JB, Mal H, Groussard O, *et al.* Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 120; 213-219, 2001.
- 7) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森洋隆, 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* 22; 1012-1020, 1984.
- 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* 42; 565-570, 2003.
- 9) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, *et al.* Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Chest* 44; 1144-1150, 2005.
- 10) 谷口博之, 近藤康博, 横井治. 間質性肺炎—急性増悪の臨床. 最近内科学体系, プログレス 11, 呼吸器疾患; 206-216, 1997.
- 11) Tanaka F, Origuchi T, Migita K, *et al.* Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern Med.* 39; 428-430, 2000.
- 12) 岡元昌樹, 田口善夫, ほか. 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. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究平成17年度報告書; 57-61, 2006.
- 13) 近藤康博, 谷口博之, 木村智樹, ほか. 間質性肺炎に対するNPPV療法. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究平成16年度報告書; 660-665, 2004.
- 14) 石井芳樹, 北村 論. 特発性間質性肺炎急性悪化症例に対する好中球エラストラーゼ阻害剤ONO5046の効果—後期第II相試験の成績—. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会平成8年度研究報告書; 240-244, 1997.
- 15) Seo Y, Abe S, Kurahara M, *et al.* Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 45; 1033-1038, 2006.
- 16) Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 314; 614-619, 1986.
- 17) 鈴木康夫, 市川陽一. リウマチ・膠原病に用いられる免疫抑制薬. *リウマチ科* 25; 381-390, 2001.

# fibrotic NSIP に対するステロイドパルス療法およびシクロスポリン 十少量ステロイド療法の多面的評価

谷口 博之<sup>1\*</sup> 近藤 康博<sup>1</sup> 木村 智樹<sup>1</sup> 西山 理<sup>1</sup>  
加藤 景介<sup>1</sup> 片岡 健介<sup>1</sup> 渡辺 文子<sup>2</sup> 有菌 信一<sup>2</sup>  
小川 智也<sup>2</sup>

外科的肺生検にて fibrotic NSIP と診断した症例に対して、パルス療法 (mPSL 1g/day, 3日間) 4 コースと、その後引き続きシクロスポリン (trough 値 100-150) +ステロイド療法 (PSL20mg/隔日) を1年間行い、治療効果を多面的 (「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」の効果判定基準, baseline dyspnea index (BDI), St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), 6 minute walk distance test (6MWD) 等) に評価した。

対象は f-NSIP と診断した 12 例, 男/女 8/4 例。罹病期間は 8.4M, PaO<sub>2</sub> 81.0 Torr.

治療前, パルス後, 維持療法1年後の成績は, % VC (72.2%, 78.9%, 93.1%), % DLco (51.4%, 65.6%, 63.6%), 6MWD (554m, 590m, 608m), BDI (7.8, 8.8, 9.6), SGRQ total score (44.1, 30.9, 23.9) であった。パルス療法前後で, 4 例は改善, 8 例は不変, 維持療法1年後で7例は改善, 4 例は不変, 1 例は急性増悪により9ヵ月後に死亡した。%VC は, 治療前 vs1 年後 (p<0.001), パルス後 vs1 年後 (p<0.005), 6MWD は, 治療前 vs パルス後 (p<0.05), 治療前 vs1 年後 (p<0.005), BDI は, 治療前 vs1 年後 (p<0.005), SGRQ total score は治療前 vs パルス後 (p<0.05), 治療前 vs1 年後 (p<0.01) で有意差を認めた。なお 6MWD 最低 SpO<sub>2</sub> は, 治療による有意な変化を認めなかった。

特発性 NSIP に対するステロイドパルス療法4コースおよびCsA +ステロイド併用療法は有効な治療法と思われる。今後, 本療法の短期的のみならず長期的な有効性について, 更なる検討が必要と思われる。

## Cyclosporine and Low-Dose Prednisolone Therapy in Fibrotic Nonspecific Interstitial Pneumonia

Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>, Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>, Tomoki Kimura<sup>1</sup>, Osamu Nishiyama<sup>1</sup>  
Keisuke Kato<sup>1</sup>, Kensuke Kataoka<sup>1</sup>, Tomoya Ogawa<sup>2</sup>, Fumiko Watanabe<sup>2</sup>  
Shinichi Arizono<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

<sup>2</sup> Department of Rehabilitation, Tosei General Hospital

**Background:** Several reports suggest the efficacy of immunosuppressant with prednisolone for the treatment of fibrosing nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP), however, only a few reports concerning cyclosporine (CsA) therapy had been studied until now. **Aim:** To evaluate the efficacy of CsA combined with low-dose prednisolone (PSL) therapy in treating idiopathic f-NSIP. **Methods:** We prospectively treated patients with idiopathic f-NSIP confirmed by surgical lung biopsy. All patients were treated with pulse therapy with intravenous methylprednisolone (1000 mg/day for 3 days at 1 week intervals) for 4 weeks, followed by CsA (trough 100-150) with low-dose PSL (20mg on alternative day). Therapeutic response was evaluated just before treatment, after 4 weeks' pulse therapy, and after 1 year of combination therapy according to the criteria of "the JRS Guideline for Idiopathic Interstitial Pneumonias". Baseline dyspnea index (BDI) and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) were used to assess dyspnea rating and health related quality of life (HRQoL). 6 minute walk distance test (6MWD) was used to assess exercise capacity. **Results:** This study included 12 patients (age 54.1 y. o., male/female 8/4, duration of the disease 8.4 M, PaO<sub>2</sub> 81.0 mmHg, % VC 72.2 %, % DLco 51.4%). After 1 month steroid pulse therapy, 4 patients had improved and 8 remained unchanged. After 1 year of CsA therapy, 7 patients had improved, 4 remained unchanged, and 1 worsened who died after 9 months of therapy because of acute exacerbation of f-NSIP. There was a significant improvement in %VC between before Tx. and after pulse Tx. (p<0.05), and between after pulse Tx. and after 1 year Tx. (p<0.005). 6MWD of before Tx. significantly improved after pulse Tx. (p<0.05) and 1 year Tx. (p<0.005). SGRQ total score of before Tx. showed significant improvement after pulse Tx. (p<0.05) and 1 year Tx. (< 0.005). % DLco, did not show a significant difference between before and after Tx. **Conclusion:** CsA and low-dose PSL therapy following 4 courses of steroid pulse therapy was effective in improving pulmonary function, dyspnea, and HRQoL in our patients with f-NSIP.

## はじめに

慢性の難治性疾患においては、生存期間と同等あるいはそれ以上に生活の質の重要性が高まっている。それゆえ、治療効果判定や予後因子として、健康関連 QOL、運動耐容能など多面的評価が必要となるが、間質性肺炎を対象とした研究は限られている<sup>1)</sup>。

非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: 以下 NSIP) は、当初はステロイド反応性が良好の疾患として報告されたが<sup>2)</sup>、線維化型の NSIP は、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: 以下 IPF) と類似の臨床像を示し、予後も必ずしも良好でないと報告されている<sup>3,4)</sup>。このような点から、fibrotic NSIP の治療として、2004 年のわが国における「特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIP) 診断と治療の手引き」においては、IPF 同様にステロイドと免疫抑制薬の併用療法が紹介されている<sup>5)</sup>。しかしながら、その成績に関する報告もあまりなされていない。

今回われわれは外科的肺生検により診断した fibrotic NSIP 症例に対するステロイド薬+シクロスポリン療法の効果を、多面的に検討したので、ここに報告する。

## 対象と方法

公立陶生病院において外科的肺生検にて fibrotic NSIP と診断し、ステロイドパルス療法 4 コース (mPSL 1g/day, 3days/w, 計 4 コース) 施行後にシクロスポリン A (CsA) (トラフレベル 100 ~ 150 ng/ml を目標) と、プレドニゾロン (PSL) 20mg/ 隔日による少量ステロイド薬の併用療法を行った 12 症例を対象とした。全例原因不明で、膠原病症例や、過去にステロイド療法などの治療歴のあるものは除外した。

治療効果は、パルス療法 4 コース終了後と、維持療法 1 年後に判定され、自覚症状、呼吸機能検査、画像検査に加え、健康関連 QOL (Health Related

Quality of Life; HRQOL)、運動耐容能が検討された。呼吸困難の指標としては、baseline dyspnea index (BDI)<sup>6)</sup> を用いて評価した。HRQOL としては St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) の日本語版を用いて調査した。SGRQ の各質問はその質問の重みによって違った点数がつけられている。Symptoms (呼吸器症状の評価項目)、Activity (呼吸困難による制限の評価項目)、Impacts (生活に及ぼす影響の評価項目) の 3 つのドメインにおいて 0 から 100 の点数が算出され、さらに総合的な点数が total として表される。点数が高いほど HRQOL が障害されているという結果になる。治療効果の判定には minimal clinical importance of difference (MCID) の 4 ポイント以上の減少を改善、増加を悪化、その他を不変とした。運動耐容能の検査としては、6 分間歩行距離と心肺運動負荷試験による最大酸素摂取量測定を行った。心配運動負荷試験は CHEST 社製、CENTAURA-1 を用いて、自転車エルゴメーターにより漸増運動負荷を行った。負荷方法は厚生省呼吸不全班により作成された標準法に従い、運動負荷量を 0 Watt から開始し、1 分間に 10 Watt ずつ増加させ症状限界まで検査を行った<sup>7)</sup>。

治療効果判定は、IIP 診断と治療の手引きの治療効果判定基準により行った<sup>5)</sup>。改善、不変、悪化は、1) 症状の変化：特に呼吸困難、あるいは咳嗽、2) 画像所見の変化：胸部レ線あるいは HRCT での陰影の減少、3) 呼吸機能の変化 (以下の 2 項目以上)：VC の 10% 以上の変化 (あるいは 200mL 以上の変化)、DLco の 15% 以上の変化 (あるいは 3mL/分/mmHg 以上の変化)、運動負荷試験時の SpO<sub>2</sub> 4% 以上や PaO<sub>2</sub> の 4mmHg 以上の変化の 3 項目のうち 2 項目以上の改善、悪化を各々改善、悪化と判定し、その他を不変とした。

治療効果の判定には、SGRQ では minimal clinical important difference (MCID) の 4 ポイント以上の減少を改善、増加を悪化、その他を不変とした。6MWD では、MCTD の 63m 以上の増加を改善、減少を悪化、その他を不変とした。VO<sub>2</sub>max では、10% 以上の増加を改善、減少を悪化、その他を不変とした。

1 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

2 同 中央リハビリテーション部

\* 研究協力者

結 果

治療前の背景

年齢は 54.1±16.7 (27-71), 男性 8 人, 女性 4 人, 喫煙歴は, 6 例が非喫煙者で, 残り 6 例が既喫煙者であった. 稔髪音は全例に認めたが, ばち状指を認めたものはなかった. 治療前の罹病期間は 8.4±7.4 (0.5-24.0) ヶ月であった.

検査所見では, 炎症反応は乏しく, LDH の上昇は 6 症例に, KL-6 の上昇は全例に, SP-D の上昇は 11 例に認められた. %VC は 72.2%, %DLco は 51.4% であった (表 1)

治療前の BDI, 6MWD および SpO<sub>2</sub> 最低値, VO<sub>2</sub> max, SGRQ の各ドメインの値を表 2 に, 気管支肺胞洗浄液所見 (bronchoalveolar lavage : BAL) を表 3 に示す.

治療成績

治療による検査所見の推移の検討では, %VC は, 治療前および治療 1 ヶ月後にくらべ, 1 年後に有意に改善し (図 1-a), % DLco は, 有意な変化を認めなかった (図 1-b). BDI は, 治療前とくらべ, 治療 1 年後に有意に改善した (図 1-c).

6MWD は, 治療前にくらべ, 治療 1 ヶ月後および治療 1 年後に有意に改善し (図 1-d), VO<sub>2</sub>max は, 治療前および治療 1 ヶ月後にくらべ, 1 年後に有意に改善した (図 1-e). SGRQ の total score は, 治療前にくらべ, 治療 1 ヶ月後および治療 1 年後に有意に改善した (図 1-f).

パルス療法により, 治療効果判定基準では 4 例が改善, 8 例が不変であり, SGRQ では 9 例が改善, 2 例不変, 1 例悪化, 6MWD では 3 例改善, 9 例不変, VO<sub>2</sub> max では, 3 例改善, 5 例不変, 4 例悪化であった (表 4).

1 年治療により, 治療効果判定基準では, 7 例が

表 1 検査所見 (1)

CRP	1.0±1.0	(0.0-2.7)
LDH elevation, %	50.0	
KL-6	1499±1080	(580-4630)
SP-D	331.0±261.3	(75.7-876.0)
VC, % predicted	71.5±17.1	(51.7-116.7)
DLco, % predicted	48.6±14.4	(18.7-70.3)
pH	7.407±0.019	(7.377-7.446)
PaO <sub>2</sub>	81.0±13.3	(65.8-104.6)
PaCO <sub>2</sub>	41.2±4.1	(33.6-47.4)

表 2 検査所見 (2)

BDI	7.8±2.0	(4-11)
6MWD (m)	554±103	(380-678)
6MWD, lowest SpO <sub>2</sub>	84.5±6.3	(72-92)
VO <sub>2</sub> max	828±323	(435-1579)
SGRQ; Symptom	50.8±24.4	(8.8-90.6)
SGRQ; Activity	51.2±21.7	(18.1-92.5)
SGRQ; Impact	37.1±21.0	(6.8-77.7)
SGRQ; Total	44.1±19.8	(14.4-84.3)

表 3 BALF findings

Cell counts (X10 <sup>5</sup> /ml)	2.3±1.2	(0.6-5.4)
% Ma	76.0±20.8	(30.0-98.6)
% Ne	3.4±3.9	(0.0-11.2)
% Ly	15.0±18.0	(0.4-66.4)
% Eo	5.0±8.0	(0.0-27.8)
OKT4/8	0.96±1.02	(0.16-3.33)

改善, 4 例が不変, 1 例が悪化であり, SGRQ では 8 例が改善, 2 例不変, 2 例データ欠損, 6MWD では 4 例改善, 6 例不変, 2 例欠損, VO<sub>2</sub> max では, 8 例改善, 2 例不変, 2 例データ欠損であった (表 5). SGRQ は, 呼吸機能の変化をよく反映し, 判定基準との整合性も認められた (表 6, 7).

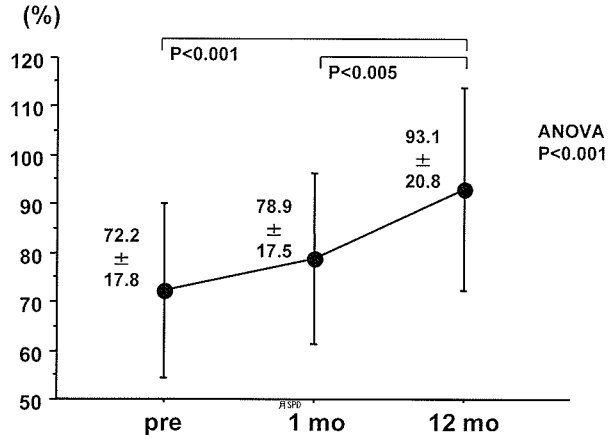


図 1-a %VC の推移

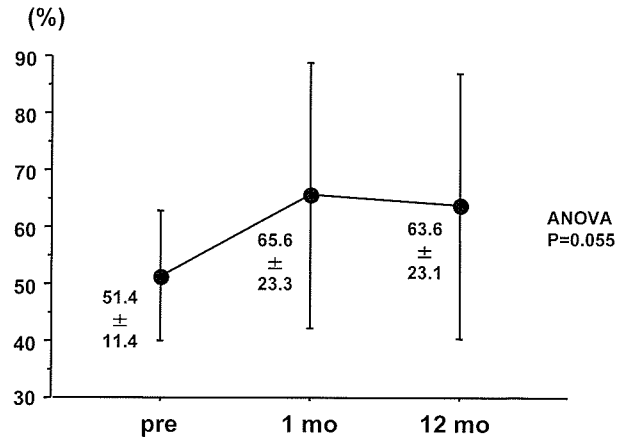


図 1-b %DLco の推移

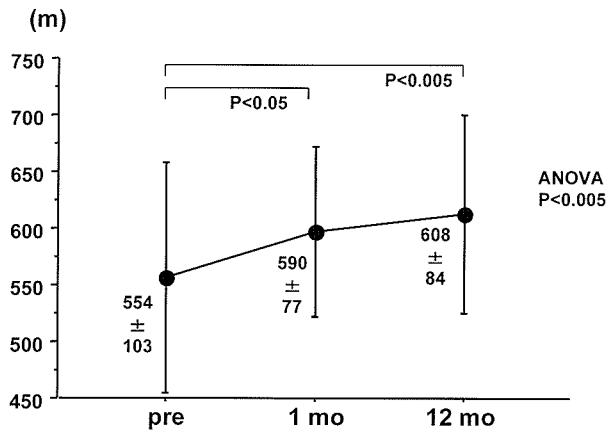


図 1-c 6MWD の推移

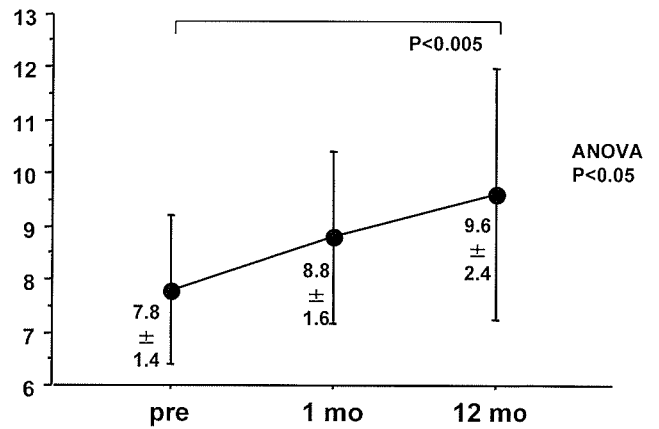


図 1-d BDI の推移

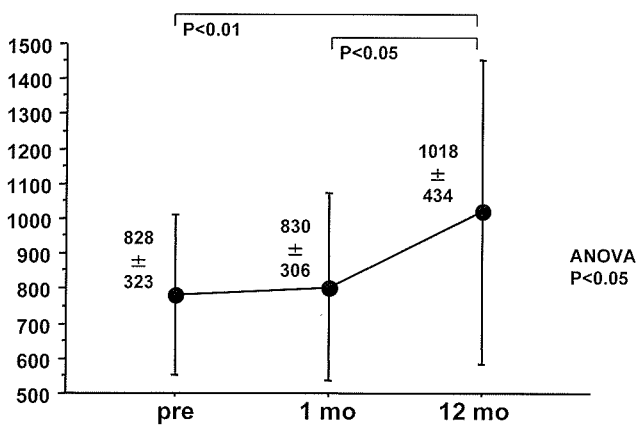


図 1-e VO<sub>2</sub> max の推移

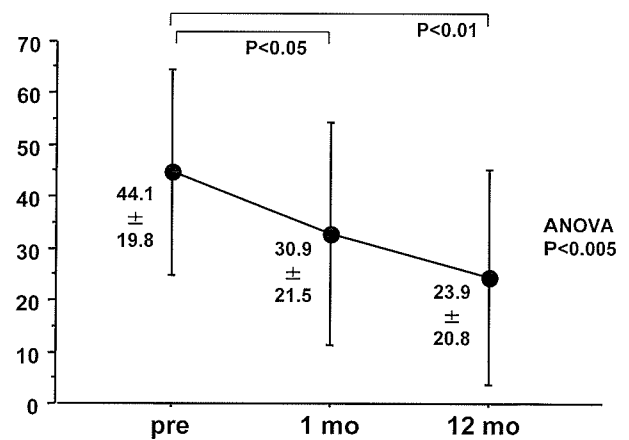


図 1-f SGRQ Total score の推移



表 6 併用療法 1 年：診断と治療の手引きの評価と多面的評価

	総合評価	SGRQ Total	6MWD	VO2 max
1	悪化	N.A.	N.A.	N.A.
2	改善	改善	不変	改善
3	改善	改善	不変	不変
4	改善	改善	不変	改善
5	改善	改善	改善	改善
6	改善	改善	改善	改善
7	改善	改善	不変	改善
8	不変	不変	不変	不変
9	不変	不変	不変	改善
10	不変	N.A.	N.A.	N.A.
11	不変	改善	改善	改善
12	改善	改善	改善	改善

表 6 パルス療法：診断と治療の手引きの評価と多面的評価

	総合判定	SGRQ Total	6MWD	VO2 max
1	改善	改善	改善	不変
2	改善	改善	不変	改善
3	改善	改善	不変	悪化
4	不変	悪化	不変	悪化
5	不変	改善	不変	不変
6	改善	改善	改善	不変
7	不変	改善	不変	改善
8	不変	改善	不変	不変
9	不変	不変	不変	改善
10	不変	改善	不変	悪化
11	不変	改善	改善	悪化
12	不変	不変	不変	不変

## 考 案

CsA は、細胞質内でシクロフィリンと結合し T cell の増殖、活性化に比較的選択的に抑制することで効果を発揮する。遅発型の過敏反応、移植における拒絶反応、T cell 依存性の抗原抗体反応を抑制することが知られており、各種自己免疫疾患の治療に用いられている。CsA は、シクロホスファミドやアザチオプリンに比べ骨髄抑制は軽度であり、最近本邦では種々の間質性肺炎に対して頻用されつつある<sup>8-12)</sup>。

今回の f-NSIP に対する検討では、治療効果判定基準によれば、パルス療法により、4 例 (33.3%) が改善、8 例 (66.7%) が不変であり、引き続きの

1 年間の CsA と PSL の併用療法により、7 例 (58.3%) が改善、4 例が不変 (33.3%)、1 例 (8.3%) が悪化であった。比較的良好な治療反応性を認め、本療法の f-NSIP に対する有用性が示唆された。本間らは、f-NSIP 12 例に対し CyA を投与し、1 例が改善、5 例が不変、6 例が悪化したと報告している<sup>12)</sup>。彼らの報告は、ステロイド減量困難例を対象としており比較的高頻度の悪化 (50%) を認めている。われわれの良好な成績からは、早期からの CsA 投与の有効性が示唆された。

呼吸機能検査では、f-NSIP を含む慢性間質性肺炎においては、%VC の推移が有用な指標とされている。今回の検討では、%VC は、治療前の 72.2% から、1 ヶ月後 78.9%、1 年後の 93.2% と有意に改善

した。この成績は、以前にわれわれが報告したシクロフォスファミドを用いた%VCの成績（治療前の56.7%から、1ヵ月後64.2%、1年後の77.2%と有意に改善）<sup>13)</sup>とほぼ同様であった。また、1年の治療後の%VC 10%以上の改善は9例(75%)、不変は2例(16.7%)、悪化は1例(8.3%)という結果は、Jegalらの<sup>14)</sup>免疫抑制剤を66%に使用したf-NSIP33例の検討でのFVC 10%以上の改善15例(45.5%)、不変16例(48.4%)、悪化2例(6.1%)と同等以上であり、CsAはf-NSIPに有効な薬剤と思われる。

呼吸困難の指標であるBDIは、パルス療法による1ヶ月では有意な改善は認めなかったが、1年後には有意に改善した。IPFにおけるBDIの検討では、呼吸機能や動脈血ガスよりもHRQOLのもっとも重要な説明因子として報告されている<sup>15,16,17)</sup>。後述のHRQOL改善の成績も合わせ、f-NSIPにおける本治療の有効性を示す結果と思われる。

運動耐容能の検討では、6MWDは、治療前にくらべ、治療1ヵ月後および治療1年後に有意に改善したのに対し、VO<sub>2</sub> maxは、1年後にのみ有意に改善した。間質性肺炎の治療反応性の評価には、6MWD、VO<sub>2</sub> maxいずれも有効と思われるが、前者の方がより鋭敏な指標の可能性がある。

難治性疾患に対する副作用を伴いうる治療の評価においては、HRQOLの評価が重要と思われる。SGRQは、Symptoms（呼吸器症状の評価項目）、Activity（呼吸困難による制限の評価項目）、Impacts（生活に及ぼす影響の評価項目）の3つのドメインからなる質問票でCOPDに対して作成されたが、間質性肺炎を対象としても有用との報告がなされている<sup>18)</sup>。今回の検討では、SGRQのtotal scoreは、治療前にくらべ、治療1ヵ月後および治療1年後に有意に改善した。われわれの検索した範囲では、今回の検討は、間質性肺炎を対象にした治療評価でHRQOLの改善を報告した初めての報告である。さらに、f-NSIPにおいては、SGRQは、呼吸機能の変化をよく反映し、手引きでの治療判定基準とほぼ一致するため、治療効果判定に有用な方法と思われる。

## 結 語

ステロイドパルス療法4コースおよびCsA＋ステロイド併用療法を行った特発性NSIP 12症例の検討を行った。

- 1) 6MWDとSGRQ (total score) は、パルス療法後および維持療法1年後に有意に改善し、%VC、BDI、VO<sub>2</sub> max は、維持療法1年後に有意に改善した。
- 2) 本邦の手引きによる治療判定基準では、パルス療法で、改善4例(33%)、不変8例(77%)、維持療法1年後で、改善7例(58%)、不変4例(33%)、悪化(死亡)1例(8%)であった。
- 3) SGRQは、呼吸機能の変化をよく反映し、IPFの判定基準とほぼ一致するため、f-NSIPの治療効果判定にも有用な方法と思われる。

以上より、特発性NSIPに対するステロイドパルス療法4コースおよびCsA＋ステロイド併用療法は有効な治療法と思われる。今後、本療法の短期的のみならず長期的な有効性について、更なる検討が必要と思われる。

## 参考文献

- 1) Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127:284-94.
- 2) Katzenstein ALA, Fiorelli LF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-147
- 3) 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 Surg Pathol* 2000;24:19-33.
- 4) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 165: 277-304.
- 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 2004
- 6) Mahler DA, Weiberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The treatment of dyspnea, contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758
- 7) 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班編集：呼吸不全 診断と治療のためのガイドライン 第1版 メディカルレビュー社 1999
- 8) Fukazawa, M., M. Kawano, S. Hisano, K. Ueda, and K. Matsuba : 1990. Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 149: 441-442
- 9) Maeda K, *et al.* Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis; is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 24-29
- 10) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野 剛, 稲瀬直彦, 三宅修司, 吉澤靖之：特発性間質性肺炎急性増悪に対する CyclosporinA, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み びまん性肺疾患研究班 平成 11 年度研究報告書 2001 ; 104-107
- 11) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角 勇樹, 海野 剛, 澤田めぐみ, 三宅修司, 吉澤靖之：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 びまん性肺疾患研究班 平成 12 年度研究報告書 2001 ; 230-232
- 12) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 中谷龍王, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎: 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討 日呼吸会誌 2003 : 41: 427-433
- 13) Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, Suzuki K, Suzuki R. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2005; 25: 528-33.
- 14) Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD, Kitaichi M, and Colby TV. Physiology Is a Stronger Predictor of Survival than Pathology in Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 639-644.
- 15) Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;117:1627-32.
- 16) Baddini Martinez JA, Martinez TY, Lovetro Galhardo FP, de Castro Pereira CA. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR405-10,
- 17) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 2005;99:408-14.
- 18) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, and Raghu G. Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest* 1999; 116: 1175 - 1182.

# 当院における間質性肺炎に対する Cyclosporin A 使用例の検討

高橋 弘毅\* 白鳥 正典 北田 順也 中村 直人  
大塚 満雄 工藤 和実 村上 聖司 千葉 弘文

2003年以降、当院において間質性肺炎に対して cyclosporin A (CyA) を用いて治療を行った症例を後ろ向きに検討した。CyA による治療症例数は特発性間質性肺炎 (IIPs) 11例、膠原病肺 (CVD-IP) 5例であった。CyA の投与の背景は、CVD-IP では prednisolone (PSL) 減量時の追加が多かったが、IIPs では低用量の PSL と併用した初回治療例が多かった。副作用として肝機能障害が2例に認められ投与中止となった。CyA 投与後に HRCT 所見が改善した症例が CVD-IP で多かったのに対して、IPF では悪化した例が多かった。CyA 投与前後で、CT で改善した群では SP-A, SP-D が有意に低下したのに対して、CT で悪化した群では KL-6 が有意に増加し、SP-A, SP-D, KL-6 が CyA 投与後の治療効果のマーカーになることが示唆された。

## Evaluation of Cases of Interstitial Pneumonia Treated by Cyclosporin A in Sapporo Medical University Hospital

Hiroki Takahashi, Masanori Shiratori, Junya Kitada, Naohito Nakamura  
Mitsuo Otsuka, Kazumi Kudo, Seiji Murakami, Hirofumi Chiba.

*Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

We examined retrospectively patients of interstitial pneumonias who were treated by cyclosporin A (CyA) in Sapporo Medical University Hospital since 2003. Number of the patients of idiopathic pneumonias (IIPs) and interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease (CVD-IP) are eleven and five, respectively. Patients to whom CyA was started during the process of reducing PSL were predominant in CVD-IP. In contrast, patients who started both CyA and low-dose PSL simultaneously were predominant in IIPs. We experienced liver dysfunction as an adverse effect of CyA in two patients. Patients that HRCT findings were deteriorated were predominant in IPF whereas patients that the findings improved after CyA treatment were predominant in CVD-IP. Serum SP-A and SP-D significantly decreased in patients that HRCT findings improved after CyA. In contrast, KL-6 significantly increased in patients that the findings were deteriorated. It was suggested that SP-A, SP-D and KL-6 became a marker of therapeutic effect after the CyA treatment.