

図4 抗 PDE 抗体による免疫染色 (6 週)

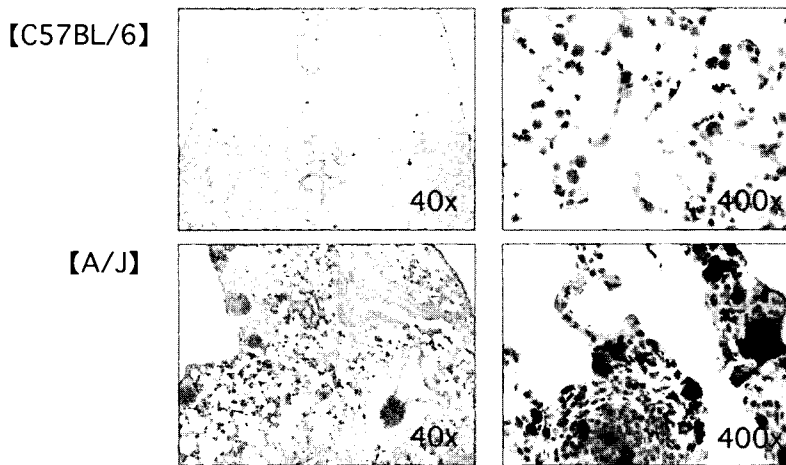


図5 抗 PDE 抗体による免疫染色 (12 週)

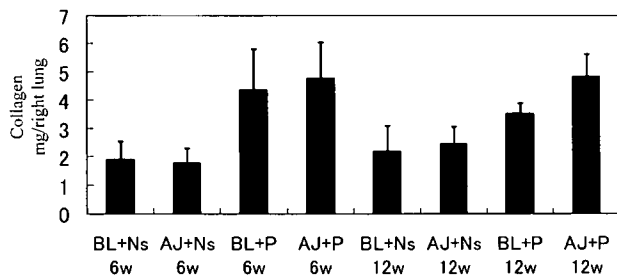


図6 マウス右肺コラーゲン量

おり<sup>5)</sup>, Th1 優位である C57BL/6 マウスにおいて, 病変形成が強いことが分かっている<sup>6)</sup>. しかしこれらの検討はすべて急性モデルである. 我々のヒトでの検討では Th2 優位な状態が慢性特に UIP パターンの形成に関与していると考えられる<sup>3)</sup>. そこで2種類の免疫学的に違う Th1 優位であるマウスと Th2 優位で

あるマウスで Th2 アジュバントを使用して感作し検討したところ, 仮説通り Th2 優位な A/J マウスで, 線維化が強い傾向であった.

## 結 論

鳥関連過敏性肺炎の外科的肺生検の検討では, PDE と樹状細胞を特定することは可能であった. T 細胞との関連はこれからの課題である. マウスモデルにおいても, Th2 優位な免疫状態は肺の線維化に関わっていると考えられたが, 樹状細胞の関与は今回の研究では明らかにされなかった. BRHP の肺病変形成における PDE と樹状細胞の役割をさらに検討していく必要があると考えられた.

参考文献

- 1) Fink JN, Sosman AJ, Barboriak JJ, Chlueter DP, Holmes RA. Pigeon breeders' disease. A clinical study of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med.* 1968 ; 68 : 1205-19.
- 2) Pignatti P, Brunetti G, Moretto D, Yacoub MR, Fiori M, Balbi B, Antonella B, Cervio G, Nava S, Moscato G. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 310-7
- 3) Kishi M, Miyazaki Y, Jinta T, Furusawa H, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathogenesis of cBFL in common with IPF? Correlation of IP-10/TARC ratio with histological patterns. *Thorax.* 2008 in press.
- 4) Holt PG. Pulmonary dendritic cells in local immunity to inert and pathogenic antigens in the respiratory tract. *Proc Am Thorac Soc.* 2005 ; 2 : 116-20.
- 5) Schuyler M, Gott K, Edwards B. Th1 cells that adoptively transfer experimental hypersensitivity pneumonitis are activated memory cells. *Lung.* 1999 ; 177 : 377-89.
- 6) Gudmundsson G, Monick MM, Hunninghake GW. IL-12 modulates expression of hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol.* 1998 Jul 15 ; 161 : 991-9.

# びまん性肺胞傷害の多様性とその線維化形成機序

福田 悠\* 康 徳東 富樫真由子 山元 滋樹  
小野美紀子 功刀しのぶ 石崎 正通

目的、症例と方法：びまん性肺胞傷害 (DAD) には多臓器不全症候群を伴う重症型と特発性急性間質性肺炎 (AIP) 的な DAD の存在が示唆されている。これらの DAD には、障害因子や線維化形成機序に差があることが推測されることから、以下のように検討した。対象は AIP 的な DAD 10 例で、一般光顕的検索に加え、免疫組織化学にてマトリクスメタロプロテアーゼ (MMP-1, 2, 9) とそのインヒビター (TIMP-1, 2), I 型コラーゲン, IV 型コラーゲンに対して行った。一部で, *in situ* hybridization により, IV 型コラーゲンの産生細胞を同定した。一部で, 免疫電顕的に I 型コラーゲン産生細胞を同定した。また, 正常肺 3 例, AIP 的な DAD 4 例で, gelatin zymography を用い半定量的に解析した。同様に定量的 PCR による検索を行った。一部で電顕的検討を行った。

結果と考察：免疫組織化学で, DAD に出現する筋線維芽細胞に TIMP-2 は強陽性であり, MMPs より強い染色傾向を示した。MMP-1, 2 は中等度の染色性を示した。Gelatin zymography では, MMP-2 が, 不活型・活性型・総量のすべてにおいて正常例に比し増加していた。*In situ* hybridization, 免疫電顕で, 筋線維芽細胞には I 型コラーゲン, IV 型コラーゲンの産生所見が得られた。光顕的に治癒期の DAD では, 線維化縮小像と, 電顕で筋線維芽細胞に膠原細線維の貪食像が観察された。DAD の線維化巣では, 筋線維芽細胞が発現する MMP-1, 2 などによりこれらの細胞外基質がより吸収されやすいことが示唆される。一般的に予後不良な DAD ではあるが, 以上の所見は, 特に AIP 的な DAD が時に回復する理由の一つである可能性がある。

## Heterogeneity of diffuse alveolar damage and the mechanisms of fibrosis

Yuh Fukuda, Dedong Kang, Mayuko Togashi, Masuki Yamamoto, Mikiko Ono,  
Shinobu Kunugi, and Masamichi Ishizaki

Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

[PURPOSE, CASES and METHODS] It is suggested that the cases of diffuse alveolar damage (DAD) consist of the severe cases associated with multiple organ dysfunction syndrome and the less severe cases of acute interstitial pneumonia-like DAD. The cause and the mechanisms of fibrosis in two types of DAD may be different, and we analyzed as follows. Ten autopsied cases with AIP-like DAD were investigated with light microscopy, immunohistochemistry for matrix metalloproteinase (MMP)-1, -2, -9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1, -2, type I collagen and type IV collagen. In some cases, *in situ* hybridization for type IV collagen and electromicroscopic immunohistochemistry for type I collagen were performed. Three control lungs and four lungs with DAD were analyzed with gelatin zymography.

[RESULTS and DISCUSSION] With immunohistochemistry, myofibroblasts in DAD reacted well for TIMP-2, and reacted moderately for MMP-1 and MMP-2. Gelatin zymography showed proMMP-2, active MMP-2 and total MMP-2 were significantly higher than control lungs. *In situ* hybridization and electromicroscopic immunohistochemistry revealed the production of type IV and type I collagens by myofibroblasts in DAD. Light microscopy showed the recovery stage of DAD had the figures of decreased and shrinking lesions of fibrosis. In the cytoplasm of myofibroblasts, some phagocytosed collagen fibrils were found with electron microscopy. In fibrotic lesions of DAD, it is suggested that these extracellular matrices may be absorbed by myofibroblasts including the functions of MMP-1 and MMP-2. Although DAD is generally a disease with bad prognosis, above findings may be one of the reason of the recovery of some AIP-like DAD.

## 目 的

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、さまざまな疾患を背景に発症する現在もお病態や治療法の確立されていない重大な疾患である。臨床的に ARDS の定義は、きわめて高度の低酸素血症と胸部 X 線写真上で両側びまん性浸潤影を示し、低い肺コンプライアンスを来し、心不全を伴わない疾患とされている。1992 年の米国胸部疾患学会 (ATS) と欧州集中治療学会 (ESICM) の合同検討会 (American-European Consensus Conference, AECC) では、ARDS の定義は、「急速に発症し、胸部 X 線では両側性の浸潤影を示し、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  が 200 mmHg 以下で、左心不全を示さない病態」とされている<sup>1)</sup>。本邦では、その合同検討会の結論をふまえて、日本呼吸器学会により「ALI/ARDS 診療のためのガイドライン」が 2005 年に発行されているが<sup>2)</sup>、定義などについては問題点もあることが指摘されている。

DAD の病理像の特徴は、硝子膜形成、筋線維芽細胞の急速な増生と線維化であり、病理総論的な傷害と修復の観点から時間的な推定が可能であることが知られている<sup>3,4)</sup>。また、種々の間質性肺炎の検索から、線維化は肺胞壁自体ではなく肺胞腔内に形成されることが報告されている<sup>3,5,6)</sup>。また、DAD と診断された剖検例で、その原因別に臨床像、病理像の違いを解析した結果、重篤感染症による DAD 症例は、多臓器不全症候群 (MODS)、血栓形成を伴うなど全身循環障害的要素が強く多臓器不全症候群の一分症と考えられている。また、悪性腫瘍および化学療法後の DAD は、AIP と同様に肺胞腔内に加え肺胞間質での筋線維芽細胞の増生が目立つ症例が多く AIP に類似した間質性肺炎的要素が強いものと考えられている。今回の検索では、AIP 的な DAD に注目し、予後に関連すると考えられる肺病変の特徴と線維化形成機序を、マトリクスメタロプロテアーゼ (MMPs) とそのインヒビター (TIMPs)、I 型コラーゲン、IV 型コラーゲンについて解析した。また、筋線維芽細胞について、電顕的に検索した。

## 方 法

日本医大付属病院での剖検例と、一部はその生検時肺組織を対象とした。死後時間の比較的短い症例で、剖検診断が AIP 類似の DAD で、悪性腫瘍と化学療法、または膠原病に伴った 8 例と特発性急性間質性肺炎 (AIP) 2 例である。免疫組織化学的に I 型コラーゲン、IV 型コラーゲン、 $\alpha$  平滑筋アクチン、MMP-1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 を染色した。筋線維芽細胞の増生部位、IV 型コラーゲン、I 型コラーゲンの産生部位を検索した。一部の症例で、*In situ* hybridization により、IV 型コラーゲンの産生細胞を同定した。また、一部の症例で、免疫電顕的に I 型コラーゲン産生細胞を同定した。一部の症例で生検時の電顕標本が得られたものでは、透過電顕的に特に筋線維芽細胞の増生部位とその特徴を検索した。正常肺 3 例、DAD 4 例で、gelatin zymography (MMP-2, 9) を用い半定量的に解析した。

## 結 果

症例はすべて、早期から後期の増殖期 (図 1)、一部では線維化期を示したが、部位的には正常に近い肺胞領域も観察された。特に薬剤性肺障害による DAD では、部位により浸出期の DAD が混在し、時期的に多彩な所見を示した。増殖期や線維化期の DAD では、光顕的に線維化縮小像が確認された。すなわち肺胞腔内のリング状の線維化でその内側にも再生肺胞上皮細胞の被覆を認めた。また、収縮した腔内線維化巣で

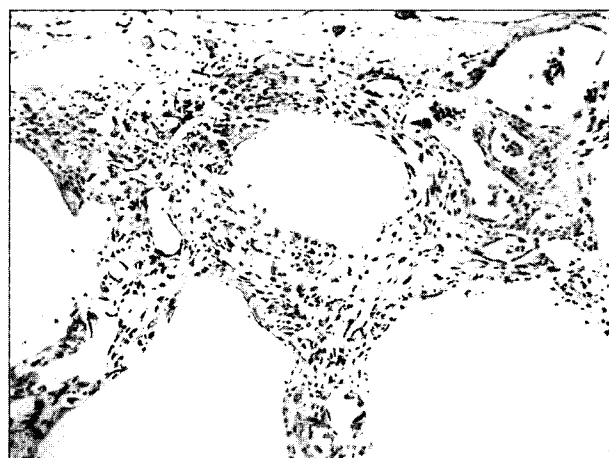


図 1 DAD, 増殖期  
肺胞壁から肺胞腔内にかけて、多数の筋線維芽細胞の増生がみられる。(El-Masson 染色)

日本医科大学解析人体病理

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

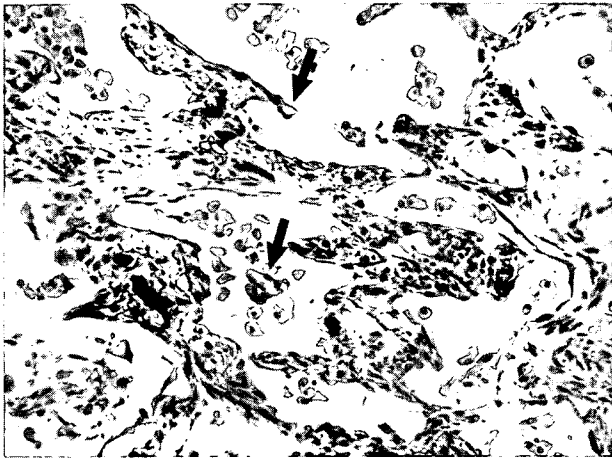


図2 DAD, 増殖期にみられる器質化肺炎様所見  
肺胞壁に接した壁在型腔内線維化の縮小と, ポリープ型腔内線維化の治癒期に良くみられるコラーゲン球が観察される。(El-Masson 染色)

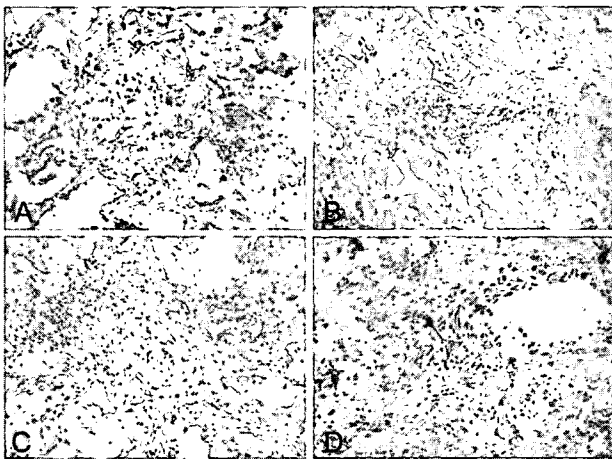


図3 AIP 的な DAD, 増殖期の MMPs と TIMP  
増生筋線維芽細胞は, MMP-1 (A), MMP-2 (B) は中等度陽性, MMP-9 (C) は軽度陽性, TIMP-2 (D) は強陽性を示す。(免疫組織化学染色)

あるコラーゲン球や, 縮小した壁在型腔内線維化が観察された (図 2)。

免疫組織化学染色では, 筋線維芽細胞の増生部位は, 硝子膜を形成する肺胞腔内に加え, 肺胞壁自体にも観察された。免疫組織化学では, 筋線維芽細胞に TIMP-2 は強陽性で, MMP-1, MMP-2, MMP-9 より強い傾向を示した (図 3)。ただし, 通常型間質性肺炎の線維芽細胞巢の筋線維芽細胞と比較し, MMP-1, 2 はより強い染色性を示した。I 型コラーゲンは腔内および肺胞壁の MF の細胞質および細胞外基質に認められた (図 4)。IV 型コラーゲンは既存および新生基底膜に加え, 腔内, 壁の増生 MF の周囲に不連続に線状に認められた (図 4)。

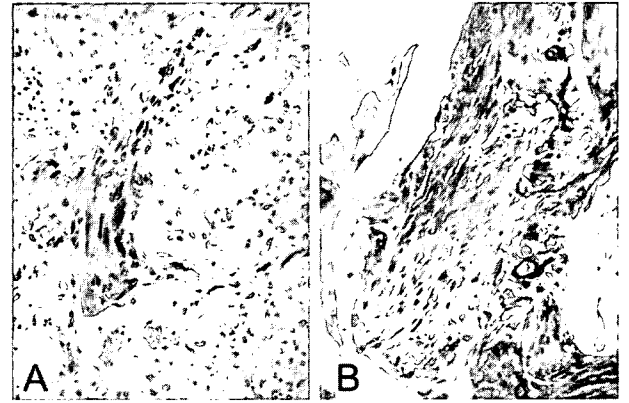


図4 DAD, 増殖期の I 型コラーゲンと IV 型コラーゲン  
I 型コラーゲン (A) は本来の肺胞壁, 腔内線維化に加え, 増生筋線維芽細胞の胞体内に陽性である。IV 型コラーゲン (B) は, 本来の基底膜に加え, 増生筋線維芽細胞の周囲の間質に線状に陽性である。(免疫組織化学染色)



図5 正常肺と DAD 肺の gelatin zymography  
正常例に比し, DAD では MMP-2 の不活型, 活性型ともに増加している。

電顕的に腔内筋線維芽細胞は大型で粗面小胞体が発達しており, 一部の細胞では胞体内に膠原細線維の貪食像が観察された。I 型コラーゲンの免疫電顕では, 筋線維芽細胞の粗面小胞体に陽性反応が確認された。

*In situ* hybridization では, IV 型コラーゲンの産生細胞は, 再生肺胞および気道上皮細胞, 平滑筋細胞に加え, 増生した筋線維芽細胞に強い反応を認めた。

Gelatin zymography では, すべての症例で MMP-2 の不活型・活性型・総量のすべてで正常例に比し増加していた。

Real time PCR では, 正常例に比較し, DAD で MMP-2, MMP-9 の発現の増加が確認された。

## 考察と結論

重篤感染症による ARDS 症例は, 臨床的に肺病変に加え多くの症例で多臓器不全症候群を示しており血栓形成もみられ, 全身循環障害的要素が強く, 肺病変は多臓器不全症候群の一分症と考えられている。そ

れに比べ、今回の検索対象であった悪性腫瘍および化学療法後の DAD は、AIP に類似した間質性肺炎的要素が強いものと考えられた。線維化の特徴として、筋線維芽細胞の増生部に筋線維芽細胞に並走するようにして線維状の IV 型コラーゲンが認められ、その産生細胞は局所の筋線維芽細胞自体であることが確認された。早期線維化巣における線状 IV 型コラーゲンの出現は、通常型間質性肺炎の線維芽細胞巣では認められている<sup>4)</sup>。器質化肺炎など一般的に治る間質性肺炎では確認されておらず、筋線維芽細胞の出現とともに通常型間質性肺炎と DAD の特徴と考えられる。また、I 型コラーゲンが増生筋線維芽細胞の胞体内に陽性所見が得られたが、電顕的免疫組織化学的染色で、増生筋線維芽細胞の粗面小胞体に陽性であることが確認され、同細胞が産生していることが確認された。また、DAD の増殖期から後期の病像である線維化期では、器質化肺炎的な回復像も目立って認められ、電顕的には筋線維芽細胞の胞体内に膠原細線維の貪食像が確認された。間葉系細胞による膠原細線維の貪食像は、産後の収縮子宮間質で報告されているが<sup>8)</sup>、肺では、器質化肺炎<sup>7)</sup>、非特異的間質性肺炎など治る線維症で報告されている。これらの事実は、AIP 類似の DAD の治癒機転の一つには、器質化肺炎で確認されているように<sup>7)</sup>、MMPs の関与した間葉系細胞による細胞外基質の吸収によることが示唆される。

## 文 献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.: American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-824, 1994
- 2) ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会編集. 秀潤社, 2005
- 3) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kimura G, Kawanami O, Masugi Y: The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 126: 171-182, 1987
- 4) Katzenstein AA, Askin FB: Acute lung injury patterns. In: *Surgical Pathology of non-neoplastic lung disease*. WB Saunders, Philadelphia, 1990, pp9-57
- 5) Fukuda Y, Basset F, Ferrans VJ, Yamanaka N: Significance of early intraalveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsies from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Human Pathol* 126: 53-61, 1995
- 6) Fukuda Y, Mochimaru H, Terasaka Y, Kawamoto M, Kudoh S: Mechanism of structural remodeling in pulmonary fibrosis. *Chest* 120: 41S-43S, 2001
- 7) Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S, Kitaichi M, Yamanaka N: Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. *Lab Invest* 78: 687-698, 1998
- 8) Nishinaka K, Fukuda Y: Changes in extracellular matrix materials in the uterine myometrium of rats during pregnancy and postparturition. *Acta Pathol Jpn* 41: 113-123, 1991

# 特発性間質性肺炎および膠原病肺の免疫抑制療法中に発生した サイトメガロウイルス抗原血症の検討

新井 徹 井上 義一\* 田村 太朗 高藤 淳  
橘 和延 大塚 淳司 源 誠二郎 露口 一成  
鈴木 克洋 林 清二 北市 正則 岡田 全司  
坂谷 光則

当院にて2002年から2006年に免疫抑制療法を行った特発性間質性肺炎および膠原病肺症例のうち、治療経過中にcytomegalovirus (CMV) 抗原血症を生じた症例44例(男性28例, 女性16例)の検討を行った。原疾患の内訳は特発性間質性肺炎31例, 膠原病肺13例であった。CMV 抗原血症陽性化までの期間は41日(11~1,712日)で、原疾患発症が2ヶ月以内の急性から亜急性の症例では、慢性発症例に比較して有意に早期にCMV 抗原陽性化を認めた。CMV による臨床所見陽性例では陰性例に比較してCMV 抗原量は有意に高値を示し、リンパ球、血小板数は有意に低値であったが、ステロイド量には有意差を認めなかった。初回CMV 抗原陽性細胞(対50,000個)5個未満の弱陽性例で経過観察を行った16例中13例では問題なく経過したが、3例では抗原量の増加をきたし、ganciclovir (GCV) による加療が必要となった。したがって、弱陽性でCMV によると思われる臨床所見を認めない場合、経過観察も可能であるが、抗原量の増加を来さないか慎重な経過観察が必要である。

## **Cytomegalovirus antigenemia in idiopathic interstitial pneumonia and collagen vascular disease related lung disease treated with immunosuppressive drugs**

Arai T, Inoue Y, Tamura T, Takafuji J, Tachibana K, Otsuka J, Minamoto S, Tsuyuguchi K,  
Suzuki K, Hayashi S, Kitaichi M, Okada M, and Sakatani M.

*National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center*

Cytomegalovirus (CMV) antigenemia happened in forty-four patients (28 males and 16 females) with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) and collagen vascular disease (CVD) related lung disease treated with prednisolone and/or immunosuppressants. CMV antigenemia appeared on the 41<sup>st</sup> day (median) from the treatment. CMV antigenemia happened in cases with acute and subacute lung diseases significantly earlier than in cases with chronic lung diseases. CMV antigen is higher and lymphocytes and platelets of peripheral blood are lower in cases with clinical findings associated with CMV than in cases without clinical findings. Amount of steroid is not different between the two groups. Thirteen cases out of 16 cases with trivial CMV antigen less than 5 per 50,000 cells showed no laboratory findings associated with CMV, however, in the other 3 cases CMV antigen increased and ganciclovir (GCV) treatment was commenced. Thus the cases with trivial CMV antigen can be observed without GCV treatment, when regular check of CMV antigen is performed.

はじめに

サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) は成人までに 90% 以上で初感染を生じ、不顕性感染で経過することが知られている<sup>1)</sup>。HIV 感染症や臓器移植後の免疫不全状態では、CMV の再活性化が生じ、様々な CMV 感染症を発症する。近年、その早期診断のために血液中の CMV 抗原や遺伝子の検出が用いられている。臨床的に治療を開始すべき CMV 抗原血症の程度に関しては、HIV 感染や様々な臓器移植後の免疫抑制状態において、様々な施設で検討がなされてきた。同種骨髄移植後に関しては、Kaneda ら<sup>2)</sup>は 10/5 万細胞、Boeckh ら<sup>3)</sup>は 3/15 万細胞でカットオフにしてガンシクロビルによる治療が推奨されている。また、Wirgart ら<sup>4)</sup>は腎臓移植後の CMV 抗原が 1/15 万細胞で治療を推奨している。しかし、特発性間質性肺炎や膠原病肺に対する免疫抑制療法中に発生した CMV 抗原血症の治療のカットオフに関しては、明解な基準が示されていないのが現状である。したがって、今回、我々は、特発性間質性肺炎および膠原病肺に対して免疫抑制療法中に発生した CMV 抗原血症の臨床経過を検討し、治療を開始すべき CMV 抗原血症のカットオフに関して検討を行った。

対象と方法

対象は当院にて 2002 年から 2006 年に加療を行った特発性間質性肺炎、膠原病肺のうち治療経過中に CMV 抗原血症を呈した 44 例 (男性 28 例、女性 16 例) である。年齢 52 歳～86 歳 (中央値 71 歳)、特発性間質性肺炎 31 例、膠原病肺 13 例 (皮膚筋炎/多発性筋炎 4 例、関節リウマチ 4 例、顕微鏡的多発血管炎 4 例、シェーグレン症候群 1 例) であった。原病に対する治療としては、全例にステロイドが投与され、免疫抑制剤は 28 例に投与されていた (シクロスポリン 10 例、アザチオプリン 9 例、シクロフォスファミド 9 例)。

CMV 抗原血症とは、CMV 感染白血球を CMV 抗原の一つである、lower matrix phosphoprotein pp65

を免疫染色にて検出し、白血球 5 万個に対する陽性細胞の比率で表現したものである。抗原血症の程度を弱陽性 (5 未満)、中等度陽性 (5 以上、10 未満)、強陽性 (10 以上) の 3 群に分けた場合、各々、19 例、7 例、18 例であった。

各症例の CMV 抗原血症の程度による抗原血症の推移、臨床症状、治療経過、CMV 抗原血症の発症や再発に関わる因子について検討する。また、抗原陽性の際に治療を開始するカットオフに関しても考察を加える。なお、今回の検討において、CMV 抗原血症の発症とは CMV に起因する臨床所見の異常、または CMV 抗原陽性化が確認された時点をさすことと定義する。

結 果

1) CMV 抗原血症の発症時期

CMV 抗原血症は、免疫抑制療法開始から 11 から

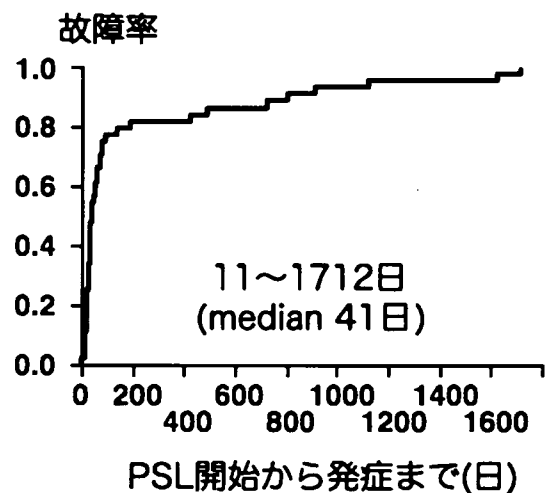


Fig. 1 プレドニゾロン開始から CMV 発症

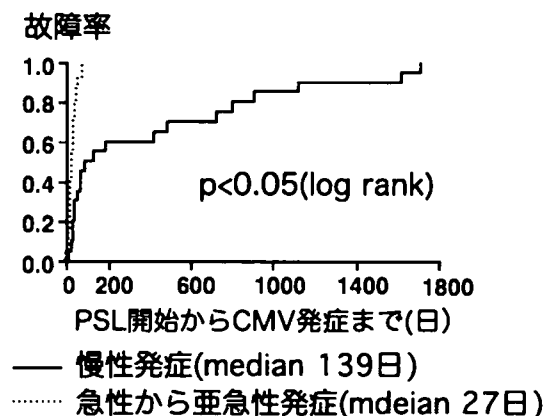


Fig. 2 原疾患の発症経過による CMV 発症の時期

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者



Table 1 サイトメガロウイルス抗原血症に伴う臨床所見 (全 19 例)

血小板減少 (10万/ $\mu$ l未満)	12例
リンパ球減少 (1000/ $\mu$ l未満)	14例
好中球減少 (500/ $\mu$ l未満)	3例
血球貪食症候群	2例
肝機能障害	4例
肺炎	2例
腸炎	1例

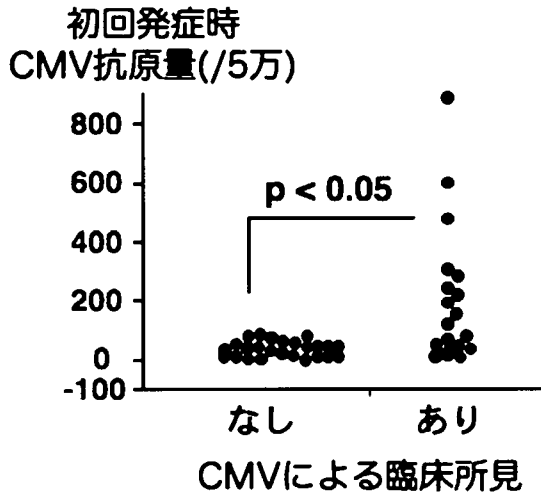


Fig. 3 CMV による臨床所見の有無と抗原量

1,712 日 (中央値 41 日) に認められた (Fig. 1)。また、ステロイドの開始または漸減後の再増量となされた時点から CMV 抗原陽性化までは中央値 35 日と、より早期に陽性化していた (data not shown)。原疾患の発症の仕方により、CMV 抗原血症の発症時期は異なり、2ヶ月以内の急性から亜急性発症例では慢性発症例に比較して有意に早期に CMV が発症した (Fig. 2)。

2) CMV 抗原血症に伴う臨床所見

CMV 抗原陽性化時点で 19 例に臨床所見の異常を認めた。血小板減少 (10 万/ $\mu$ l 未満) 12 例、リンパ球減少 (1,000/ $\mu$ l 未満) 14 例といった血球減少が最も多く、うち 2 例では血球貪食症候群を呈した (Table 1)。臨床所見異常を陽性例と陰性例で CMV 抗原量を比較すると、陽性例で有意に抗原量は高値を示した (Fig. 3)。また、末梢血リンパ球数、血小板数はガンシクロビル (Ganciclovir: GCV) 投与による治療後に有意に増加することから、血球減少が CMV 感染に関連して発生したことが示された (Fig. 4, Fig. 5)。

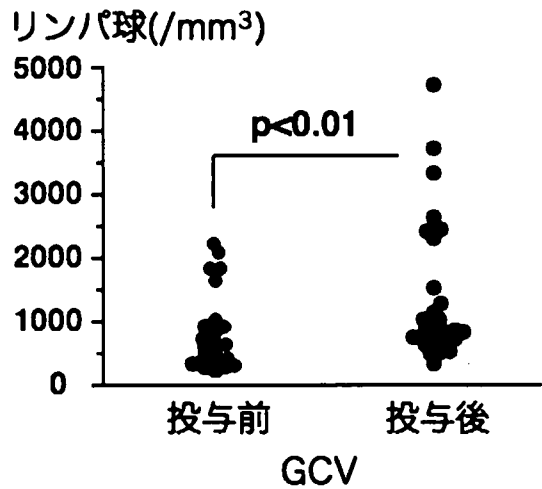


Fig. 4 GCV 投与前後の末梢血リンパ球数

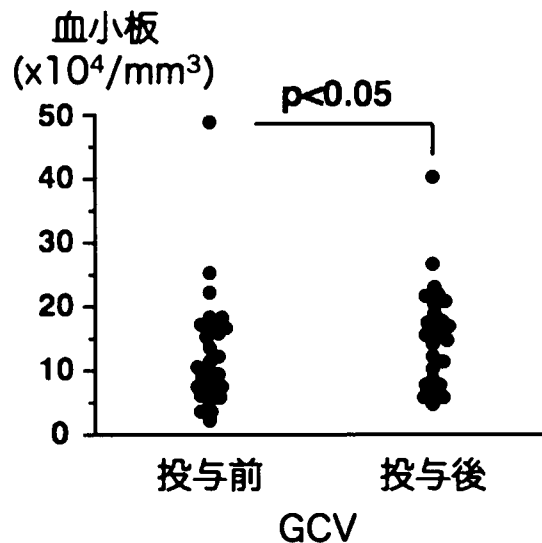


Fig. 5 GCV 投与前後の末梢血血小板数

3) CMV 抗原血症に対する治療と再発

CMV に対する治療としては GCV が 28 例に用いられ、副作用にて GCV 投与が困難な 3 例には Foscarnet の投与がなされた。補助的な治療としては、 $\gamma$  グロブリン投与 (13 例)、G-CSF 投与 (2 例)、血小板輸血 (3 例) が行われた。CMV 抗原は 17 例で陰性化したが、6 例においては再発し、再治療が行われた。再発例と再発しなかった例の初回治療終了時のリンパ球数を比較すると再発例で有意にリンパ球数は低値であった (Fig. 6)。

CMV 発症に関わる因子として末梢血リンパ球数と血清 IgG について臨床所見異常の陽性例、陰性例で比較を行った。リンパ球数は臨床所見異常陽性例で有意に低下していたが (Fig. 7)、血清 IgG は両群間で

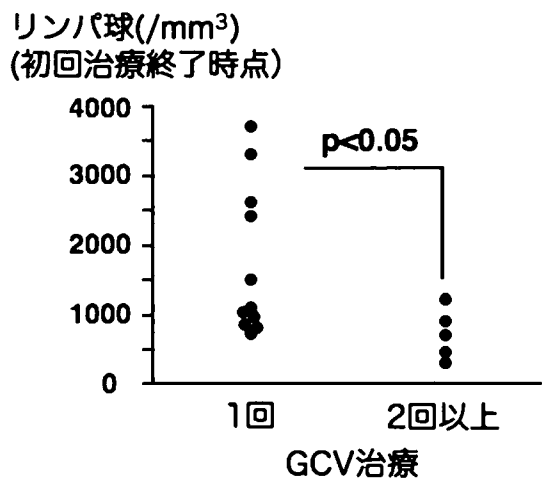


Fig. 6 GCV 治療が 1 回の例と 2 回以上の例の初回治療終了時のリンパ球数

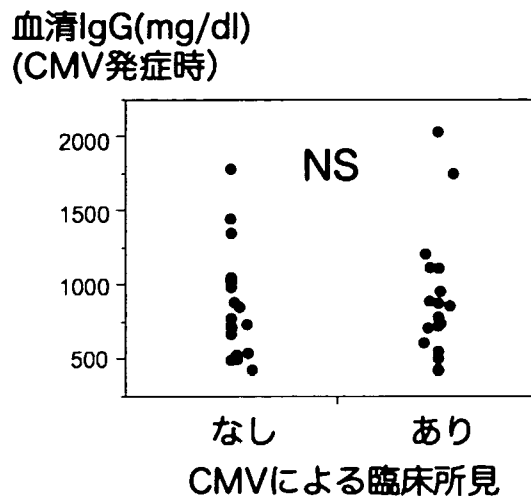


Fig. 8 CMV による臨床所見の有無と血清 IgG

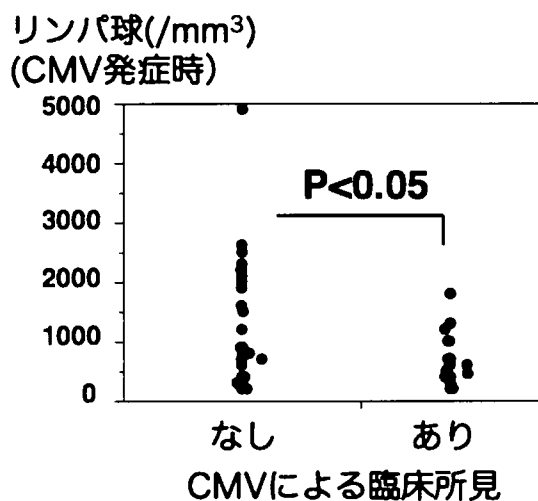


Fig. 7 CMV による臨床所見の有無と末梢血リンパ球数

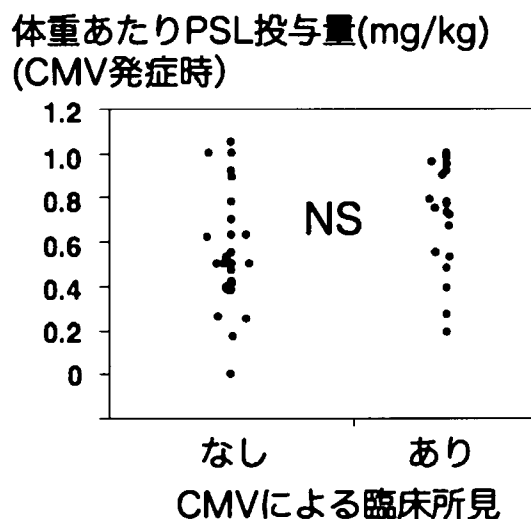


Fig. 9 CMV による臨床所見の有無と体重あたりのプレドニゾン (PSL) 投与量

有意差を認めなかった (Fig. 8)。また、発症時点での体重あたりのステロイド投与量も両群間で有意差を認めなかった (Fig. 9)。

#### 4) CMV 抗原血症の予後

CMV 発症確認が抗原血症でなされた例は 35 例、抗原陽性より臨床所見の異常が先に確認された例は 9 例であった。また、臨床所見異常が出現してから、CMV 抗原血症確認までに 1 週間以上を要した症例は、すみやかに CMV 抗原血症の確認がなされた症例と比較して、有意差はないものの、予後不良な傾向であった (Fig. 10)。

#### 5) CMV 抗原血症の経過と治療開始の CMV 抗原量のカットオフ値

CMV 抗原弱陽性例 19 例中 3 例ではすみやかに GCV 治療が行われ、16 例については経過観察がなさ

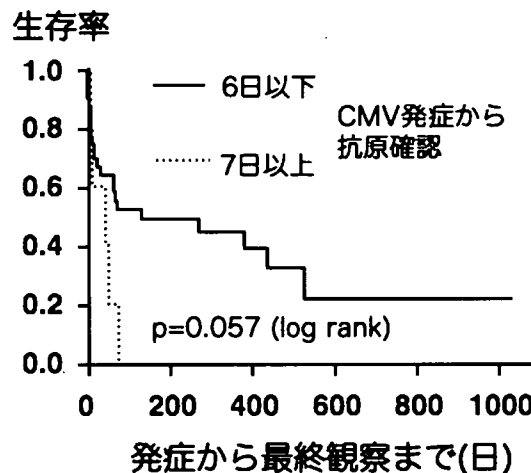


Fig. 10 CMV 発症から抗原確認までに要した期間による予後の相違

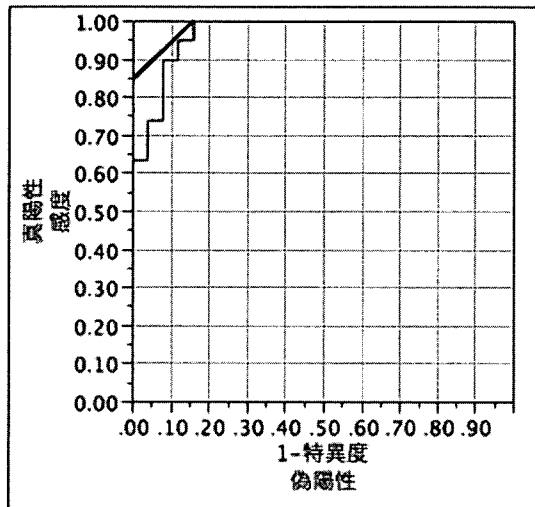


Fig. 11 ROC 曲線

れた。13例は自然経過でCMV抗原陰性化、または明らかなCMVによると思われる臨床所見を呈さず経過したが、残りの3例中2例は、直後にステロイドの増量が行われ、CMV抗原量の増加とともに腸炎、著明な血小板低下を示してGCV投与が行われた。1例は抗原の増加傾向を認めたため、GCV投与が行われた。CMV抗原強陽性18例に関しては、治療を拒否した1例を除いて17例でGCV加療が行われたが、6例ではCMV抗原陰性化確認前に死亡され、うち3例はCMVとの関連が否定できない死亡であった(血球貪食症候群2例、間質性肺炎の急性増悪)。

CMV抗原血症による臨床所見を伴う例を真の治療対象症例と考えて、ROC曲線を作成した(Fig. 11)。CMV抗原量7.57/5万細胞をカットオフとした場合、感度1.0、特異度0.84で、検査効率90.9%と最も良好であった。

### 結論と考察

特発性間質性肺炎および膠原病肺の免疫抑制療法中には比較的早期からCMV抗原血症が発生する。特に原疾患の発症が亜急性から急性の例では、さらに早期からCMV抗原の陽性化の可能性があり、注意を要する。抗原血症以外に血球減少をはじめとし

た臨床所見の異常を伴った症例では、伴わない症例に比較して有意に抗原量が高い傾向であった。したがって、抗原量に応じて治療方針を立てていくことは重要と考えられる。しかし、発症時の血清IgGや体重あたりのステロイド量は、血小板減少などの臨床所見異常の合併の有無を規定する因子ではなかった。CMV抗原量が5万細胞あたり5未満の弱陽性例ではGCV治療を開始せず、経過観察することも可能であるが、CMV抗原量が5万細胞あたり10以上で治療開始が遅れば、その後の予後は不良であり、慎重な対応が必要と考えられた。ROC曲線の解析結果からは5万細胞あたり7.57以上で加療を開始することが推奨される。しかし、陽性尤度6.25であり、これのみで治療の適否を判断することは不可能であり、その他の状況を踏まえて慎重な対応が要求される。

### 参考文献

- 1) 藤崎譲士, 上 昌広. II. 呼吸器感染症の診断と治療: 1) ウィルス感染症, 8. サイトメガロウィルス. 日胸. 第63巻増刊号: S83-87, 2005
- 2) Kaneda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Preemptive therapy against cytomegalovirus (CMV) disease guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a new single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 27: 437-44, 2001
- 3) Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 88: 4063-71, 1996
- 4) Wirgart BZ, Claesson K, Eriksson B-M, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA amplification from plasma compared with CMV pp65 antigen (ppUL83) detection in leukocytes for early diagnosis of symptomatic CMV infection in kidney transplant patients. *Clin Diagn Virol* 7: 99-110, 1996

# 呼吸機能障害を認めない特発性肺線維症症例の検討

谷口 博之<sup>1\*\*</sup> 近藤 康博<sup>1</sup> 小倉 高志<sup>2</sup> 上甲 剛<sup>3\*</sup>  
藤本 公則<sup>4</sup> 澄川 裕充<sup>5</sup> 片岡 健介<sup>1</sup>  
Colby TV<sup>6</sup> 北市 正則<sup>7</sup>

背景と目的：特発性肺線維症 (IPF) の自然経過を理解するうえで、その早期像を検討することは重要である。今回、外科的肺生検にて UIP 所見を確認した IPF 症例の中で、呼吸機能障害を認めない早期症例の臨床的検討を行った。

方法：過去に IPF/UIP と診断された症例で、呼吸機能が正常 (肺活量 80% 以上かつ拡散能 80% 以上) である症例を抽出した。病理診断は、病理医 2 名により再検討され、2 名の合意が得られた場合を今回の検討対象とした。肺生検時の高分解能 CT における種々の画像所見が、2 名の放射線科医により検討された。

結果：25 例が初期の検討に抽出された。このうち 6 例が、組織所見の再検討により除外され 19 例が今回の検討対象となった。男性 16 例、女性 3 例、外科的肺生検施行時の平均年齢 61.1±9.6 歳、PaO<sub>2</sub> 85.2±11.1 mmHg、%VC 101.5±14.6%、%DLco 100.4±17.0%、KL-6 1089±1497 U/ml、SP-D 197.8±138.0 ng/ml であった。13 例は検診発見例で、7 例は無症状であった。BALF 所見は、cell counts 3.9±4.9×10<sup>5</sup>/ml、%Mac. 84.7±16.2%、%Neu. 1.8±2.1%、%Lym 9.7±14.5%、%Eos 3.9±7.9%、CD4/8 ratio 1.69±1.86 であった。HRCT 所見では、UIP pattern が 14 例 (confident 4, possible; 10) で、その他の 5 例は NSIP pattern であった。経過中、19 例中の 9 例が %VC 80% 未満あるいは %DLco 80% 未満の呼吸機能障害に進行した (中間期間; 45.0±13.5 mo)。単変量解析では、BALF 中 %Neu. ( $p=0.011$ , odds ratio 2.51) と HRCT 上の蜂巢肺所見 (HNCRB) (%) ( $p=0.041$ , odds ratio 2.23/5%) が、呼吸機能障害への有意な寄与因子であった。

結論：呼吸機能障害を認めない IPF/UIP 症例は存在し、呼吸機能障害へ進行することが明らかとなった。呼吸機能障害のない IPF/UIP 症例の肺機能障害の進行は、BALF 中好中球比率と HRCT 上の HNCRB の広がりによって規定された。

## Clinical study in histologically proven cases of idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment

Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>, Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>, Takashi Ogura<sup>2</sup>, Takeshi Johkoh<sup>3</sup>, Kiminori Fujikawa<sup>4</sup>,  
Hiromitsu Sumikawa<sup>5</sup>, Kensuke Kataoka<sup>1</sup>, Thomas V. Colby<sup>6</sup>, and Masanori Kitaichi<sup>7</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>3</sup>Department of Medical Physics and Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Radiology, Kurume University School of Medicine

<sup>5</sup>Department of Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>6</sup>Department of Pathology, Mayo Clinic, Scottsdale

<sup>7</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization, Kinki-Chuo Chest Medical Center

Rationale: Study of early phase cases of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) may improve the understanding of natural history of IPF.

Objective: To determine the progression factors among clinical, radiologic, and pathologic features in the clinical courses of IPF cases without pulmonary function impairment (PFI).

Methods: IPF cases without PFI determined by both %VC and %DLco more than 80% were included. All patients were underwent surgical lung biopsy, and were diagnosed as UIP pattern by two pathologists. Two radiologists evaluated the pattern and the extent of several findings on HRCT.

Measurement and Main Results: Nineteen patients with mean age of 61.1±9.6 y.o., male/female of 16/3, none-/ex-/current smokers of 1/7/11, PaO<sub>2</sub> of 85.2±11.1, %VC of 101.5±14.6, %DLco of 100.4±17.0, KL-6 of 1089±1497, SP-D of 197.8±138.0 were included in the study. Among 19 patients, thirteen patients consulted us because of the chest X-ray abnormality by annual health examination. Seven patients were asymptomatic. BALF showed cell counts 3.9±4.9×10<sup>5</sup>/ml, %Mac. 84.7±16.2%, %Neu. 1.8±2.1%, %Lym 9.7±14.5%, %Eos 3.9±7.9%, CD4/8 ratio 1.69±1.86. Analysis of HRCT revealed UIP pattern in 14 (confident 4, possible; 10) and NSIP pattern in 5. During the follow-up periods, nine of 19 patients progressed to PFI (%VC less than 80% and/or %DLco less than 80%) (median time; 45.0±13.5 mo). Univariate analysis revealed that BALF %Neu. ( $p=0.011$ , odds ratio 2.51) and extents of honeycombing (HNCRB) (%) on HRCT ( $p=0.041$ , odds ratio 2.23/5%) were the significant progression factors to PFI.

Conclusions: Cases of IPF/UIP without PFI do exist and can progress to PFI. Disease progression may be influenced by BALF neutrophilia and extents of HNCRB on HRCT.

## はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/usual interstitial pneumonia (UIP)) は、慢性進行性の予後不良な疾患と認識されているが<sup>1,2)</sup>、病初期の臨床像および臨床経過についてのまとまった検討はない。

IPF/UIP は他の特発性間質性肺炎 (IIPs) とは鑑別されるべき疾患として認識されているが、最近では非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) が進行して IPF/UIP に移行する可能性を示唆する報告<sup>3)</sup> や、急性増悪を初発症状とする症例の報告<sup>4,5)</sup> がなされており、UIP の早期例の検討は他の間質性肺炎との独立性の観点からも重要である。

幸い本邦では、検診制度が発達しており、無症状あるいは病初期に胸部異常影で発見された間質性肺炎症例の検討が可能な状況である。本研究では、呼吸機能障害を認めない病初期と考えられる IPF 症例の検討を行った。

## 対象と方法

公立陶生病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、豊橋市民病院において、過去に外科的肺生検にて UIP 所見が確認され、%VC $\geq$ 80%かつ %DLco $\geq$ 80 を満たす症例を研究対象とした。なお、膠原病等、原因の明らかな症例は除外した。病理診断は2名の病理医により再確認され、両者が UIP と同意した症例のみを対象とした。

診断時所見としては、患者背景、検査所見、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 所見、画像所見の検討がなされた。画像所見は、2名の放射線科医により推定病理診断<sup>6)</sup> と各所見毎の半定量的評価が行

われた。診断後の経過としては、呼吸機能障害が顕在化するまでの期間、予後等が検討された。

## 結 果

25例が初期の検討に抽出された。このうち6例が、組織所見の再検討により除外され19例が今回の検討対象となった。男性16例、女性3例、外科的肺生検施行時の平均年齢61.1 $\pm$ 9.6歳であった。喫煙歴は、現喫煙11例、既喫煙7例、非喫煙1例であった(表1)。

検診発見は13例で、自覚症状は12例に認め、無症状は7例であった。咳は9例、労作時呼吸困難は4例に認めた。捻髪音は14例に、ばち指は2例に認めた。間質性肺炎の家族歴は4例に認めた(表1)。

PaO<sub>2</sub> 85.2 $\pm$ 11.1 mmHg, %VC 101.5 $\pm$ 14.6%, %DLco 100.4 $\pm$ 17.0%であった。KL-6 は測定15例で1089 $\pm$ 1497 U/ml, SP-D は測定15例で197.8 $\pm$ 138.0 ng/mlであった(表1)。

BALF 所見は、細胞数 3.9 $\pm$ 4.9 $\times$ 10<sup>6</sup>/ml, %Mac. 84.7 $\pm$ 16.2%, %Neu. 1.8 $\pm$ 2.1%, %Lym 9.7 $\pm$ 14.5%, %Eos 3.9 $\pm$ 7.9%, CD4/8 ratio 1.69 $\pm$ 1.86であった(表2)。

HRCT 所見では、UIP pattern が14例 (confident 4, possible; 10) で、その他の5例は NSIP pattern であった。ground glass opacities は、16.6 $\pm$ 12.6 (3.4-45.8)%, airspace consolidation は 0.8 $\pm$ 1.3 (0.0-4.2)%, liner reticular opacities は 10.7 $\pm$ 6.1 (2.1-28.1)%, honeycombing は 1.6 $\pm$ 3.3 (0.0-14.2)%であった。

経過中、19例中の9例が %VC 80%未満あるいは %DLco 80%未満の呼吸機能障害に進行した(中間期間; 45.0 $\pm$ 13.5 mo) (図1)。VC と DLco の年間低下はおのおの 280 ml/year, 2.9/year であった。単変量解析では、BALF 中 %Neu. ( $p=0.011$ , odds ratio 2.51) と HRCT 上の honeycombing (%) ( $p=0.041$ , odds ratio 2.23/5%) が、呼吸機能障害への有意な寄与因子であった(表3)。

## 考 案

UIP における早期(初期あるいは軽症)について現時点での合意基準はない。1) 呼吸機能が正常、2) 自覚症状が乏しい、3) 画像所見の広がり軽度、4) 蜂巣肺がない、などの定義が考えうるが、本研究では、肺活量や拡散能が予後規定因子と報告されていること、

<sup>1</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>2</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

<sup>3</sup> 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座

<sup>4</sup> 久留米大学医学部放射線科

<sup>5</sup> 大阪大学医学部放射線科

<sup>6</sup> メイヨ・クリニックスコッツデイル病理部

<sup>7</sup> 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表 1 Patients' Characteristics

Age, yr	61.1±9.6 (50-86)	WBC	6716±1328 (4400-8600)
Sex M/F	16/3	CRP	0.4±0.6 (0-1.9)
Smoking, no/ex/current		ANA positive, yes (%)	2 (10.5%)
Medical check, yes	13	RA positive, yes (%)	1 (5.3%)
Family history, yes	4	KL-6	1089±1497 (222-6060)
Symptom, yes	12	SP-D	198±138 (28-575)
Cough, yes	9	VC, % predicted	101.5±14.6 (84.5-148.8)
Dyspnea on exertion, yes	4	DLco, % predicted	100.4±17.0 (81.3-147.1)
Crackle, yes	14	PaO <sub>2</sub>	85.4±11.1 (61.1-106.7)
Digital clubbing, yes	2		

表 2 BALF findings

Cell counts (X10 <sup>5</sup> /ml)	3.9±4.9	(4.8-9.9)
% Ma	84.7±16.2	(48.2-98.7)
% Ne	1.8±2.1	(0-7.2)
% Ly	9.7±14.5	(0.2-49.8)
% Eo	3.9±7.9	(0-30.5)
OKT4/8	1.69±1.86	(0.4-8.4)

および、基準が明確であることより、1) を基準とした。

#### 診断契機、診断時の臨床像と検査所見

IPF の予後は、診断後の MST 3-5 年と予後不良の疾患であるが、診断以前から自覚症状や胸部異常影を認める症例も多い<sup>7)</sup>。診断後の予後については種々の検討がなされているが、診断前、特に肺機能障害を認めないような早期症例の検討はほとんどなされてい

ない。

今回の検討では、検診発見例は 13 例と全体の約 70% を占めた。呼吸機能が正常にも関わらず、咳は 9 例に労作時呼吸困難は 4 例に認め、無症状は 7 例と約 3 分の 1 であった。

KL-6 を測定した 15 例中 9 例は上昇を認め、SP-D 測定 15 例中 7 例に上昇を認めた。最近、HRCT 画像上軽度の間質性陰影を認める症例において、KL-6、SP-A、SP-D などのマーカーの上昇が認めるとの報告<sup>8)</sup>もあり、早期症例における分子マーカーとしての意義が示唆される。

#### 画像所見

IPF/UIP の画像所見は、種々の検討がなされているが、早期症例における検討は乏しい。画像診断は、14 例が IPF に confident あるいは possible であり、NSIP pattern と診断されたのは 5 例と約 20% であった。蜂巣肺所見は、11 例に認められたが、その平均の広がり

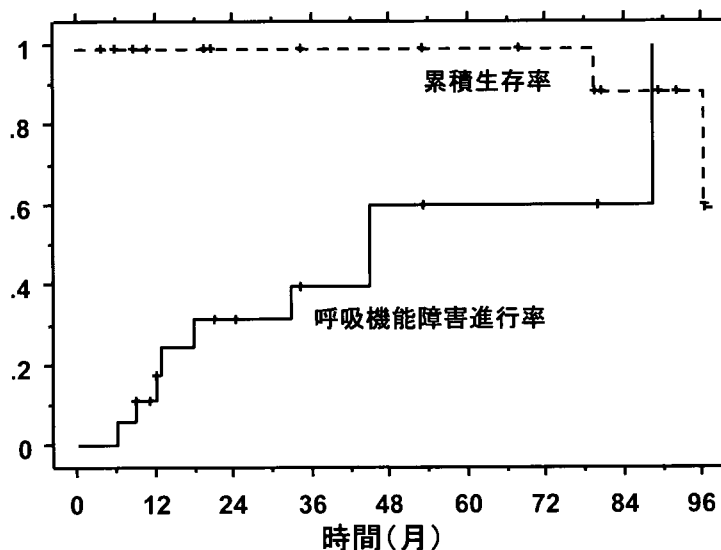


図 1 呼吸機能障害への進行と生存率

表3 呼吸機能障害の進行の寄与因子：単変量解析

	Odd ratio	95% CI	p value
Age, yr	0.96	0.86-1.07	0.474
Sex, F	4.83	0.302-79.28	0.266
Symptom, yes	1.59	0.30-7.89	0.572
DOE, yes	3.09	0.55-17.38	0.202
KL-6, /500	1.60	0.978-2.611	0.061
SP-D	1.00	1.00-1.01	0.234
VC, % predicted	0.98	0.93-1.04	0.474
DLco, % predicted	0.93	0.86-1.01	0.065
BALF%			
%Ma	1.04	0.94-1.14	0.486
%Ne	2.51	1.23-5.13	0.012
%Ly	0.96	0.84-1.09	0.517
%Eo	0.95	0.73-1.23	0.682
OKT4/8	1.14	0.68-1.90	0.613
HRCT findings, %			
ground glass opacities	0.97	0.90-1.05	0.439
airspace consolidation	1.02	0.59-1.74	0.949
liner reticular opacities	1.08	0.96-1.22	0.205
honeycombing, /5%	2.23	1.04-4.81	0.041

は1.6%で、5%以上は1例に認めらのみであった。また、ground glass opacities と liner reticular opacities が主体であった。これらの結果は、従来の UIP の画像所見<sup>6)</sup>と類似していた。

#### 早期症例の natural course

経過中、19例中の9例が%VC 80%未満あるいは%DLco 80%未満の呼吸機能障害に中間期間45.0±13.5 moで進行した。VCとDLcoの年間低下はおのおの280 ml/year, 2.9/yearであった。最近の検討では、IPFの進行には個人差があるが、肺活量は年間平均で約200 ml程度低下すると報告されており<sup>9,10)</sup>、病初期の症例においても通常のIPFと同様に呼吸機能障害が進行性に悪化することが明らかとなった。

呼吸機能障害への進行の寄与因子の検討で、単変量解析では、BALF中%Neu. ( $p=0.011$ , odds ratio 2.51)とHRCT上のhoneycombing (%) ( $p=0.041$ , odds ratio 2.23/5%)が、有意な寄与因子であった。HRCTの検討では、蜂巣肺が予後に関与するとの報告<sup>6)</sup>がなされている。また、最近の外科的肺生検にてUIPの確認されたIPF症例におけるBALの検討では、好中球増加が予後不良である<sup>11)</sup>と報告されている。これらの結果は、今回のわれわれの結果に合致する。

#### 結 語

呼吸機能障害を認めないIPF/UIP症例は存在し、経過とともに呼吸機能障害へ進行することが明らかとなった。呼吸機能障害のないIPF/UIP症例の肺機能障害の進行は、BALF中好中球比率とHRCT上の

honeycombingの広がりによって規定された。

#### 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) American Thoracic Society/European Respiratory Society. 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.
- 3) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722-1727.
- 4) Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310-3315.
- 5) 岡本竜哉, 一安秀範, 一門和哉, 他. 特発性肺線維症 (IPF) の臨床的検討—急性増悪例の解析—. *日呼吸会誌* 2006; 44: 359-367.

- 6) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Muller NL. Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia: Relationship to Survival. *Am J Respir Crit Care Med* published ahead of print on November 1, 2007
- 7) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown K, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 8) Kashiwabara K. Characteristics and Disease Activity of Early Interstitial Lung Disease in Subjects With True Parenchymal Abnormalities in the Posterior Subpleural Aspect of the Lung. *Chest*, 2006; 129: 402-406.
- 9) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebocontrolled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
- 10) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi H, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- 11) Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Joachim H. Ix, Kervitsky A, King Jr. TE. Baseline bronchoalveolar lavage neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, Prepublished online December 10, 2007.



# シクロスポリン吸入の薬物動態

千田 金吾<sup>1\*</sup> 貝田 勇介<sup>1</sup> 柄山 正人<sup>1</sup>  
乾 直輝<sup>1</sup> 中村祐太郎<sup>1</sup> 宮本 康敬<sup>2</sup>  
内藤 隆文<sup>2</sup> 川上 純一<sup>2</sup> 須田 隆文<sup>1</sup>

シクロスポリン (CsA) の効果は用量依存性であるが、腎機能障害に代表される副作用も用量依存性に認められる。近年、肺移植後の免疫抑制治療において CsA 吸入療法の有効性が報告されているが、その血中薬物動態に関する報告はわずかである。健康成人男性 2 名に対して CsA 吸入投与を行い、血中濃度の推移や血液検査、呼吸機能検査の変化を検討した。吸入後 3~5 時間、咳嗽や咽頭部および胸部に違和感が出現したが、軽度の症状だった。血液検査や呼吸機能検査には変化は見られなかった。血中濃度は被検者 1 で上昇が見られたが、同量の内服シミュレーションの半分以下であった。被検者 2 では血中濃度の上昇はほとんど認められなかった。CsA 吸入は安全性が期待される治療であると思われた。今後の課題として、被検者数の蓄積や特発性肺線維症症例への投与が考えられた。

## Pharmacokinetics of inhaled cyclosporine

Kingo Chida<sup>1</sup>, Yusuke Kaida<sup>1</sup>, Masahito Karayama<sup>1</sup>, Naoki Inui<sup>1</sup>, Yutaro Nakamura<sup>1</sup>,  
Yasunori Miyamoto<sup>2</sup>, Takafumi Naito<sup>2</sup>, Junichi Kawakami<sup>2</sup>, and 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

Cyclosporine (CsA) has demonstrated dose-dependent efficacy and adverse reactions as typified by renal toxicity. Recently, several studies have reported about effectiveness of inhaled CsA with post-lung transplant patients, however few reports have published about blood concentration of inhaled CsA. In this study, CsA was given by inhalation to two healthy adult male subjects, and serial blood concentration of CsA, laboratory findings, and respiratory function tests were reviewed. Mild symptoms such as cough and uncomfortable feeling of pharynx or chest were observed about three to five hours after inhalation of CsA. Laboratory findings and respiratory function tests were not affected by inhaled CsA. The maximum blood concentration of CsA was elevated in subject 1, however less than half blood concentration of oral administrated simulation. In subject 2, blood concentration of CsA was barely detectable. There is a possibility that inhaled CsA may be safer treatment. It remains to be studied that increasing number of subjects, CsA concentration of lung tissue or CsA distribution of the lung, and studying of idiopathic pulmonary fibrosis cases.

## はじめに

シクロスポリン (CsA) は腎、肝、肺など臓器移植後の患者や、自己免疫疾患では尋常性乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症など、難治な重症患者および従来の治療に抵抗を示す患者に効果が期待できる薬剤として有用性が認められている。その効果は用量依存性である<sup>1)</sup>が、腎機能障害などの副作用も用量依存性に見られる。また、以前我々は therapeutic drug monitoring (TDM) に基づく CsA の投与法を検討し、経口投与での問題点、すなわち  $C_0$  が指標となりうる症例、ピークが遅れる症例、吸収が亢進している症例や遅延している症例が存在することを報告した<sup>2)</sup>。CsA の経口投与には上記のような問題点があると思われる。

間質性肺炎、とくに特発性肺線維症は、進行性の呼吸機能障害を示す予後不良の疾患である。現在有効な治療法は確立されていないが、一般的に副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が行われている。近年、多発性筋炎や皮膚筋炎に対して CsA の良好な成績が報告されていることもあり<sup>3,4)</sup>、特発性肺線維症に対する効果も期待されている。現在、厚生労働省科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する研究」で、副腎皮質ステロイド剤と CsA 内服併用治療の前向き臨床試験が進行中である。

近年、肺移植患者に対する CsA 吸入療法の有効性が報告されている<sup>5-7)</sup>。副作用として咳嗽などが見られたが 30~45 分以内に改善しており、腎機能障害などの臓器障害の増加は報告されておらず安全性は高いと思われる。しかしながら、実際の血中濃度の推移に関してはこれまでわずかな報告しかされていない。今回我々は、CsA 吸入の薬物動態について検討した。健常成人男性 2 名に吸入投与したところ、1 名は血中濃度の上昇が殆ど見られず、もう 1 名は同量内服シミュレーションの 4 割程度の上昇にとどまった。

## 対象と方法

健常成人男性 2 名を対象に行った。まず 2% リドカ

イン 3 ml を吸入し、その後シクロスポリン注射液 (サンディミュン注射液; ノバルティスファーマ株式会社) 0.4 ml (40 mg 相当) を生理食塩水で 10 ml に希釈したものを 15 分間吸入した。吸入終了後に残液量を測定し、実際の吸入量を計算した。吸入後 1, 2, 4 時間に血中濃度測定のための採血を行った。また、吸入前と吸入翌日に血算、一般性化学検査を、吸入前、吸入 1 時間後と吸入翌日に呼吸機能検査を行った。血中濃度測定は Affinity column mediated immunoassay (ACMIA) 法を用いた。吸入は超音波ネブライザー (ウルトラソニックネブライザー UN-701; 株式会社アズウェル) を用いて行った。尚、本研究は本学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認に基づいて実施した。

## 結 果

2 名の被検者 (被検者 1, 被検者 2) の吸入量は、それぞれ 20.8 mg, 20.0 mg だった。CsA 吸入直後からしばらくの間は症状を認めなかったが、吸入後 30~50 分で咳嗽、咽頭部および胸部の違和感が出現した。同症状は軽度のものであり、3~5 時間で消失した。吸入に伴う他の症状は認めなかった。血液検査では血算、肝腎機能および血糖値に変化を認めず、呼吸機能検査でも吸入前、1 時間後、吸入翌日で変化は見られなかった (図 1)。血中濃度の推移を図 2 に示す。破線で示す内服シミュレーションは 20 mg の単回内服を行った場合の血中濃度の推移であるが、1 時間値がピークで 61.1 ng/mL であった。これに対し、被検者 1 では 2 時間値がピークで 28.4 ng/mL と、内服シミュレーションの半分以下であった。被検者 2 では血中からは殆ど CsA が検出されなかった。

## 考 察

既報では CsA の吸入刺激による副作用が報告されている<sup>5,9)</sup>。報告により頻度は異なるが、咳嗽や呼吸困難が多く見られている。今回の研究では、軽度の咳嗽と違和感のみであった。これまでの報告では CsA 吸入投与量が 100~300 mg と多く、また溶媒としてエタノールやプロピレングリコールが用いられており、本研究との溶媒の相違も原因であると考えられた。本研究で吸入の 30~50 分間に症状が見られたことは、

<sup>1</sup> 浜松医科大学第二内科

<sup>2</sup> 浜松医科大学附属病院薬剤部

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

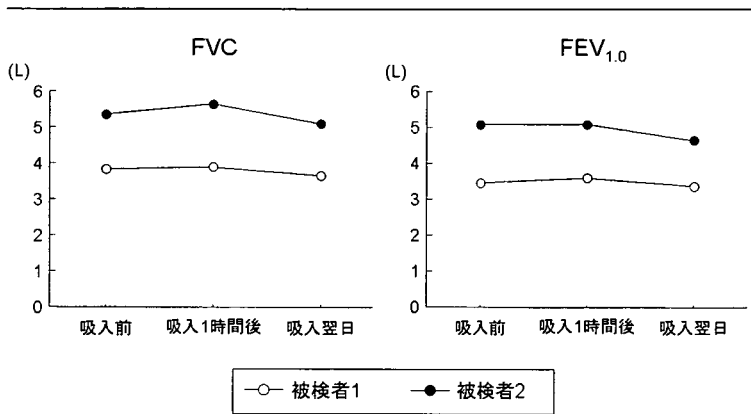


図1 CsA 吸入前, 吸入1時間後, および吸入翌日の呼吸機能検査 (FVC, FEV<sub>1.0</sub>) の推移.

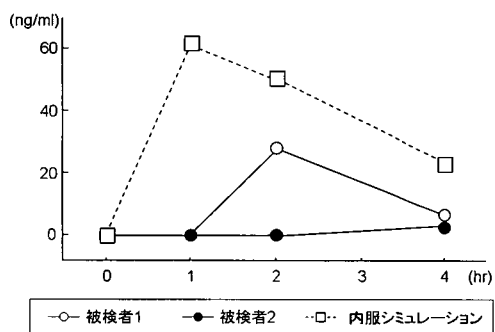


図2 CsA 血中濃度. 破線は 20 mg 単回内服投与時のシミュレーションを示す.

リドカイン吸入による麻酔効果の消失が関与していると思われた。

肺移植後の報告では, CsA 吸入は慢性拒絶反応としての閉塞性細気管支炎を抑制するため呼吸機能検査は改善を示し, 臓器障害や肺炎などの感染症といった副作用にも placebo 群と比較して増加は見られていなかった<sup>5)</sup>. このことから安全性が高いことが示唆されたが, 今回の検討でも呼吸機能検査や血液検査では吸入による影響を認めなかった。

CsA 吸入による血中への薬剤移行には個人差があると思われ, おそらく吸入時の呼吸の深さが関与していると考えられている<sup>9)</sup>. 我々の結果も同様で被検者間に差が見られた. 被検者の追加や, 肺内の薬物濃度や到達率などの有効性の評価, 特発性肺線維症症例など疾患肺への投与が今後の課題であると思われた。

### 参考文献

- 1) Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321: 1725-1738
- 2) 榎本紀之, 須田隆文, 橋本大, 他. 間質性肺炎症例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 2004; 42: 934-940
- 3) Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. Autoimmunity 2005; 38: 383-392.
- 4) Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. J Rheumatol 2000; 27: 2855-2859.
- 5) Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. N Engl J Med 2006; 354: 141-150.
- 6) Corcoran TE, Smaldone GC, Dauber JH, et al. Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin. Eur Respir J 2004; 23: 378-383.
- 7) Keenan RJ, Iacono A, Dauber JH, et al. Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 335-340; dis-

cussion 340-341.

9) Rohatagi S, Calic F, Harding N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of inhaled cyclosporin A (ADI628) after single and

repeated administration in healthy male and female subjects and asthmatic patients. J Clin Pharmacol 2000; 40: 1211-1226.