

厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに
Nアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究

平成 19 年度研究報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者 工藤 翔二

厚生労働科学研究
特発性肺線維症の予後改善を目指した
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに
N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究厚生労働科学研究
平成 19 年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告—平成 19 年度研究—	1
	主任研究者 工藤 翔二

研究報告

(班員, 班協力者名)

各 個 研 究

臨床治療研究 1

好中球エラスターゼ阻害剤による間質性肺炎急性増悪早期に対する治療効果	11
	太田 洋充 他
特発性肺線維症に対する NAC 吸入療法施行患者における副作用中止例および急性増悪例の臨床的検討	19
	坂東 政司 他
特発性肺線維症に対する N- アセチルシステイン吸入療法の有用性と効果発現メカニズムに関する検討	24
	山崎 陽子 他
間質性肺炎に対する Cyclosporin A 長期使用例の検討	32
	白鳥 正典 他
吸収遅延を伴う間質性肺炎患者におけるシクロスポリン A 食前投与の有用性	37
	安田 武洋 他
線維化性特発性間質性肺炎患者の臨床経過に及ぼす治療効果 (第 2 報)	42
	井上 義一 他

共同研究事業報告

早期特発性肺線維症に対する N- アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究 —経過報告—	49
	本間 栄
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—	52
	吉澤 靖之

臨床治療研究 2

肺保護的人工呼吸管理下における人工呼吸器関連肺傷害と

HRCT 上の線維増殖性病変との関連 : ARDS 67 症例前向き検討結果から	57
	一門 和哉 他

特発性肺線維症・急性増悪における非侵襲的陽圧人工呼吸療法の意義	63
	谷口 博之 他

非侵襲的換気療法による間質性肺炎急性増悪の院内死亡率改善効果	68
	富井 啓介 他

IPF の急性増悪に対する PMX を用いた血液浄化療法の有用性 :

当院における使用経験と PMX 導入以前症例との比較検討	72
	石本 裕士 他

当センターにおける間質性肺炎に対する

PMX-DHP (ポリミキシン B 固定カラムを用いた血液浄化) 療法の検討	77
	十河 容子 他

基礎的治療研究

ラットのブレオマイシン誘導肺障害モデルにおける PMX 療法の白血球吸着に関する検討	83
	阿部 信二 他

マウス Lipopolysaccharide (LPS) 誘起性急性肺損傷モデルにおける Montelukast

および Pioglitazone による抑制効果の検討	86
	田島 俊児 他

抗線維化作用を有する薬剤探索の試み

—ブレオマイシン肺線維症に対するトラニラスト (リザベン®) 及びアンプロキシソール (ムコソルバン®) の効果の検証—	92
	服部 登 他

臨床診断研究

特発性間質性肺炎における咳の臨床的検討	99
	大林 王司 他

気腫化を伴う間質性肺炎の臨床的・画像的特徴	102
	中畑亜希子 他

特発性肺線維症増悪時における血漿 BNP 値の臨床的検討	107
	諸川 納早 他

KL-6 迅速検査法の有用性についての検討	110
	森本 耕三 他

病理学的に DIP パターンを呈した間質性肺炎 5 例の検討	115
	河村 哲治 他

X 線マイクロアナライザー (EPMA) での肺組織元素分析が有用であった間質性肺炎の 3 例	120
	富岡 洋海 他

臨床病態研究	
間質性肺炎における syndecan-4 の役割	125
	谷野 功典 他
慢性鳥関連過敏性肺炎の急性増悪症例における soluble RAGE の検討	129
	宮崎 泰成 他
特発性肺線維症および膠原病における抗増殖因子受容体抗体の検討	135
	西岡 安彦 他
間質性肺炎患者における呼気中一酸化窒素 (NO) 測定の臨床的意義	139
	加藤 真人 他
びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中液性因子の網羅的検討	144
	小島 康弘 他
抗がん剤による薬剤性肺障害の臨床検討	149
	武政 聡浩 他
研究成果の刊行に関する一覧表	155

厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに
N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究班

住 所 録

住 所 録 [平成19年度]

役 職	氏 名	所属施設名	郵便番号
主任 研究者	工 藤 翔 二	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	113-8603
分担 研究者	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野	980-8575
〃	棟 方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器科内科学講座	960-1295
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学呼吸器内科	329-0498
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	113-8602
〃	本 間 栄	東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科	143-8540
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 統合呼吸器病学	113-8519
〃	滝 澤 始	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科	113-8655
〃	金 澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科	350-0495
〃	鈴 木 榮 一	新潟大学医歯学総合病院 総合診療部	951-8520
〃	井 上 義 一	国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター内科 (臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部)	591-8555
〃	河 野 修 興	広島大学大学院 分子内科	734-8551
〃	曾 根 三 郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 分子制御内科学分野	770-8503
〃	河 野 茂	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座	852-8501
〃	菅 守 隆	社会福祉法人恩賜財団済生会 熊本病院呼吸器科	861-4193
研究 協力 者	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 大学院薬学研究科 臨床統計部門	108-8641
〃	高 橋 弘 毅	札幌医科大学第3内科	060-8543
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	321-0293
〃	吉 村 邦 彦	虎の門病院呼吸器センター内科	105-8470
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第2内科	431-3192
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	489-8642
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科	632-8552
〃	大 田 健	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学	173-8606
〃	折 津 愈	日本赤十字社医療センター 第一呼吸器内科	150-8935
〃	富 井 啓 介	神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科	650-0046
〃	望 月 吉 郎	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター 呼吸器内科	670-8520
〃	濱 田 泰 伸	愛媛大学医学部附属病院 第二内科	791-0295
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科	236-0051
〃	富 岡 洋 海	神戸市立西市民病院呼吸器内科	653-0013
事 務 局	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	113-8603

所 属 住 所	電話番号	FAX 番号	e-mail
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-3823-0822	kuntonjp@nms.ac.jp
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8534	022-717-8549	toshinkw@idac.tohoku.ac.jp
福島県福島市光が丘 1	024-548-2111	024-548-9366	munakata@fmu.ac.jp
栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586	sugiyuki@jichi.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5802-8134	a-azuma@nms.ac.jp
東京都大田区大森西 5-21-16	03-3762-4151	03-3762-1195	sa-homma@toranomom.gr.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0617	yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5800-8826	03-5800-8826	takizawa@med.teikyo-u.ac.jp
埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷 38	049-276-1319	049-276-1278	mkanazaw@saitama-med.ac.jp
新潟県新潟市旭町通 1 番町 754 番地	025-227-0849	025-227-0775	eiichi@med.niigata-u.ac.jp
大阪府堺市長曾根町 1180	072-252-3021	072-251-1372	giichi@kch.hosp.go.jp
広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5196	082-255-7360	nokohno@hiroshima-u.ac.jp
徳島県徳島市蔵本町 3-18-15	088-633-7127	088-633-2134	ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp
長崎市坂本 1-7-1	095-849-7271	095-849-7285	s-kohno@net.nagasaki-u.ac.jp
熊本市近見 5-3-1	096-351-8000	096-326-3045	suga-taka-0825@rose.odn.ne.jp
東京都港区白金 5-9-1	03-5791-6322		takeuchim@pharm.kitasato-u.ac.jp
北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111	011-613-1543	htaka@sapmed.ac.jp
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-5080	ishiiysk@dokkyomed.ac.jp
東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068	kuniyosh@toranomom.gr.jp
静岡県浜松市半田山 1 丁目 20-1	053-435-2263	053-435-2354	chidak11@hama-med.ac.jp
愛知県瀬戸市西追分町 160	0561-82-5101	0561-82-9139	lung@tosei.or.jp
奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-62-5576	ytaguchi@tenriyoroze-hp.or.jp
東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211		kenohta@med.teikyo-u.ac.jp
東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311	03-3409-1604	m_oritsu.jrnc@nifty.com
兵庫県神戸市中央区港島中町 4-6	078-302-4321	078-302-7537	ktomii@kcgh.gr.jp
兵庫県姫路市本町 68 番地	0792-25-3211	0792-23-8310	mochi@hjmj-net.hosp.go.jp
愛媛県温泉郡重信町大字志津川	089-964-5111		hhamada@m.chime-u.ac.jp
横浜市金沢区富岡東 6-16-1	045-701-9581	045-786-4770	ogura@kanagawa-junko.jp
神戸市長田区一番町 2 丁目 4 番地	078-576-5251		htomy@kobe-nishishimin-hospi.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5685-3075	a-azuma@nms.ac.jp

總括研究報告

— 平成 19 年度研究 —

総括研究報告

主任研究者 工藤 翔二
日本医科大学

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総括研究報告書

研究課題:

特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリンならびにNアセチルシステイン吸入療法による医師主導臨床試験

課題番号

18270501

主任研究者

所属施設 日本医科大学

氏名 工藤翔二

分担研究者:氏名(所属施設):

貫和 敏博

(東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野)

棟方 充

(福島県立医科大学医学部呼吸器科内科学講座)

杉山幸比古

(自治医科大学呼吸器内科)

吾妻安良太

(日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門)

本間 栄

(東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科)

吉澤 靖之

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学)

滝沢 始

(帝京大学医学部附属溝口病院第四内科)

金澤 實

(埼玉医科大学呼吸器内科)

鈴木 榮一

(新潟大学医歯学総合病院総合診療部)

井上 義一

(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科)

河野 修興

(広島大学大学院分子内科)

曾根 三郎

(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学分野)

河野 茂

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座)

菅 守隆

(社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院呼吸器科)

竹内 正弘

(北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門)

1. 研究目的

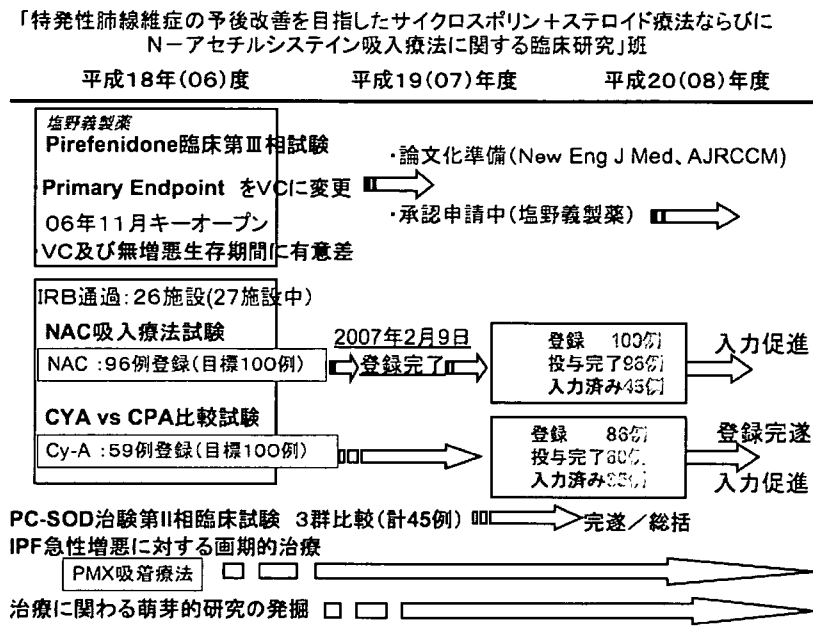
稀少呼吸器難病 IPF の生命予後を改善する画期的治療法の開発が望まれる。本研究では、有効性が期待される4薬剤(Nアセチルシステイン(NAC)、サイクロスポリンA(CyA)とサイクロフォスファミド(CPA)との比較試験、ピルフェニドン)のIPFに対する有効性・安全性を多施設共同研究で評価することを目的とする。ピルフェニドン試験は昨年までに完遂し、許認可申請中。

2. 研究方法

1. 昨年までの経緯及び趣旨

①特発性間質性肺炎, ②画期的治療法開発, ③臨床研究の3点を満たす全国規模の臨床試験を企画・実行する。臨床研究の実施にあたっては、CRO(フルクムファーマ株式会社)に委託し、web登録システム、情報管理システム、解析システムを構築した。初年度に実施した全国アンケート調査結果に基づいて、「臨床試験実施要項」を作成し、続いて各施設でのIRB審査を受け、IPFに対する「NAC吸入療法」ならびに「CYA療法」臨床試験を開始した。特発性肺線維症の患者エントリー基準は、NAC吸入試験は重症度I, IIを、サイクロスポリンAとサイクロフォスファミド比較試験(CyA vs CPA)は重症度IIIを対象として推進している。

Pirfenidone 治療研究は12ヶ月の治療期間を完遂し、%VCの変化率、無増悪生存期間に有意差を認めた。現在、許認可申請中である。また新たにIPF



急性増悪に対するPMX好中球吸着療法を開始した。

経過：2年度目はPirfenidone臨床治験(273症例)を完遂した。CyAとCPA比較試験は86症例登録が完了し、NAC吸入療法の無治療群との比較試験は100例登録が完了し、試験期間もほぼ終了した。

II. 医師主導臨床研究に関わるインフラ整備

ヘルシンキ宣言に基づいた治療試験要項を作成し、全国27専門施設中26施設でIRB審査を通過した。個人情報保護の立場に基づき、web登録システムにより確立した情報管理体制を駆使して臨床試験参加の患者登録を推進した。効果安全性評価委員会を外部に設置し、平行して有害事象の評価、参加施設に通達するシステムを構築した。適応外使用医薬品に関する賠償責任をカバーする保険は、医師個人の加入する医師賠償責任保険をもってこれに充当することとした。

3. 研究結果及び考察

臨床試験計画に示したN-acetylcystein(NAC)吸入療法、pirfenidone療法、cyclosporin A(CyA)療法をそれぞれ軽症例、中等症例、進行例を対象に施行するため、特定疾患びまん性肺疾患調査研究班のメンバーを中心に全国27施設を参加施設とし、

患者登録を推進した。

一方、臨床試験医薬品はNAC、CyAを本研究班研究費で購入し、付随する医薬品の保管ならびに各施設への配置について、流通経路を確保し、必要時に安定した医薬品供給を実現した。さらに構築したweb患者登録システムを駆使し、NAC吸入療法試験100症例、CyA vs CPA比較試験87症例が登録され、治療研究が継続された。

以上の成果は今後他の臨床試験にも流用が可能であり、わが国における呼吸器疾患の多施設共同研究の基盤構築がなされた。

わが国で有効性が認められたpirfenidone第Ⅱ相臨床試験結果(Am J Respir Crit Care Med: 171, 1040, 2005)に基づき、結果の再現性ならびに適正用量を検証する目的で行った第Ⅲ相臨床試験が平成18年11月に終了した。主要評価項目とした%VCの下降が実薬群で有意に軽度であったこと、「進行しない生存期間」が実薬群で有意に改善した。これらの解析結果に基づいて、許認可申請中である。

また、昨年より導入されたポリミキシン吸着療法(PMX-DHC)によりIPF急性増悪の救命率を高める可能性が示唆され、症例が集積されてきた。大規模臨床試験を展開する必要がある。

4. 評価

1) 達成度について

pirfenidone 第 III 相臨床試験が 273 症例を登録し、1 年間の試験期間を完遂した。また医師主導の臨床試験実施について、web 登録システムを構築し、医薬品購入、保管、配送、回収などのインフラを整備した。より迅速な試験展開が必要であるが、NAC 吸入試験は予定症例数の登録を終了し、CYA 療法は約 9 割の登録を終了した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

稀少疾患である特発性肺線維症の治療法開発は製薬企業の手が及ばない分野において、公的資金を用いて検討することは意義深い。本研究は国際的評価を受け、特に pirfenidone では米国呼吸器学会において脚光を浴びている。第 III 相試験を終了し、第 II 相の再現性を得た。第 III 相では %VC を主要評価項目とし、「VC 悪化の阻止効果」が pirfenidone 群で認められた。

3) 今後の展望について

現在進行中の NAC 吸入試験の解析と、CYA 試験の完遂を目指す。pirfenidone は IPF 治療薬として許認可を取得する。また PMX 吸着療法の作用機序解明ならびに、救命症例の詳細検討が必要であり、さらに大規模試験を展開して、妥当性を評価する。また新規医薬品の前臨床検討を展開する。

4) 研究内容の効率性について

現時点では医薬品の購入費用、臨床試験推進にかかわる人的パワーの不足の解消や、医薬品の品質管理と配達などを私設でまかなうことは

難しく、依然として非効率的である。患者登録システムの確立、画像判定システムの構築は今後の臨床試験にも活用が可能である。多施設共同推進事業の一環として今回未解決の課題（期限切れ薬剤の回収・廃棄に必要な費用の確保など）についても効率化を図る必要がある。

5. 結論

- ・ IPF 中等症例を対象とする Pirfenidone 第 III 相試験を終了し、プラセボ群との間に有意さが認められた。許認可申請中である。
- ・ CYA 療法及び NAC 吸入療法を、それぞれ重症例、軽症例を対象に前向き臨床試験を実行した。NAC 療法は 100 症例登録。CYA 療法は 87 症例登録し、治療継続中である。
- ・ CYA 療法及び NAC 吸入療法の web 登録システムを作成し、実用化した。
- ・ IPF 急性増悪症例において、PMX-DHC 療法の有効症例を集積した。

6. 知的所有権の取得・出願状況（予定を含む）

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
PMX-DHC 好中球吸着療法の適応症拡大を目指す。

各個研究

臨床治療研究 1

好中球エラスターゼ阻害剤による 間質性肺炎急性増悪早期に対する治療効果

太田 洋充 海老名雅仁 佐藤栄三郎 廣田 直
久田 修 貫和 敏博*

好中球エラスターゼ阻害剤 (Sivelestat sodium hydrate : SSH) は、急性肺障害 ALI/ARDS で有効性が証明されている。間質性肺炎の急性増悪は、急性肺障害と病理学的に類似しており、これまで P/F 比 200 以下の重症例に対する臨床試験が行われたが、十分な結果は得られていない。我々はより早期段階の急性増悪に対し SSH を投与し、治療効果が改善するか検討した。(対象と方法) : 東北大学内倫理委員会の認定をうけたプロトコールに従い、感冒様症状後に呼吸困難感の亢進を認める間質性肺炎患者で CT や検査所見より早期急性増悪を疑った症例、および感染の合併から間質性肺炎の急性増悪への進展が懸念される症例に対し、患者自身の同意を得たうえで、14 日間の SSH 持続投与を行いその治療効果を多角的に検討した。(結果) : 2004 年 10 月 ~ 2007 年 10 月までの 28 症例のうち SSH のみを追加投与した 17 例中 6 例 (35%) で、感染の合併が疑われ SSH と抗生剤・抗ウイルス剤を併用した 11 例中 6 例 (54.5%) で AaDO₂ の 10Torr 以上の改善をみた。しかし全体で 8 例は悪化し、明らかな急性増悪に進行した重症例 6 例に対してはステロイドパルス療法を開始せざるを得なかった。効果群・非効果群を詳細に比較・検討し、急性増悪の早期診断と早期治療の重要性を示した。

A neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat sodium hydrate, is effective against early phase of acute exacerbation of interstitial pneumonia.

Hiromitsu Ohta, Masahito Ebina, Eizaburo Sato, Nao Hirota
Syuu Hisata, Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University school of Medicine, Sendai 980-8574, Japan

The prognostic significance of a neutrophil elastase inhibitor, sivelestat sodium hydrate (SSH), is established in patients of acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS). Because acute exacerbation of interstitial pneumonias is similar to ALI/ARDS both clinically and pathologically, clinical trials to evaluate prognostic values of SSH in patients of severe acute exacerbation of interstitial pneumonia had been done, but the results were not satisfied. We supposed the earlier treatment by SSH could improve the prognosis of these patients and conducted prospective trials to reveal whether early treatment by SSH improved prognosis of patients with acute exacerbation of interstitial pneumonia. We studied 28 patients suspected to be in an early stage of acute exacerbation of interstitial pneumonia in Tohoku University Hospital from October, 2004 to October, 2007. SSH was administered to the patients for 2 weeks. Results were analyzed by clinical data, KL-6, SP-D, SAA, and neutrophil elastase. As a result, 17 patients were treated with only SSH, and 6 cases (35%) of them were improved more than 10 Torr in AaDO₂. 11 patients were treated with antibiotics and SSH, and 6 cases (54.5%) of them were improved. There was no significant difference between two groups. On the other hand, 8 patients were exacerbated and 6 patients were shifted to high-dose systematic corticosteroid therapy. These results suggested that early treatment by SSH is effective against acute exacerbation of interstitial pneumonia.

背景

間質性肺炎患者，特に特発性肺線維症の患者では，感冒や急性気管支炎を契機として，急性増悪と呼ばれる呼吸器病態の急激な悪化を来し，しばしば致命的となる^{1,3)}。急性増悪半年以内の死亡率は，80%を超える難治性の疾患であり，有効な治療法は確立されていない。

Sivelestat sodium hydrate (SSH：商品名 エラスポール) は日本で開発された好中球エラスターゼの選択的阻害剤であり，急性肺障害 ALI/ARDS において肺の炎症を抑制し臨床経過を改善したことが報告された。さらに日本での多施設二重盲検指で有効性が示された^{4,5)}。間質性肺炎の急性増悪は，急性肺障害と病理学的には類似しており，実際，SSH が有効であったとする症例も報告されている^{6,7)}。これまで間質性肺炎の急性増悪時に SSH の投与する小規模な臨床試験が行われてきたが ALI/ARDS に比較して予後不良とする報告が多い⁸⁻¹⁰⁾。その原因の一つとして，これまでの検討では間質性肺炎の急性増悪が進行してから SSH の投与が開始されているため好中球エラスターゼ阻害剤の薬理効果が不十分である可能性が挙げられる。

今回，我々は間質性肺炎の急性増悪に対しより早期に SSH の使用を開始することにより有用性が期待できると考え，多角的に検討した。

研究方法

間質性肺炎の臨床経過中，感冒様症状後に呼吸困難感の亢進を認める間質性肺炎患者に対して積極的に胸部 HRCT，動脈血ガス，SP-D，KL-6，CRP，LDH などの血清マーカーを測定することで早期急性増悪を疑った症例，および感染の合併から間質性肺炎の急性増悪への進展が懸念される症例を対象とした。胸部 CT で広範な GGO の出現を認める，平常状態よりも PaO₂ の 10Torr 以上の低下を認め強い労作時の呼吸苦の出現を認めるなど明らかな急性増悪症例は除外した。

対象とした患者に対し，東北大学内倫理委員会

東北大学大学院医学系研究科 内科学講座 呼吸器病態学分野

* 分担研究者

の認定をうけたプロトコルに従い，患者の同意のうえ，入院時より SSH4.8mg/kg/day 14 日間投与した。感染合併を疑う症例に対しては抗生剤の併用を行った。ステロイド，免疫抑制剤の増量・追加は行わなかった。ただし，経過中に明らかな急性増悪に進展した症例に対しては，試験を中止し，ステロイドパルス療法を行った。2004 年 11 月～2007 年 10 月までの期間で条件を満たした 28 症例に対して，抗生剤使用群と併用群との比較，急性増悪群と非増悪群との比較などの検討を行った。

SSH 単独群と抗生剤併用群，初回治療・無治療群と前治療有りの群の比較は Fisher E test で行った。有効群と悪化+不変群（無効群）の間の，治療前後の SP-D の変化，治療前後の KL-6 の変化，治療前 KL-6，治療前 SP-D，治療前 SAA との比較は Student t test で検定を行った。危険率 5% 未満を統計学的に有意差ありと判断した。

結果

対象になったのは延べ 28 例（男性 17 例，女性 11 例）で IPF 症例が 19 例，non-IPF 症例が 9 例であった。抗生剤使用例が 11 例，SSH 単独使用例が 17 例であった。治療効果は，AaDO₂10Torr 以上の改善を認めたものを有効，10Torr 以上の悪化を認めたものを悪化，それ以外を不変と定義し，有効例は 12 例（43%），悪化例は 8 例（29%）であった（表 1）。SSH 単独群 17 例では改善例が 6 例（35%）で，悪化例は 5 例（29%）のうち 4 例で急性増悪を来し 1 例で死亡した（表 2）。それに対し，抗生剤併用群では 11 例中 6 例（54.5%），悪化は 3 例（27.2%），うち 2 例で急性増悪を認め 1 例で死亡した（表 3）。治療前後で好中球エラスターゼ活性（NEA）を比較した。15 例中 7 例で NEA の低下を確認した（表 4）。また，SSH 単独群と抗生剤併用群では悪化の割合に統計学的な有意差を認めなかった（p 1.0）（図 1）。さらに，悪化例と有効+不変例の間での検討では，SP-D 治療前と治療開始 2 週間後の改善の程度に差を認めなかった（図 2）。KL-6 についても治療前と治療開始 2 週間で KL-6 の改善の程度に差を認めなかった（図 3）。また，治療前 KL-6，SP-D，SAA とも両群に差を認めなかった。ただし，治療前の SAA に関しては明らかな肺炎 2 例を除くと有効+

表1 28症例のまとめ

治療前に比較し治療後に10Torr以上のAaDO₂の低下を認めた患者を「改善」、10Torr以上の上昇を認めた患者を「悪化」、それ以外を「不変」とした。さらに、「悪化」した患者のうち、急性増悪を認めた患者は「急性増悪」、死亡した患者は「死亡」とした。

患者背景			
性別	男性 17	女性 11	
診断	IPF 19	non-IPF 9	
抗生剤使用	使用 11	不使用 17	
AaDO ₂ 改善	有効 12	不変 8	悪化 8

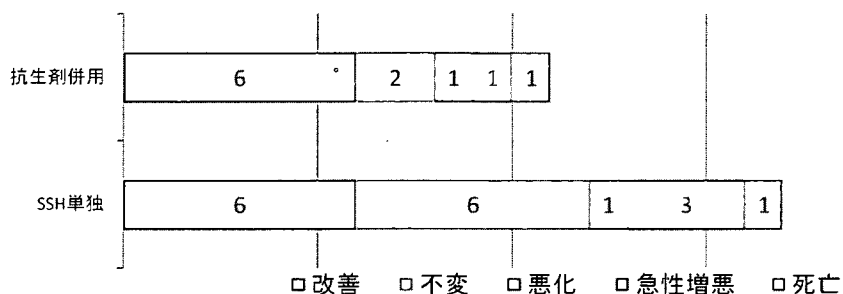


表2 SSH単独治療群 全17例

17例中6例で「改善」、5例で「悪化」、残り6例は「不変」。急性増悪は4例で認め、うち1例は死亡した。

性別	年齢	診断	治療前KL-6	治療前SP-D	治療前PaO ₂	治療後PaO ₂	P/F Ratio	ΔAaDO ₂	急性増悪
M	64	IPF/UIP	2960	453	79(2L)	77.4(0.5)	272	-53.2	(-)
M	71	IPF/UIP	2883	454.3	63(2L)	103.6(2L)	217	-39.6	(-)
M	45	CVD-IP	3079	228.4	53.9	87.6	257	-30.9	(-)
M	74	IPF	2447	260.8	93.6(3L)	117(3L)	284	-23.9	(-)
F	64	CVD-IP	1375	316.8	57	76.7	271	-16.2	(-)
F	67	IPF/UIP	430	571	86.2	94.9	410	-12.4	(-)
M	79	CVD-IP	2510	86.8	75.4	79.3	359	-3.9	(-)
M	62	IPF	889	255.6	71.7	76	341	-3.4	(-)
M	54	IPF	2003	293.7	72.3	78.4	344	-1.7	(-)
M	55	CVD-IP	2740	158.5	63(2L)	65.5(2L)	217	2	(-)
M	82	IPF/UIP	1219	187.6	67	63.4	319	5.7	(-)
F	88	IPF	2173	303	77.4	67.7	369	7.6	(-)
F	74	CVD-IP	2274	176	78.7	56.4	375	15.9	(+)
F	64	IPF/UIP	996	196	113(2L)	72.3(2L)	390	23.8	(-)
M	37	fNSIP	3134	357	54		257		(+)
F	70	IPF	5110	1310	63.4		302		(+)
M	69	CHP	1528	447.9	55	57.1(100%)	262		(+)死亡

特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究

表3 抗生剤及びSSH併用群 全11例

11例中6例で「改善」, 3例で「悪化」, 残り2例は「不変」, 急性増悪は2例で認め, 1例で死亡した.

*抗ウイルス剤タミフルも含む.

性別	年齢	診断	抗生剤の併用	治療前 KL-6	治療前SP-D	治療前PaO2	治療後PaO2	P/F Ratio	ΔAaDO2	急性増悪
F	67	IPF/UIP	CFPM+CAM	1346	661	86(2L)	112(2L)	297	-29	(-)
F	73	CVD-IP	IPM/CS	1872	40.9	53.2	74.6	253	-21.9	(-)
F	67	IPF/UIP	MEPM	1166	320.4	93.3(2L)	102(2L)	322	-12.8	(-)
M	80	IPF/UIP	PIPC	445	229.9	67	74.9	319	-12.6	(-)
M	70	IPF/UIP	MEPM	3620	465.4	63.5	70.7	302	-12.6	(-)
F	70	IPF	タミフル	922	91.3	69	79.7	329	-10.7	(-)
M	77	IPF+CPE	CPFX (内服)	1236	253.3	76	76.2	362	-0.2	(-)
M	59	IPF/UIP	LVFX	2156	426	65.7	57.3	313	1	(-)
M	55	CVD-IP	CPFX	2414	174.7	85(2L)	68(2L)	293	14.5	(+)
M	71	IPF/UIP	LVFX	476	164.6	76.2	59.9	363	19	(-)
M	61	IPF/UIP	CTRX	6120	353.2	66.7(5L)		163		(+)死亡

表4 SSH使用前後の好中球エラスターゼ活性 (NEA)

15例でNEAを測定. 治療前後で測定した9例中5例で低下を認めた. 急性増悪した2例(*)は比較的NEAが高いが, NEAが高い症例でも治療に伴う低下を認めた症例もある.

性別	年齢	診断	NEA(治療前)	NEA(治療中)	NEA(治療後)
M	37	fNSIP	456		9.66
M	82	IPF/UIP	153		
F	67	IPF/UIP	128	0	
M	55	CVD-IP	21.6		0
M*	61	IPF/UIP	12.8		
M	74	IPF	6.86	7.36	3.03
F	67	IPF/UIP	4.69	1.28	0
F	73	CVD-IP	2.12	0.547	0.629
M	77	IPF+CPE	2.11		
M	62	IPF	0.917	0	
M	45	CVD-IP	0.158	0	2.2
F	88	IPF	0	15.2	0
F	70	IPF	0	0	0
M*	55	CVD-IP	0	20.4	
M	71	IPF/UIP	0	0.367	1.62

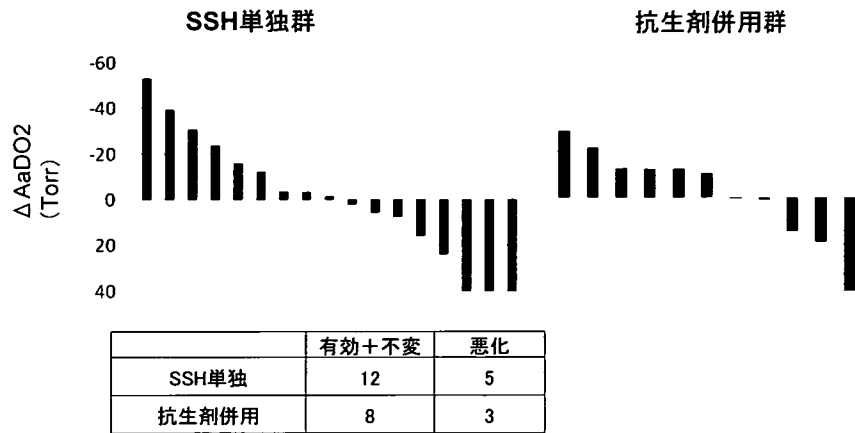


図1 SSH単独群と抗生剤併用群の比較
SSH単独使用群と抗生剤併用群で悪化する割合に統計的有意差はない。(p 1.0)

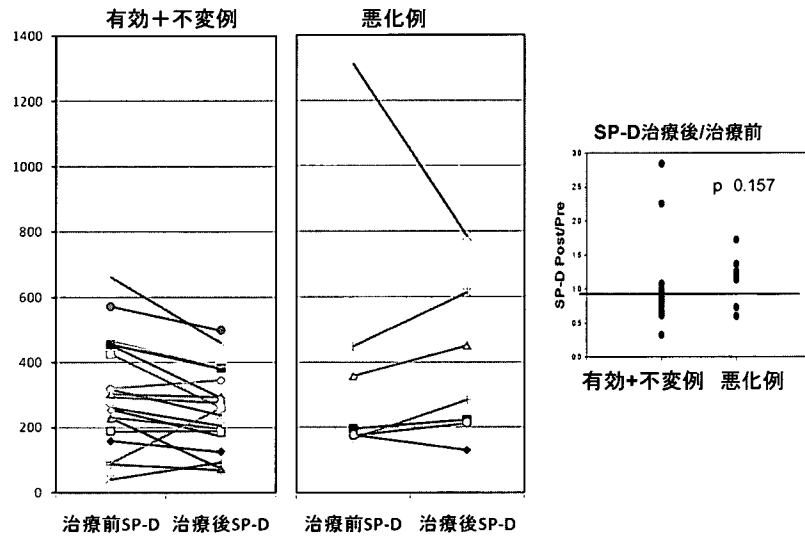


図2 SSH使用前後のSP-Dの変化
SSH使用前後でのSP-Dの変化。有効+不変例で低下傾向を認めるが、悪化例と比較し統計的な有意差はない。

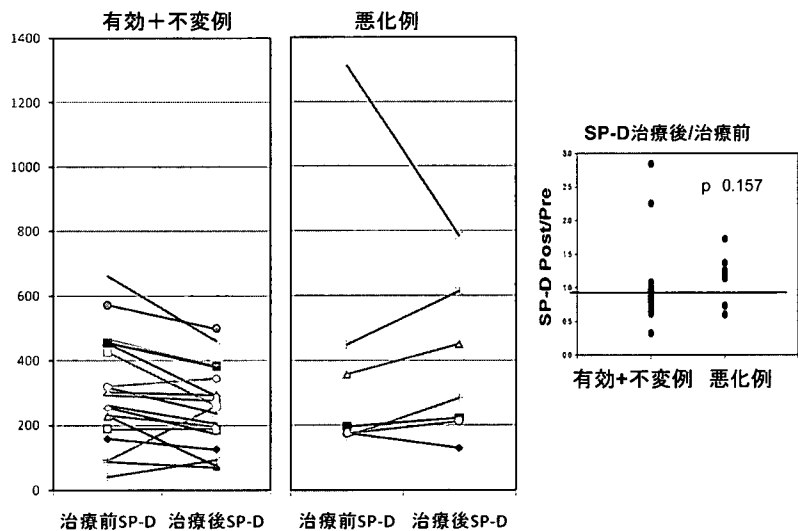


図3 SSH使用前後のKL-6の変化
SSH使用前後のKL-6の変化。有効+不変例、悪化例とも治療前後で低下傾向は明らかでない。

不変例は無効例より有意に低い傾向を認めた (図4)。最後に、前治療の有無について検討した。初回治療・無治療での群では12例中2例(16.7%)で、前治療有りの群では16例中6例(37.5%)で悪化を認めしたが、両群で有意差は認めなかった ($p=0.401$)

(図5)。ただし、急性増悪に関しては、初回治療・無治療群では12例中1例(0.8%)、前治療有りの群では16例中5例(31%)で前治療有りの群の方が、統計学的有意差はないものの ($p=0.196$)、リスクが高い傾向を認めた。

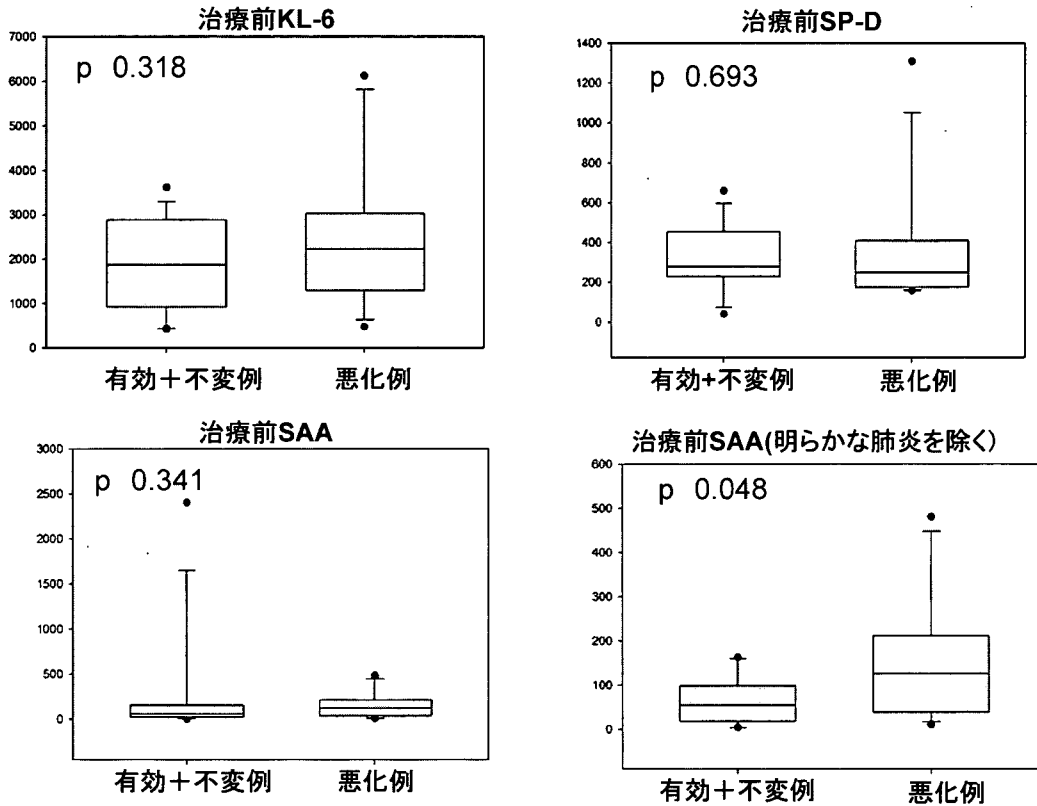


図4 有効+不変例と悪化例の比較
治療前のKL-6, SP-D, SAAの比較。いずれも統計学的な有意差はない。ただし、明らかな肺炎の合併が指摘された症例を除けば、有効+不変例で治療前のSAAが悪化例よりも有意に低い。

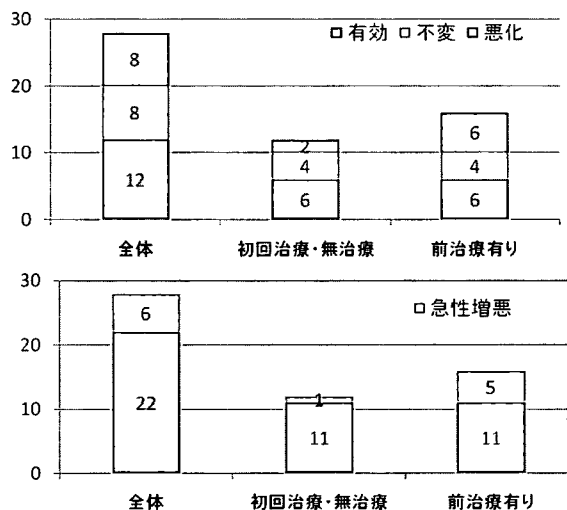


図5 治療歴による比較
初回治療または無治療で経過観察のみしていた群とステロイド等で治療していた群の比較。前治療歴有りの群が、悪化例、特に急性増悪が多いが統計的な有意差には至っていない。

考 察

今回、我々の検討により、SSH 単独使用群と抗生剤併用群との治療効果には明らかな差を認めなかった。次に、SSH 有効例と無効例を比較し、予め治療効果が予測できないか検討した。治療前の KL-6, SP-D については統計学的有意差を認めなかったが、明らかな肺炎例を除くと無効例では治療前 SAA が有意に高い結果となった。また、急性増悪については、以前から治療を行っていた群で多い傾向を認めた。

間質性肺炎は原因不明の瀰漫性進行性疾患であり、特に特発性間質性肺炎 (IPF) は、通常、予後は 2-5 年程度と極めて予後不良の疾患である。本疾患では、経過中に感冒様症状を契機に急速に呼吸不全が進行する急性増悪という概念が存在する。IPF の急性増悪では、死亡率は 80% を超え、改善例でもその後平均 6 ヶ月で死亡するとされる。もともと IPF 症例では血漿中好中球エラスターゼが健常人に比較し高いとされ、特に急性増悪時に増加すると報告されている^{11,12)}。また、急性増悪時の病理像は ALI/ARDS と同じ瀰漫性肺障害 (Diffuse Alveolar Damage : DAD) である。これらの点から間質性肺炎の急性増悪と ALI/ARDS とは類似しており、SSH は間質性肺炎の急性増悪についても効果が期待されたが、これまでの小規模な臨床試験の結果では明らかな有効性は証明されなかった¹³⁻¹⁵⁾。その理由の一つとして、これまでは、P/F 比が 200 以下の極めて進行例で SSH が使用されており、そのような状態では既に好中球エラスターゼ以外にも様々な因子が活性化されており、好中球エラスターゼのみ阻害しても病態進行を抑制することは出来ないことが考えられる。この点を改善するため、今回は急性増悪のより早期に SSH の投与を開始した。今回の検討では、SSH 単独群と抗生剤併用群との比較では効果に差は認めなかった。少なくとも明らかな感染症の合併が無い場合、SSH 単独による治療も急性増悪早期の治療として許容されると考えられる。SSH による治療による有効+不変例と悪化例の差についても検討したが、治療前後の KL-6 と SP-D の値の変化(治療前/治療後)については、明らかな有意差は認められなかった。治療後として SSH の 2 週間の投与が終了した時点

で評価しており、もともと KL-6, SP-D はやや遅れて変化するため、評価が早すぎた可能性もある。しかし、少なくとも治療前の KL-6, SP-D の値自体は有効例、無効例で統計学的な有意差はなく、唯一、明らかな肺炎例を除く治療前の SAA のみ有意差に無効例で高かった。間質性肺炎の急性増悪については炎症の存在が重要であり、重度の炎症の存在は SSH 単独では治療が困難であることを意味すると考えた。また、小規模での検討であるため、統計学的有意差はないものの、前治療群は無治療で経過観察していた、あるいは、初回治療の群よりも急性増悪のリスクが高かった。前治療群は症状の安定しない症例が多く含まれた為と推測される。

間質性肺炎の急性増悪を早期に同定することは困難であり、逆に単なる気管支炎であったとしても続発的に間質性肺炎の急性増悪の誘因になりうる。そのため、今回の検討では、気管支炎などの感染症かもしれないが急性増悪早期の可能性も否定できない症例も含んで解析した。有効例の中には、SSH 単独投与を契機に労作時呼吸苦、胸部 CT 上の陰影の改善を認め、また、好中球エラスターゼ等の炎症性サイトカインの低下も確認でき、SSH が効果的であったことが確実な症例もあるものの、自然軽快例も含まれていることも否定できない。SSH がどれだけ間質性肺炎の急性増悪を抑制できるのかについては、抗生剤と抗生剤と SSH 併用群を比較するなど今後さらに検討を加える必要がある。

結 論

今回、我々は、間質性肺炎急性増悪の早期に SSH を投与開始し、多くの症例で間質性肺炎の急性増悪を回避できた。特発性間質性肺炎の急性増悪を早期に診断し SSH で治療開始することにより、治療効果を改善する可能性がある。

参考文献

- 1) 谷口博之, 近藤康博. 【特発性間質性肺炎とその周辺】 特発性間質性肺炎の臨床 急性増悪への対応 日本胸部臨床. 2003 ; S107-S113.