

2例(12.5%), bleomycin (BLM) 2例(12.5%), peplomycin (PEP) 2例(12.5%), amrubicin (AMR) 1(6.3%)例であった(Table 1)。

間質性肺炎(interstitial pneumonitis: IP)を含めた薬剤性肺障害の危険因子をTable 2に示す。胸部への放射線照射を4ヶ月前, 8ヶ月前, 9ヶ月前に施行した3例のPTX使用例で薬剤性肺障害を発症していたが, 死亡例は認めなかった。

予後はおおむね良好で, 自然寛解例も含めて

改善例は15/16(93.3%), 死亡例は1/16(6.3%)であった。死亡例はGEM使用例で, 65歳, 喫煙歴あり, IP合併あり, G-CSF使用があるなどの危険因子をもっていた(Table 2)。

胸部CT画像をDAD(diffuse alveolar damage)型, COP/EP(criptogenic organizing pneumonia/eosinophilic pneumonia)型, HP(hypersensitivity pneumonitis)型, およびCIP/NSIP(chronic interstitial

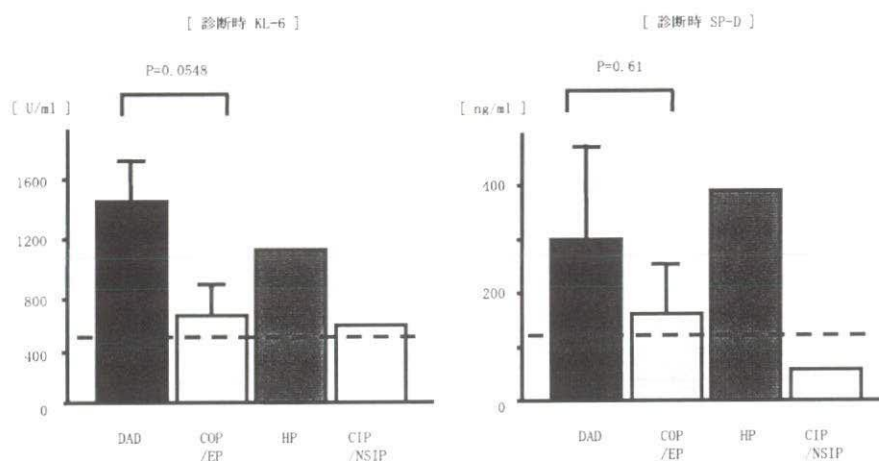


Figure7 診断時 KL-6/SP-D 値と胸部 CT 画像パターン

Table4 治療法

自然軽快例	2例 (12.5%)	PEP (120mg)	OP 1例	両側下葉優位
		BLM (270mg)	OP 1例	両側下葉優位
PSL 内服	4例 (25.0%)	PTX	DAD 3例	片側全肺野性 2例 両側びまん性 1例
		BLM (270mg)	OP 1例	片側下葉
mPSL pulse	9例 (56.2%)	GEM 3例	DAD 2例 OP/EP 1例	両側下葉優位 両側上葉優位
		PTX 2例	DAD 1例 OP 1例	両側びまん性 両側下葉優位
		DOC 2例	COP/EP 1例 CIP/NSIP 1例	片側全肺野性 両属びまん性
		AMR 1例	DAD	両側下葉
		PEP 1例	HP like	両側びまん性
mPSL+CPA	1例 (6.3%) 死亡例	GEM 1例	DAD	両側びまん性

pneumonia/nonspecific interstitial pneumonia) 型の4型に分類してみると、DAD型8例(50.0%)、COP/EP型6例(37.4%)、HP型1例(6.3%)およびCIP/NSIP型1例(6.3%)であった(Table 3)。

KL-6/SP-D値と胸部CT画像型の関連性を検討してみると、COP/EP型と比較してKL-6はDAD型で値が高い傾向があった(Figure 7)。ただし、両群間に有意差を認めず、死亡例では経過中にKL-6の上昇を認めなかった。

胸部CT画像パターンや広がりや治療方法の間にも直接的な関係は見出しにくい(Table 4)。

危険因子を、①年齢60歳以上、②喫煙、③間質性肺病変の存在、④胸部への放射線照射、⑤G-CSFの使用、⑥DAD型肺陰影の出現、⑦両側びまん性発症、⑧男性などを危険因子として予後との関係を検討してみた。すると、死亡例では8因子中7因子が該当し最も多かった。改善例では2例(12.5%)が6因子該当、3例(18.8%)5因子該当、3例(18.8%)が4因子該当、1例(6.3%)が3因子該当、2例(12.5%)が2因子該当、3例(18.8%)が1因子のみの該当だった。

③ IPFの急性増悪(AEx)例で副腎皮質ステロイド薬治療した場合の血清マーカー推移と予後の検討

生存群18例(男性16例、女性2例、73.4±9.4歳)、死亡群13例(男性10例、女性3例、平均72.1±10.4歳)で、両群間の性別、年齢、喫煙歴、急性増悪前のプレドニン使用者数、在宅酸素療法施行の患者数には有意差を認めなかった。

KL-6の上昇は、急性増悪治療開始後8週間まで生存群と死亡群の両群間に有意差を認めなかった(Figure 8)。

SP-Dは、生存群では急性増悪治療開始後2-4週間で低下を認めた。死亡群では治療開始後1週間まで上昇する傾向があり、その後も有意な改善を認めなかった(Figure 9)。

SP-Aは、生存群では急性増悪治療開始後2週間から速やかに改善を示したが、死亡群では有意な改善を認めず上昇が遷延化した(Figure 10)。

D. 考察

① プレオマイシンを投与され間質性肺炎を合併した3症例の検討

プレオマイシンの薬剤性肺障害の発症率は約

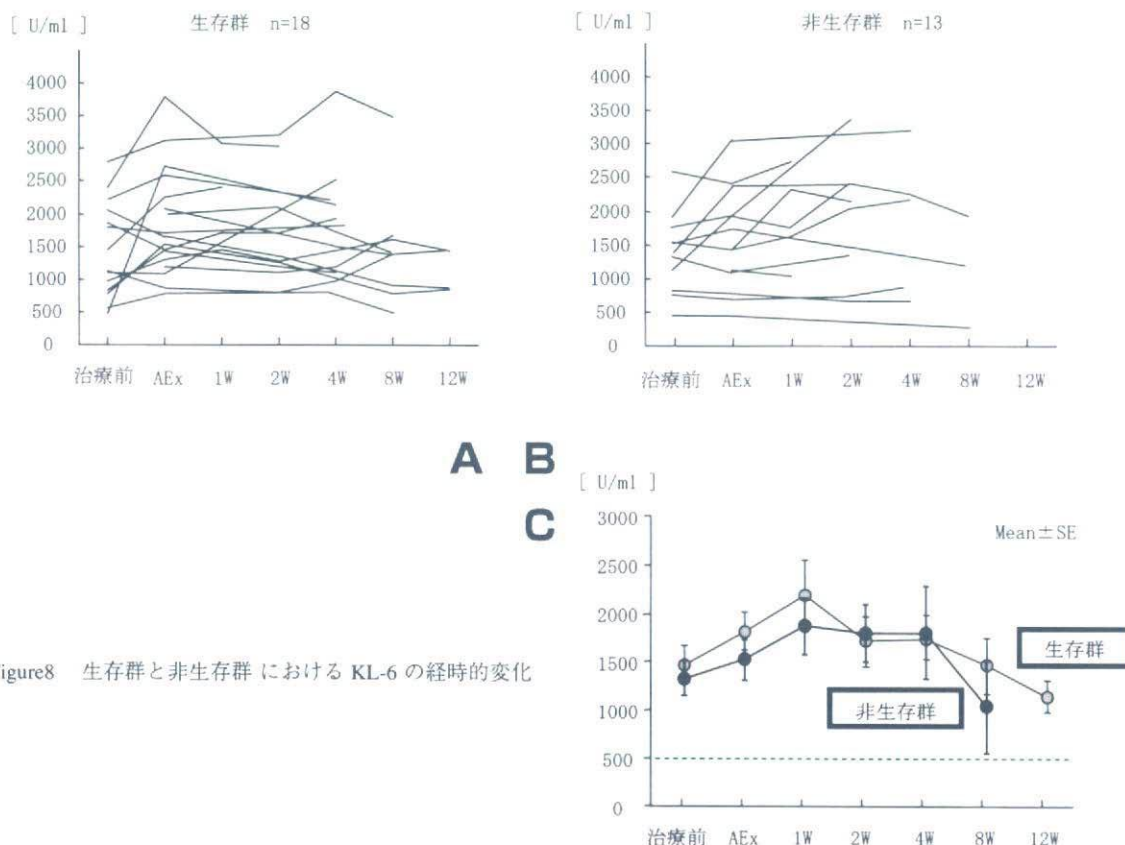


Figure 8 生存群と非生存群におけるKL-6の経時的変化

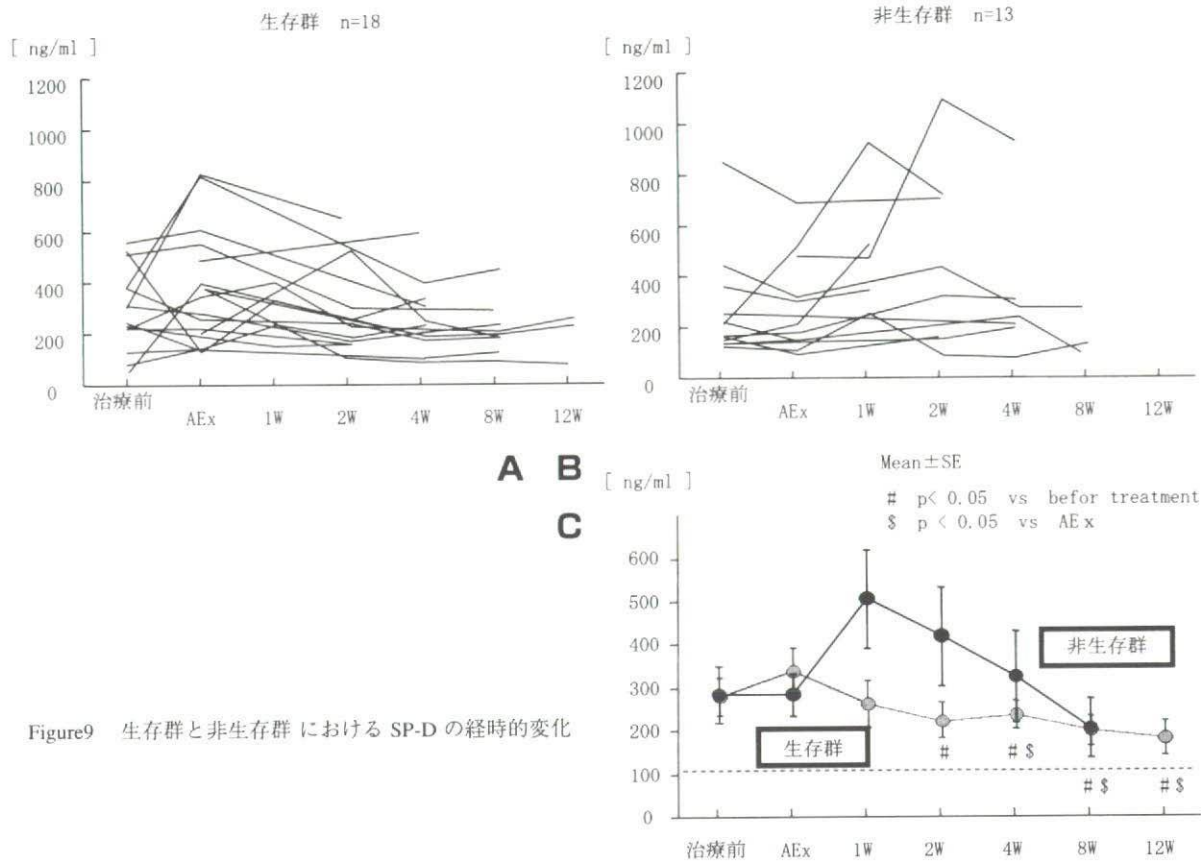


Figure9 生存群と非生存群における SP-D の経時の変化

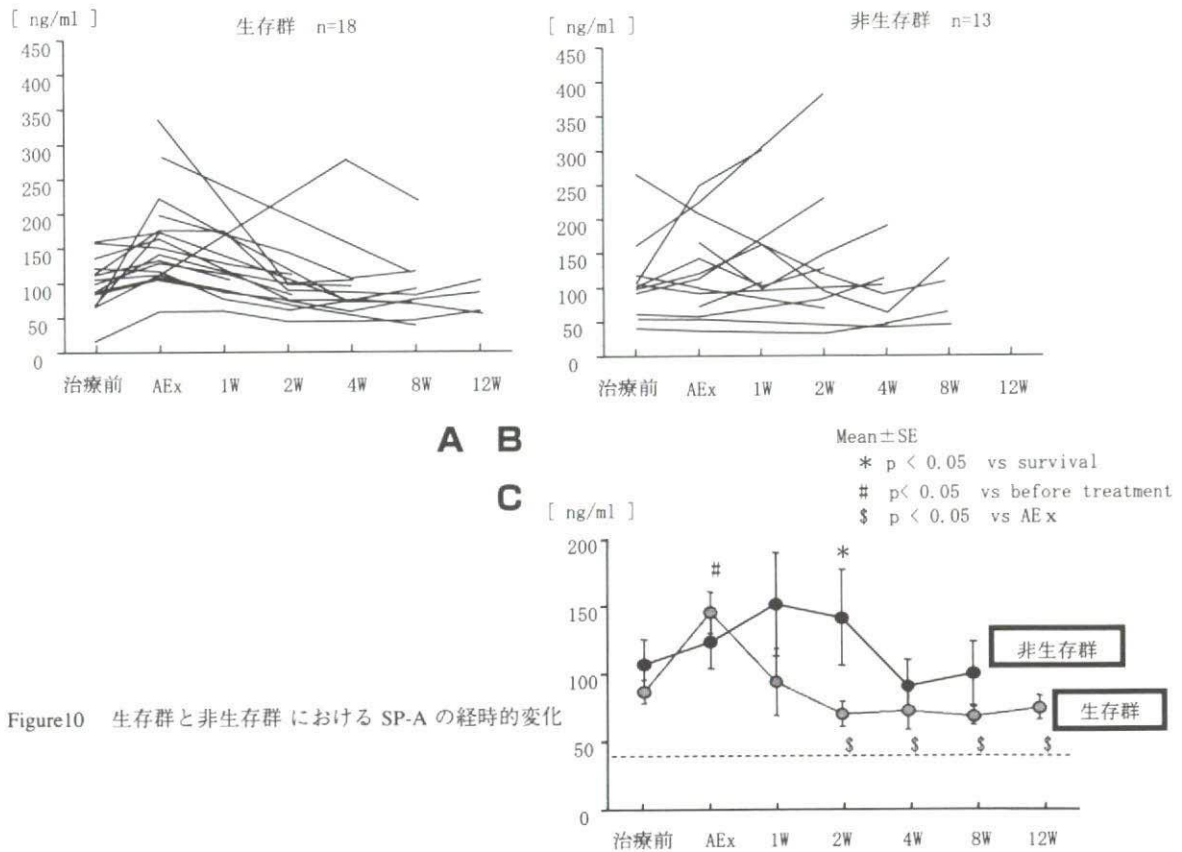


Figure10 生存群と非生存群における SP-A の経時の変化

20%といわれ、1%が死に至る。発症率は、累積投与量が450U以上から有意に増加し550U以上の投与を受けた症例の死亡率は10%とされる。今回経験した3症例は、270mg, 56mg, 120mgといずれの症例も比較的少量で発症していた。症例1以外は、自覚症状もほとんど無く、CT撮影にて発見されたものであることを考慮すると、少量投与で発症してもCT検査を行わないと検出されず、治療を繰り返すうちに重症化し症状が出現してくる症例も多いのかもしれない。線維化血清マーカーであるKL-6は、いずれの症例でも異常を示さず、早期発見における有用性はないものと考えられた。また、DLcoも必ずしも鋭敏な指標とは考えられなかった。プレオマイシン投与症例においては定期的にCT検査を行い、肺傷害の発症を早期に検知し、悪化させないことが重要であると考えられた。

プレオマイシンによる間質性肺炎は胸部CT上胸膜直下に限局した線維化が特徴とされるが、今回経験した3症例の胸部CT所見も類似していた。また、病理所見については、TBLBで得られた検体であり、制限はあるもののorganizing DAD, OPやfibrosisの所見が見られ、多彩な像を呈していた。

呼吸器領域では、プレオマイシンはほとんど使用されていないが、他科領域の悪性腫瘍に対しては未だしばしば用いられており肺障害の発症には十分注意が必要と考えられた。

② Gefitinibを除く抗癌剤による薬剤性肺障害について検討

胸部放射線療法に関連する肺炎の発症に抗癌剤が影響する可能性があるが、他の抗癌剤に比較してPTXで頻度が大きいという事実はない。しかし今回の検討では、PTXが原因と考えられた薬剤性肺炎5例において3例が胸部放射線照射後に発症していた。この事実からは、放射線照射後にPTXを使用することは決して安全とは言えないと思われる。

CT画像パターン分類が各種薬剤性肺障害の予後を反映しているとする報告がある。各種CT画像パターンの中でDAD型は予後不良で、その

他は予後良好とされる。しかし、今回の検討では改善率が93.3%であり、死亡例が1例に限られていた。このため、DAD型の死亡率も1/8(12.5%)にとどまった。

IPの合併する患者に薬剤性肺障害は発症しやすく、薬剤によりIPの急性増悪が誘起される可能性がある。今回の症例におけるIP合併率も5/16(31.3%)とgefitinibでのIP合併率(52.2%)と比較して有意差を認めなかった($p=0.448$)。

どの画像タイプが発症しても、残存正常肺が少ない症例では予後不良とされる。今回の死亡例を両側びまん性発症の中で検討してみると死亡率1/5(20%)であった。

胸部CT画像パターンや広がりや予後と一定の関連を示すものの、絶対的な予後決定因子とは言い難く、さまざまな予後決定因子の一つと考えられた。

Ohnishiらは、KL-6はDAD型やCIP型で陽性例が多く、COP/EP型やHP型では陽性例はなかったと報告している。またそこでは、KL-6陽性例の中から3割以上が死亡し、KL-6陰性例からの死亡者はなかったとしている。ただし、この報告では抗癌剤使用例は30例中7例にとどまり、その他の例は抗生物質や非ステロイド性消炎鎮痛薬などが占めている。今回の抗癌剤による薬剤性肺炎における検討では、COP/EP型と比較してKL-6はDAD型で値が高い傾向はみられた。しかし、統計学的有意差は認めず、死亡例の経過中にはKL-6の上昇を認めなかった。このことから、今回の検討ではKL-6の値と予後との間には直接的な関係を認めないと考えられた。

薬剤性肺障害には危険因子や増悪因子が知られている。①年齢(明確な規定はないがここでは60歳以上とする)、②喫煙、③間質性肺病変の存在、④胸部への放射線照射、⑤G-CSFの使用、⑥DAD型肺陰影の出現、⑦両側びまん性発症および⑧男性を危険因子として予後との関係を検討してみた。すると、死亡例では最も多くの危険因子が該当していた。この点に関しては、さらに症例を重ねて予後と危険因子との関係を検討する必要がある。

③ IPF の急性増悪 (AEx) 例で副腎皮質ステロイド薬治療した場合の血清マーカー推移と予後の検討

IPF における血清マーカー (KL-6, SP-D および SP-A) は、予後予測因子として有用性が認められている。今回、我々は、AEx を呈した IPF 患者に対してステロイド治療を行い、その効果判定や予後における血清マーカー測定の有用性を検討した。

AEx を呈した IPF 患者にステロイド治療を行った場合、生存群では SP-D や SP-A が治療開始後 2-4 週間で低下したが、死亡群では改善を認めなかった。SP-D と SP-A を比較すると、SP-A の方がより速やかに改善してくる傾向を認めた。KL-6 については、死亡群と生存群で差を認めなかった。

KL-6 の分子量は 200 kDa 以上で、SP-D は 43 kDa, SP-A は 28 ~ 36 kDa とされる。分子量の小さい方が肺胞腔から循環血液内に移動しやすいと考えられ、SP-D や SP-A が病態に応じた速やかな変動を示した可能性がある。

CT 所見による検討では、SP-D と SP-A はスリガラス陰影を呈する胞隔炎の程度と相関があり、線維化を示す蜂巢肺の広がりとは相関しないとしている。今回の SP-D と SP-A の改善と予後との相関は、治療による胞隔炎の改善が反映された可能性も考えられた。

E. 結 論

① 従来 of 報告より少量でもプレオマイシン間質性肺炎を発症し、症状が生じにくく定期的な CT 検査による早期発見が重要と考えられた。② 抗癌剤による薬剤性肺炎は治療に反応するものが多いが、時に治療抵抗性で予後が悪くなる症例も認められた。③ IPF に急性増悪をきたした症例では、血清 SP-D 値や SP-A 値は急性増悪に対する副腎皮質ステロイド治療に対する予後を反映するマーカーとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特発性間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性,ならびに特発性肺線維症増悪時の バイオマーカーとしての血清 BNP 値の意義に関する臨床的検討

研究協力者 吉村邦彦 虎の門病院 呼吸器センター内科部長

研究要旨 特発性肺線維症（IPF）を含む特発性間質性肺炎（IIP）の治療法として、prednisolone（PSL）に加えてこれまで様々な免疫抑制剤が投与されてきた。皮膚筋炎合併の間質性肺炎などに対して、calcineurin inhibitor である tacrolimus が有用であるとする報告がみられる。現在標準的な治療となりつつある PSL と cyclosporinA（CsA）の併用療法に対して治療抵抗性を示した IIPs 3 例に対して tacrolimus を投与し、その有用性を検討した。一時的に症状の改善を得られた症例もみられたが、経過中に全例で肺アスペルギルス症を合併し、最終的には呼吸不全で死亡した。すでに投与中の PSL との免疫抑制の相加ないし相乗効果によるものと考えられる。一方、IPF 増悪時に変動するバイオマーカーとして、これまで血清中の乳酸脱水素酵素（LDH）、KL-6、SP-D などが知られている。これらに加えて IPF 増悪時の血清 BNP 値の変動について、患者背景や経過との関連、および予後予測因子としての可能性について検討した。その結果、血清 BNP 値は IPF の急性増悪時に上昇するが、増悪後の予後予測因子とはなり難いと結論された。

A. 研究目的

1) IIPs の新たな治療薬として、tacrolimus の臨床応用の可能性について検討する。2) IPF を主体とする間質性肺炎の、とくに急性増悪時の予後推定の因子となりうるか、血清 BNP 値の変動状況と、患者背景や経過との関連とあわせて検討する。

B. 研究方法

1) PSL と CsA の併用療法に抵抗性であった IIP 症例 3 例に対して、tacrolimus による治療を行った。トラフ値 5-15 ng/mL を目標として調節した。その使用知見を報告する。

（倫理面への配慮）「虎の門病院研究委員会」において「間質性肺炎症例に対する tacrolimus の承認外医薬品申請」に対する審査を受け、2006 年 4 月 13 日付の承認を得た。同薬剤使用の臨床的意義と想定される副反応などを患者本人、配偶者に説明の上、同意を得て投与した。

2) 2005 年から 2007 年の間、呼吸器症状の増悪のため当院に入院した IPF 21 症例を対象とし、急性増悪例と、それ以外の呼吸器症状の増悪例について入院時の血清 BNP 値を検討した。急性増悪の診断は、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（2005）に準じた。

C. 研究結果

1) 症例 1 例を呈示する。42 才男性：主訴は V 度の労作時呼吸困難。家族歴は父、従兄が間質性肺炎で死亡。喫煙歴：20-40 歳、20-30 本/日。リフォーム業に従事し、シリコン、シンナー等の吸入歴あり。2003 年 3 月検診にて間質性肺炎を指摘され、当院初診。胸腔鏡下肺生検を実施し、病理組織学的に fibrotic NSIP 類似の組織像であったが、一部に肉芽腫形成を認め、気管支血管束周囲や小葉間間質など広義間質に一部リンパ球などの炎症細胞浸潤を認めることから、IIP のうち分類不能型間質性肺炎と病理診断された。

2004年1月労作時呼吸困難の増悪と胸部CT上 ground glass opacity (GGO) の増加のため、PSL 60 mg/dayにて治療を開始。呼吸困難は進行性で、同年5月よりCsA 100 mg/dayの併用を開始。同年12月には在宅酸素療法を導入した。その後はPSLの減量が可能で、PSL 25 mg/day, CsA 100 mg/dayで維持療法を行っていた。2005年11月以降労作時呼吸困難が進行し、胸部CT上、両側下葉優位に認められる均一なGGOが、約3年の経過で進行し、その濃度と範囲が増大していたため2006年4月再入院。進行する呼吸困難に対しmPSL 1 g/day × 3日間のステロイドパルス療法を2回施行。PSLはパルス療法後PSL 1 mg/kg/dayで維持したが、胸部CT上左下葉を中心にさらにGGOが増悪したため、CsAをtacrolimusに変更した。Tacrolimusの初期投与量は経口0.075 mg/kg/dayとし、トラフ5-15 ng/mLを目標として調節した。投与3週間後に自覚症状はHugh-Jones V度からIV度に軽減し、ADLは改善した。また、胸部CT上、左下葉のGGOが改善傾向となり、牽引性気管支拡張の軽減を認めた。しかしながら、その後胸部CT上で同部位が再度増悪、急速に呼吸状態が悪化し、ショックに陥ったため、気管内挿管、人工呼吸管理とした。その後、さらに腎不全、多臓器不全となり緊急人工透析を実施するも死亡した。剖検では肺はびまん性肺胞傷害(DAD)の所見であったが、臨床的に診断した肺アスペルギルス症の確証は得られなかった。

あと2例のIIPs (IPF 1例, 分類不能型間質性肺炎1例) に対しても、すでに投与されていたCsAを置換するかたちでtacrolimusに切替え投与したが、一時的な安定期を経たのちに慢性的に増悪し、ともに肺アスペルギルス症を併発して、その後死亡した。

2) 対象IPF総数21例の内訳は急性増悪例12名、それ以外の呼吸器症状の増悪例は9名(慢性増悪7名, 肺癌2名)であった。入院時の血清BNP値はそれぞれの群で79±56, 14±15 (pg/ml)で、統計学的有意差を認めた($p=0.003$)。急性増悪例のうち、死亡6症例と、急性増悪を乗り切った6症例の血清BNP値の平均はそれぞれ53±45,

105±64であり、有意差は認められなかった($p=0.1$)。

D. 考察

1) これまで、間質性肺炎合併難治性皮膚筋炎、多発性筋炎に対して免疫抑制療法で治療抵抗性であった症例に対してtacrolimusの有効性を示唆するcase reportが散見されるほか、マウスのbleomycinモデルにおいて、その線維化がtacrolimusにより抑制されたとする報告もみられる。当初は今回の呈示症例1の経過から、一時的にせよ有効性を期待したが、その後重篤なimmunocompromizedの状態となり、最終的には敗血症、多臓器不全を併発した。その他の2症例でも一時的な安定状況は得られたが、最終的に β -D-グルカン、アスペルギルス抗原が上昇し、肺アスペルギルス症、原病の悪化などで、不幸な転帰をとった。したがって、tacrolimusはIIPsの治療薬として、進行抑制の有用性に増して、その免疫抑制作用に由来する難治性呼吸器感染症が予後を左右する可能性が示唆された。

2) IPFの急性増悪で血清BNP値が上昇する原因として、右心負荷、肺高血圧の他に、低酸素の関与が推定される。今回の検討から、血清BNP値は現病の増悪を反映する病勢マーカーとなりうる可能性があるが、予後因子になりうるか否かの結論は得られなかった。今後、前向き調査によるさらなる検討が必要である。

E. 結論

IIPsの治療薬として、tacrolimusは病勢制御の有用性よりも、その免疫抑制作用に由来する難治性感染症が予後を左右する可能性が示唆された。血清BNP値はIPFの急性増悪時に上昇するが、増悪後の予後予測因子とはなり難いと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kishi, K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Yoshimura K. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated

- with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr*, 30: 95-99, 2006.
- 2) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Hebisawa A, Motoi N, Yoshimura. Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration*, 73: 481-487, 2006.
 - 3) Kishi, K, Nakata K, Yoshimura K. Efficacy of gefitinib in a patient with lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Oncol*, 1: 733-734, 2006
 - 4) 坂本 晋, 本間 栄, 高谷久史, 宮本 篤, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 元井紀子, 吉村邦彦. 特発性肺線維症の急性増悪例に対する cyclosporin A 投与の有用性に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究 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 年度研究報告書, p65-71, 2006.
 - 5) 本間 栄, 山崎陽子, 杉野圭史, 佐野 剛, 吉村邦彦, 吾妻安良太, 工藤翔二. 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. 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 18 年度研究報告書, p49-51, 2007.
 - 6) 宮本 篤, 平松里佳子, 工藤慶太, 高谷久史, 坂本 晋, 石田文昭, 岸 一馬, 坪井永保, 吉村邦彦. 若年発症の特発性間質性肺炎に対するタクロリムスの使用知見. 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 18 年度研究報告書, p120-125, 2007.
 - 7) 坂本 晋, 宮本 篤, 高谷久史, 岸 一馬, 坪井永保, 河野 匡, 藤井丈士, 吉村邦彦. 特発性間質性肺炎患者の術後の急性増悪に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書, p98-104, 2007.
 - 8) 吉村邦彦. 病因 : 特発性肺線維症. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 55. 吸器 7. (泉孝英編) 東京, 最新医学社 2008; p41-50.
 - 9) 宮本 篤, 宇留賀公紀, 高谷久史, 榎本崇宏, 諸川納早, 岸 一馬, 吉村邦彦. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の外科手術に関する実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班. 平成 19 年度研究報告書, p62-66, 2008.
- ## 2. 学会発表
- 1) Tsuboi E, Kato M, Nomura H, Azuma A, Kudo S, Nakata K, Yoshimura K. Application and validation of constant speed Treadmill walking test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society 2006 International Conference, San Diego, USA, May 19-24, 2006.
 - 2) 本間 栄, 宮本 篤, 高谷久史, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 藤井丈士, 吉村邦彦. MPO-ANCA 陽性肺病変の臨床病理学的検討. 第 46 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2006 年 6 月 1-3 日.
 - 3) 坂本 晋, 高谷久史, 宮本 篤, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 藤井丈士, 吉村邦彦, 河野 匡. 特発性間質性肺炎患者における術後の急性増悪の臨床的検討. 第 47 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2007 年 5 月 10-12 日.
 - 4) 宮本 篤, 本間 栄, 高谷久史, 石田文昭, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 藤井丈士, 黒崎敦子, 吉村邦彦. 上葉優位型間質性肺炎の臨床病理学的検討. 第 47 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2007 年 5 月 10-12 日.
 - 5) Sakamoto S, Homma S, Shimizu K, Miyamoto A, Takaya H, Kishi K, Tsuboi E, Kurosaki A, Motoi N, Fujii T, Yoshimura K. Pulmonary manifestations of multicentric Castleman's disease in non-HIV-infected individuals. 4th International WASOG Conference on Diffuse Lung Diseases. Tokyo, October 19-20, 2007.
 - 6) 宮本 篤, 宇留賀公紀, 高谷久史, 榎本崇宏, 諸川納早, 岸 一馬, 吉村邦彦. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の外科手術に関する実態調

査. 第 48 回日呼吸学会, 神戸, 2008 年 6 月
15-17 日.

7) 諸川納早, 宮本 篤, 宇留賀公紀, 榎本崇宏,
高谷久史, 岸 一馬, 吉村邦彦: 特発性間質性
肺炎増悪時における血清 BNP 値の臨床的検討.
第 48 回日呼吸学会, 神戸, 2008 年 6 月 15-17 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

該当せず

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

研究協力者 千田金吾 浜松医科大学内科学第二講座 准教授

研究要旨 サイクロスポリン (CsA) はその吸収に個体差があるため、血中濃度測定による Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の施行が望まれる。今回の検討から、治療効果の指標となる AUC_{0-5} と最も良い相関を示したのは C_2 であった。また、解析の中で吸収遅延例と吸収不良例がみられたため、これまでの C_0 とともに C_2 の測定が必要であることが判明した。さらに、高用量のステロイド薬内服と CsA の併用では、ステロイド薬減量に従って CsA 血中濃度が低下する例が多く確認された。

A. 研究目的

ステロイド抵抗性の間質性肺炎症例に対して、CsA の効果が期待されるが、CsA 投与ではその吸収に個体差があるため、安全性と効果の指標として、TDM が不可欠である。これまで C_0 のデータをもって指標としているが、問題点も指摘される。

B. 研究方法

CsA 投与を必要とした 58 例を対象に AUC_{0-5} 、 C_0 、 C_2 を測定した。

C. 研究結果 および 考察

治療効果の指標となる AUC_{0-5} と最も良い相関を示したのは C_2 であった。また、解析の中で吸

収遅延例と吸収不良例がみられたため、これまでの C_0 とともに C_2 の測定が必要であることが判明した。さらに、高用量のステロイド薬内服と CsA の併用では、ステロイド薬減量に従って CsA 血中濃度が低下する例が多く確認された。

D. 結 論

今後、 C_2 の測定を積極的に行い、吸収遅延例と吸収不良例に対応する必要がある。またステロイド薬減量に従って CsA 血中濃度が低下する点に注意が必要である。

E. 研究発表

日本呼吸器学会誌 2005; 42: 934-940

- ① **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＋少量ステロイド療法の多面的評価
- ② 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（NPPV）の意義
- ③ 間質性肺炎における **sildenafil** 療法に関する研究

研究協力者 谷口博之 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科部長

研究要旨 ①外科的肺生検にて fibrotic NSIP と診断した 12 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、治療効果を多面的に評価した。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）と良好であった。特発性 NSIP に対する上記療法は有効な治療法と思われる。

②公立陶生病院において IPF 急性増悪と診断され NPPV を導入した 29 症例の検討では、3 カ月の経過で 9 例が挿管人工呼吸管理に移行したが全例死亡、20 例は挿管を行わず 12 例は死亡 8 例（27.6%）が生存した。3 カ月生存と死亡で、PaO₂/FiO₂, KL-6, SP-D や BALF 所見で差を認めず、NPPV 導入 2 時間後の PaO₂/FIO₂>200 が 3 カ月の予後因子であった。IPF 急性増悪症例における first-line の呼吸管理としての NPPV は、実行可能で有効である。

③ IPF を含む間質性肺炎症例に対する sildenafil 投与によりもたらされる治療効果を多面的に評価し検討した結果、呼吸困難感は 36.1%の症例で、定常運動負荷試験による運動耐容能は 54.8%で、健康関連 QOL も SGRQ の total score で 54.5%の症例で、改善を認めた。難治病態である肺高血圧を有する間質性肺炎症例に対するこれらの結果は、少数例の検討であり統計学的な有意差は認めないものの、sildenafil の有効性を示唆すると思われる。

A. 研究目的

- ① 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＋少量ステロイド療法の効果を多面的に評価した。
- ②非侵襲的陽圧換気療法は、急性呼吸不全、特に免疫抑制患者において、挿管を回避し、人工呼吸器関連肺炎を減らすことにより予後改善を認めることから注目を集めている。今回、通常免疫抑制療法を行う特発性肺線維症急性増悪に対し NPPV の有効性を検討した。
- ③ IPF を含む間質性肺炎症例に対する sildenafil

投与によりもたらされる治療効果を多面的に評価し検討した。

B. 研究方法

- ①外科的肺生検にて fibrotic NSIP と診断した 12 症例（男/女 8/4 例。罹病期間は 8.4M, PaO₂ 81.0 Torr）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), SGRQ, 6MWD, 等)に評価した。

②公立陶生病院においてIPF急性増悪と診断されNPPVを導入した29症例を対象とした。NPPVにはBiPAP Vision (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA)が使用された。初期設定はCPAPモードにより設定圧12 cmH₂Oを目標とした。頻呼吸や呼吸性アシドーシスを認めた場合は圧補助換気とした。FiO₂はPaO₂ 60mmHg以上を保つ最低値とした。

③当院通院中の間質性肺炎患者で右心カテーテル検査により平均肺動脈圧(mPA)が25mmHg以上を確認した11症例を対象とした。sildenafil投与前と、投与3カ月後の治療効果を、呼吸困難の指標として、baseline dyspnea index (BDI), Medical Research Council (MRC)息切れスケールを、運動耐容能として、6分間歩行テスト(6 minute walking test: 6MWT), シャトルウォーキングテスト(shuttle walking test: SWT), 定常運動負荷試験を、健康関連QOLとしては、SGRQ, 肺高血圧の指標は右心カテーテル検査を用いて多面的に評価した。

C. 研究結果

①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カ月後に死亡した。%VCは, 治療前 vs 1年後(p<0.001), パルス後 vs 1年後(p<0.005), 6MWDは, 治療前 vs パルス後(p<0.05), 治療前 vs 1年後(p<0.005), BDIは, 治療前 vs 1年後(p<0.005), SGRQ total scoreは治療前 vs パルス後(p<0.05), 治療前 vs 1年後(p<0.01)で有意差を認めた。なお6MWD最低SpO₂は, 治療による有意な変化を認めなかった。

②29例の, 平均年齢70.7±8.4, 男性/女性23/6, PaO₂/FiO₂ 162±75, KL-6 1382±1086 U/ml, SP-D 42.4±41.5ng/mlであった。全例ステロイドパ

ルス療法あるいはmethylprednisolone 2mg/kg/dayの初期治療後, プレドニゾロンと免疫抑制剤の併用療法で治療された。3カ月生存率は27.6%で, 中間生存期間は32日であった。9例が挿管人工呼吸管理に移行したが全例死亡した。20例は挿管を行わず, 12例は死亡, 8例が生存した。3カ月生存と死亡で, PaO₂/FiO₂, KL-6, SP-D, やBALF所見で差を認めなかった。NPPV導入2時間後のPaO₂/FiO₂>200が3カ月生存の規定因子であった。

③対象は11例, 平均年齢66.5±9.5才, 男/女8/3例, IPF6例(うちUIP確認1例), IIPs 2例, CVD-IP 3例(うちPSS2例, RA1例)であった。各項目の治療開始前の平均値は%VC 58.7±15.6%, %DLco 20.0±10.9%, MRC 3.0±0.89, BDI 4.5±1.9, 6MWD 269.8±105.5m, SGRQ 70.9±15.6, mean PA 33.8±7.61mmHg, PARI 658.9±236.2dynes·s·cm⁻⁵·m²であった。3カ月のsildenafil治療で, 11例中BDIは4例(36.4%)に1ポイント以上の改善が見られ, SGRQが4点以上改善した例が6例(54.5%), 6MWDが20%以上改善した例が2例(18.2%), SWTが20%以上改善したのが3例(27.3%), 定常運動負荷試験が20%以上改善した症例が6例(54.6%), mPAは4例(36.0%)の改善にとどまったが, PVRIは81.8%の症例で改善したが, いずれも治療前後での有意差は認めなかった。

D. 考察

①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カ月後78.9%, 1年後の93.2%と有意に改善した。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, 従来の報告と同等以上であり, CsAはf-NSIPに有効な薬剤と思われる。

②従来, IPF急性増悪, あるいはその類縁病態における挿管人工呼吸管理はきわめて予後不良であり, その適応に慎重であるべきと報告されていること(1,2)を考慮すると, 本対象群における

NPPVは有効であると思われる。また、NPPV管理困難例が挿管人工呼吸管理に移行しても救命はきわめて困難であるといえよう。

③肺高血圧を合併した間質性肺炎におけるsildenafilの効果を検討した結果、呼吸困難感は36.1%の症例で改善し、定常運動負荷試験による運動耐容能は54.8%で改善し、健康関連QOLもSGRGのtotal scoreで54.5%の症例で有意な改善を認めたため、少数例の検討で統計学的な有意差は認めないものの、sildenafilの有効性を示唆すると思われる。

E. 結論

①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。

②IPF急性増悪症例におけるfirst-lineの呼吸管理としてのNPPVは、実行可能で有効である。NPPV導入2時間後のPaO₂/FiO₂は唯一の予後規定因子であった。NPPVから挿管人工呼吸管理へ移行した症例は全例死亡し、挿管人工呼吸管理による有効性は認めなかった。

③肺高血圧を有する間質性肺炎においてsildenafil療法が肺高血圧症を有する間質性肺炎症例において呼吸困難感、運動耐容能、健康関連QOLなど多面的に改善させる可能性がある事が判明した。今後、本邦でも多施設共同研究が必要と考えられるが、症例選択基準、primaryおよびsecondary endpointの設定について更なる検討が必要である。

F. 研究発表

書籍

- 1) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会, (谷口博之含む). 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会/編. NPPV (非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン. 南江堂. 東京. 2006
- 2) 谷口博之. びまん性肺疾患 急速進行性特発性間質性肺炎における組織学的分類の臨床

的意義. 愛知県特定疾患研究協議会 平成 17 年度. 愛知. 2007; 96-97

- 3) 谷口博之. 特発性間質性肺炎の画期的治療法 間質性肺炎に対する NPPV 療法. 愛知県特定疾患研究協議会 平成 17 年度. 愛知. 2007; 103

- 4) 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 渡辺文子, 有蘭信一, 小川智也. fibroticNSIP に対するステロイドパルス療法およびシクロスポリン+少量ステロイド療法の多面的評価. 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. 東京. 2007; 73-79

- 5) 海老名雅仁, 小山正平, 柴田直子, 木村雄一郎, 田澤立之, 貫和敏博, 谷口博之, 宮庄拓, 石坂彰敏, 近藤 丘. 特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 105-112

- 6) 上甲 剛, 澄川裕充, 一門和哉, 小倉高志, 谷口博之. UIP 生検症例 98 例での CT 所見の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 73-76

- 7) 谷口博之, 西山理, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 片岡健介, 渡辺文子, 小川智也, 有蘭信一, 西村浩一. 特発性肺線維症の予後因子の解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 113-118

- 8) 小川智也, 渡辺文子, 有蘭信一, 谷口博之, 近藤康博. 1. 代表的な疾患に対する呼吸リハビリテーション (3) 間質性肺炎. 塩谷隆信/編著. 包括的呼吸リハビリテーション<2>臨床編. 新興医学出版社. 東京. 2007

- 9) 谷口博之. 第 III 章 特発性間質性肺炎 2 その他の原因不明の間質性肺炎工藤 翔二,

- 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健/編. 呼吸器専門医テキスト. 南江堂. 東京. 2007; 426-432
- 10) 海老名雅仁, 小山正平, 柴田直子, 谷口博之, 宮庄 拓, 木村雄一郎, 田澤立之, 石坂彰敏, 近藤 丘, 貫和敏博. 特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 105-112
- 11) 上甲 剛, 澄川裕充, 一門和哉, 小倉高志, 谷口博之. UIP 生検症例 98 例での CT 所見の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 73-76
- 12) 谷口博之, 西山 理, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 片岡健介, 渡邊文子, 小川智也, 有蘭信一, 西村浩一. 特発性肺線維症の予後因子の解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 113-118
- 13) 田口善夫, 海老名雅仁, 貫和敏博, 菅 守隆, 井上義一, 谷口博之. WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. 東京. 2007; 39-45
- 14) 谷口博之. 疾患の病因と病態 8. Fibrotic NSIP. 工藤翔二, 金沢 実, 大田 健, 土屋了介/編. Annual Review 呼吸器 2008. 中外医学社. 東京. 2008; 120-127
- 15) 谷口博之. 5. 呼吸器疾患 急性間質性肺炎. 山口 徹, 北原光夫/編. 今日の治療指針 2008 年版. 医学書院. 東京. 2008; 222-223
- 16) 谷口博之. 第 4 章 慢性呼吸不全の診断と治療へのアプローチ 2. 慢性呼吸不全の治療管理. 石原享介, 谷口博之, 藤田次郎/編. 呼吸器病レジデントマニュアル 第 4 版. 医学書院. 東京. 2008; 411-415
- 17) 谷口博之. 第 4 章 慢性呼吸不全の診断と治療へのアプローチ 5. 呼吸リハビリテーション. 石原享介, 谷口博之, 藤田次郎/編. 呼吸器病レジデントマニュアル 第 4 版. 医学書院. 東京. 2008; 425-430
- 18) 谷口博之 [編集]. 石原享介, 谷口博之, 藤田次郎/編. 呼吸器病レジデントマニュアル 第 4 版. 医学書院. 東京. 2008
- 19) 近藤康博, 谷口博之. 特発性肺線維症 第 3 章 診断. 最新医学: 別冊 [新しい診断と治療の ABC 55] 呼吸器 7 特発性肺線維症. 最新医学社. 大阪. 2008; 51-60
- 20) 泉 孝英 [司会], 北市正則, 谷口博之, 村田喜代史, 長井苑子. [座談会] 特発性肺線維症の臨床—現状と課題?. 最新医学: 別冊 [新しい診断と治療の ABC 55] 呼吸器 7 特発性肺線維症. 最新医学社. 大阪. 2008; 171-179
- 21) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患の BAL 所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 c. 特発性器質化肺炎 (COP). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京. 2008; 61-64
- 22) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患の BAL 所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 d. 急性間質性肺炎 (AIP). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京. 2008; 64-65
- 23) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患の BAL 所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 e. 剥離性間質性肺炎 (DIP), 呼吸細気管支炎に伴う間質性肺疾患 (RB-ILD). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京. 2008; 66-68
- 24) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患の BAL 所見 B. 間質性肺炎 1. 特発性間質性肺炎 f. リンパ球性間質性肺炎 (LIP). 日本呼吸器学会びま

- ん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京. 2008; 68-69
- 25) 近藤康博, 谷口博之. II. 各疾患のBAL所見
B. 間質性肺炎 8. 他のびまん性疾患 a. 特発性肺線維症の急性増悪. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班/編. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き. 克誠堂出版. 東京. 2008; 85-87
- 26) 近藤康博, 片岡健介, 谷口博之. 間質性肺炎の呼吸管理. 岡元和文/編. エキスパートの呼吸管理. 中外医学社. 東京. 2008; 340-345
- 27) 谷口博之, 近藤康博, 片岡健介, 小倉高志, 上甲 剛, 藤本公則, 澄川裕充, COLBY Thomas V., 北市正則. 呼吸機能障害を認めない特発性肺線維症症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成19年度研究報告書. 東京. 2008; 113-117
- 28) 谷口博之, 海老名雅仁, 貫和敏博, 田口善夫, 菅 守隆, 井上義一. 特発性肺線維症の急性増悪に関する2次アンケート調査の解析結果報告. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成19年度研究報告書. 東京. 2008; 113-117
- 雑 誌
- 29) 栗山喬之, 巽浩一郎, 田辺信宏, 笠原靖紀, 福地義之助, 植木 純, 工藤翔二, 谷口博之ほか. 呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン. 日本呼吸器学会雑誌 44: 1: 61-89, 2006
- 30) 野間 聖, 西山 理, 岩木 舞, 阪本考司, 麻生裕紀, 進藤有一郎, 加藤景介, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之. 禁煙にて軽快を示した肋骨原発 Langerhans cell histiocytosis の1例. 日本呼吸器学会雑誌 44: 1: 43-47, 2006
- 31) Kataoka K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Hasegawa Y, Kume H, Suzuki R and Shimokata K. Interstitial lung disease associated with Gefitinib. Respiratory Medicine 100: 4: 698-704, 2006
- 32) 近藤康博, 谷口博之. 急性呼吸不全に対するNPPV療法の成功要因. 呼吸器科 9: 4: 387-391, 2006
- 33) 吉澤靖之, 稲瀬直彦, 古家 正, 土屋公威, 倉持 仁, 谷口博之, 近藤康博. 特発性間質性肺炎と職業性因子. 呼吸器科 9: 6: 606-612, 2006
- 34) 近藤康博, 岩木 舞, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 谷口博之. [シンポジウムIII] HOT適応基準. 日本呼吸管理学会誌 15: 4: 514-519, 2006
- 35) Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Tateishi U, Hiramatsu T, Inoue A, Natsag J, Ikemoto M, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Muller NL. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. Radiology 241: 1: 258-266, 2006
- 36) 近藤康博, 谷口博之. チャートでみる生活習慣病の救急処置 C-1: 慢性呼吸不全の急性増悪. 成人病と生活習慣病 36: 9: 1027-1030, 2006
- 37) Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Respiratory medicine 100: 10: 1753-1759, 2006
- 38) 阪本考司, 横山俊樹, 麻生裕紀, 岩木 舞, 野間 聖, 加藤景介, 西山 理, 木村智樹, 近藤康博, 谷口博之. びまん性肺疾患に対する外科的肺生検の検討. 日本呼吸器学会雑誌. 44: 10: 675-680, 2006
- 39) 谷川吉政, 谷口博之, 西山 理, 青山昌広, 日比野佳孝, 水谷武史, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 鈴木隆二郎. 進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin+Weekly Paclitaxel+COX-2阻害薬 (Meloxicam) 併用療法の有効性および

- 安全性の検討. 肺癌 46: 6: 705-710, 2006
- 40) 谷口博之. 肺線維症治療. 治療学 40: 11: 1263-1268, 2006
- 41) 木村智樹, 谷口博之. 「在宅呼吸ケア白書」から明らかになった問題点 3. 急性増悪から慢性期へのNPPVへの移行. 呼吸 25: 12: 1146-1149, 2006
- 42) 谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一. 急性呼吸不全に対するNPPV療法. 呼吸器科 10: 6: 467-473, 2006
- 43) 谷口博之. びまん性肺疾患-病態に基づいた最新治療《特発性間質性肺炎の分類と診断》特発性肺線維症の急性増悪の診断と治療. 内科 99: 2: 229-235, 2007
- 44) 片岡健介, 谷口博之. 急性呼吸不全の終末期医療. ICUとCCU 31: 3: 173-181, 2007
- 45) Tsuchiya K, Inase N, Ichinose S, Usui Y, Miyazaki Y, Ohtani Y, Ando N, Akashi T, Kondoh Y, Taniguchi H and Yoshizawa Y. Elemental analysis of inorganic dusts in lung tissues of interstitial pneumonias. Journal of Medical and Dental Sciences 54: 1: 9月16日, 2007
- 46) 千住秀明(司会), 植木 純, 谷口博之, 津田 徹. [座談会] 呼吸リハビリテーションの構築と普及—院内から在宅へ—. 呼吸 26: 5: 430-440, 2007
- 47) 谷口博之. 間質性肺炎の呼吸管理の実際—酸素療法, 人工呼吸療法, 呼吸リハビリテーションについて—. Medical Practice 24: 6: 1061-1064, 2007
- 48) 加藤景介, 谷口博之. 薬剤性肺障害の臨床抗リウマチ薬による肺障害. 月刊呼吸器科 12: 2: 134-138, 2007
- 49) 近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一. 人工呼吸管理をめぐって 急性呼吸不全における非侵襲的陽圧換気療法. 呼吸と循環 55: 10: 1075-1081, 2007
- 50) 谷口博之. 新たな展開の線維症研究 間質性肺炎急性増悪の定義と新規治療対応. 分子呼吸器病 11: 4: 314-319, 2007
- 51) 片岡健介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介. 当院における特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪症例に対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の検討. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 12: 1: 33-34, 2008
- 52) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 13: 3: 394-399, 2008
- 53) 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一, 西村正治, 佐久間聖仁, 栗山喬之, 赤柴恒人, 石坂彰敏, 長瀬隆英, 永井厚志, 三嶋理晃, 友池仁暢, 坂谷光則, 木村 弘, 大井元晴, 福原俊一, 山谷睦雄, 谷口博之, 丸山 雄 一 郎. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. 日本呼吸器学会雑誌 46: 6: 428-431, 2008
- 54) 近藤康博, 谷口博之. 急性増悪に関する世界の動向—ATP perspectiveの発刊をうけて—. 呼吸器科 14: 2: 126-132, 2008
- 55) 近藤康博, 西山 理, 市川基司, 谷川吉政, 平松哲夫, 片岡健介, 加藤景介, 木村智樹, 谷口博之. 間質性肺炎の急性増悪との関連から. 肺癌: Japanese Journal of Lung Cancer 48: 6: 732-736, 2008

間質性肺炎における病態と治療に関する検討

研究協力者 田口善夫 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科 部長

研究要旨 間質性肺炎（IP）における病態と治療に関して特発性間質性肺炎（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）併用療法についての検討を行い IVCY の有用性の可能性が推察された。さらにシクロスポリン A（CyA）吸収遅延を伴う間質性肺炎患者における食前投与の有用性について検討を行い、その有用性を確認した。急性増悪の病態として膠原病関連間質性肺炎（CVD-IP）と IIPs との比較検討を行い IPF との予後差を確認し病態が異なる可能性が示唆された。

共同研究者

橋本 成修¹、田中 栄作¹、水口 正義¹、
羽白 高¹、安田 武洋¹、佐藤栄三郎¹、
加持 雄介¹、池添 浩平¹、福永健太郎¹、
野間 恵之²、小橋陽一郎³

- 1) 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科
- 2) 同 放射線部
- 3) 同 病理部

A. 研究目的

1) 間質性肺炎の治療として急性増悪時の間歇的シクロフォスファミド（IVCY）の有用性を明らかにすること、2) シクロスポリン A（CyA）吸収遅延を伴う間質性肺炎患者における食前投与の有用性を検討すること。また3) 病態の検討として膠原病関連間質性肺炎（CVD-IP）の急性増悪について検討する。

B. 研究方法

いずれの研究もレトロスペクティブにカルテを参照に検討した。1) 急性増悪時の IVCY については 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）を対象とした。2) 吸収遅延時の CyA の食前投与について葉を CyA 吸収遅延例 IP 入院患者 5 症例を対象とした。3) CVD-IP 急性増悪については 2005 年 1 月か

ら 2008 年 4 月の間に CVD-IP、IPF および IPF を除く特発性間質性肺炎（IIPs）で急性増悪と診断された、IPF 5 例、IIPs 31 例、CVD-IP 8 例の計 39 例を対象とした。

倫理面の配慮はレトロスペクティブな検討であり問題ないと判断した。

C. 研究結果

1) CS + CsA + IVCY 併用群では、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が IVCY 非併用軍と予後に差はなかった。

2) CyA 食前投与では全例において C₂/D は上昇し、食後投与時と食前投与時の 2 群間には有意差が認められた（P=0.006）。C₀、C₂、C₄ を測定し得た 3 症例の全例において、食前投与への変更しで C₂ にピークを得た。食後投与時の AUC₀₋₄/D は 334.0±123.6ng・hr・kg/mL・mg であったが、食前投与へ変更後は 723.3±215.1 ng・hr・kg/mL・mg と上昇し、有意差が認められた（P=0.041）。しかし、C₀/D においては食後投与時 45.7±25.0ng・kg/mL・mg であったが、食前投与時も 43.0±23.5ng・kg/mL・mg であり、有意差は認められなかった（P=0.560）。

3) CVD-IP 急性増悪の検討では急性増悪発症時

の検査値について、PaO₂/FiO₂ ratioのみ IPF 78.6 ± 47.0 mmHg, IPFを除く IIPs 150.9 ± 85.6 mmHg, CVD-IP 225.0 ± 63.9 mmHgと3群間に有意差を認め(p = 0.012), IPFに比しCVD-IPが有意に高かった(p = 0.006)。IPF, IPFを除く IIPs及びCVD-IPのKaplan-Meier生存曲線は、IPFとIPFを除く IIPsとの間(p = 0.031), IPFとCVD-IPとの間(p = 0.028)に有意差を認め、IPFを除く IIPsとCVD-IPとの間には有意差を認めなかった(p = 0.401)。

D. 考案

- 1) 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。上記三群で生存率に差はなかったが、パターン3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たにも関わらず、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あると考えられる。
- 2) 食後投与から食前投与への変更により吸収遅延の改善が認められた。要因として、食前投与により消化管内の食物との接触がなくなり、消化管から薬剤が吸収されやすくなったためと考えられる。今回、対象となった症例は比較的高齢であることより、胃内排泄速度の低下が生じ、薬剤の吸収に影響を与えていた可能性もある。
- 3) CVD-IP急性増悪の臨床像について、IPFおよびIPFを除く IIPsと比較検討した。30日・90日死亡率や、死亡例での急性増悪発症からの生存期間では3群間に有意差を認めなかった。一方、急性増悪発症後の生存曲線において、CVD-IPおよびIPFを除く IIPsは、IPFに比し有意に予後良好であることから、明らかなhoney combを呈さないIIPsの中にはf-NSIPなど様々な病態が混在している可能性も考えられる。

E. 結論

- 1) 3剤(CS + CsA + IVCY)併用療法は選択可能な治療であると考えられた。

- 2) CyA食前投与は吸収遅延例では考慮すべき投与方法である。
- 3) CVD-IP急性増悪は、IPFに比し有意に予後良好であった。

F. 研究発表

1. 誌上発表

- 1) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本 稔, 水口正義, 前田勇司, 馬庭 厚, 谷澤公伸, 竹田知史, 岡元昌樹, 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 野間恵之, 田口善夫: 巨大プラを呈したCryptogenic organizing pneumoniaの1例。日呼吸会誌 2006; 44: 517-521
- 2) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本 稔, 水口正義, 前田勇司, 馬庭 厚, 谷澤公伸, 竹田知史, 岡元昌樹, 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 野間恵之, 吉澤靖之, 大谷義夫, 田口善夫: 鳥関連慢性過敏性肺炎8例の臨床的検討。日呼吸会誌 2006; 44: 550-555
- 3) 田口善夫: シクロスポリン A。医学のあゆみ 2006; 218: 761-763
- 4) 田口善夫, 野間恵之, 小橋陽一郎: TBLBとVATS。日内会誌 2006; 95: 998-1003
- 5) 田口善夫: びまん性肺疾患。呼吸 2006; 25: 785-790
- 6) 田口善夫: 間質性肺炎はどのように分類されるか。Medicina 2007; 44: 286-294
- 7) 田口善夫: 特発性肺線維症(IPF/UIP)。Medicina 2007; 44: 292-294
- 8) 田口善夫: 特発性間質性肺炎に合併する肺がん治療の現状。呼吸器科 2008; 14: 121-125
- 9) 田口善夫: 特発性肺線維症の多くは慢性過敏性肺炎か。呼と循 2008; 56: 1021-1026
- 10) 田口善夫: 急性間質性肺炎。日本臨床 呼吸器症候群 I 2008; 382-384

2. 学会発表

- 1) 水口正義, 田中栄作, 井上哲郎, 櫻本 稔, 前田勇司, 谷澤公伸, 橋本成修, 加持雄介, 田口善夫: 間質性肺炎(IP)合併局所進行肺癌の治療について。第47回日本肺癌学会総会 2006.12.14 (横浜)

2) 田口善夫 (天理よろづ相談所病院呼吸器内科), 海老名雅仁 (東北大学), 井上義一 (NHO 近畿呼吸器疾患センター), 谷口博之 (公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科), 菅 守隆 (済生会熊本病院呼吸器内科), 貫和敏博 (東北大学):WEB 登録による IPF 急性増悪の検討。第 48 回日本呼吸器学会総会 2008.6.15

G. 知的財産権の出願・登録状況 (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

なし

びまん性肺疾患の病態における液性因子の関与

—ヒト BALF 中液性因子の網羅的検討とマウス肺線維症モデルにおける PDGF 受容体アンタゴニストの効果—

研究協力者 大田 健 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授

研究要旨 肺線維症を含むびまん性肺疾患において、治療標的たりうる液性因子を同定するために、我々は、1) ヒトのびまん性肺疾患の気管支肺胞洗浄液 (BALF) における網羅的な液性因子の検討や、2) 線維芽細胞の遊走・増殖因子である PDGF (platelet derived growth factor) に注目し、その阻害が、シリカ肺線維症モデルに及ぼす影響についての検討を行ってきたので、以下、その成果を記す。

1) 侵襲的な外科的生検を行わずに、鑑別、病型分類、予後予測に有用な指標を確立することを目的とし、サルコイドーシス (Sar 群 22 例)、特発性間質性肺炎 (COP 画像パターン群: COP 群 5 例、その他: IIP 群 19 例)、膠原病肺 (CVD 群 8 例) の BALF 中液性因子 27 種を Luminex システムを用いて測定した。

MCP-1 は、COP、IIP、CVD で高値、Sar で低値であった。IL-1ra は COP で低値、IIP、CVD で高値、Sar で低値であった。VEGF は COP で高値、IIP、CVD で低値、Sar で高値であり、群間で特徴が分かれた。MCP-1/VEGF 比は、cut off 0.9 未満で、Sar を感度 95.5%、特異度 96.7% で、また、MCP-1/IL-1ra 比は、cut off 1.8 未満で、蜂巢肺を有する IIP 4 例を COP 5 例から鑑別できた。COP + IIP 全体では、MCP-1/IL-1ra < 1.8 では 2/5 例が予後不良に対し、> 1.8 では 3/15 例のみが予後不良であった。疾患鑑別や予後予測に有用な指標の候補を抽出した。

2) PDGF は線維芽細胞の遊走・増殖因子であり、その阻害は肺線維症の有用な治療戦略と想定される。狭心症治療薬として臨床使用されており、PDGF 受容体アンタゴニストである trapidil によって、マウスのシリカ肺線維症を抑制できるかどうかを検討した。C57BL/6 に、シリカを点鼻投与し、翌日より 14 日間連続で trapidil を腹腔内投与し、15 日目に解析した。

BALF 中の総細胞数、リンパ球数、好中球数、マクロファージ数、線維化の生化学的指標であるヒドロキシプロリン量は trapidil によって有意に抑制され、組織学的にも、肺胞隔壁の肥厚や、炎症細胞浸潤が抑制された。trapidil は炎症細胞浸潤、線維化の双方を抑制することが示された。マウス肺線維症モデルにおける PDGF 経路の重要性を示唆するとともに、PDGF 経路を抑制する治療戦略として、既に臨床使用されている trapidil がひとつの選択肢たりうる可能性が示唆された。

共同研究者

長瀬洋之、小島康弘、吉原久直

帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科

1. びまん性肺疾患における BALF 中液性因子の網羅的検討

A. 研究目的

びまん性肺疾患の診断は、気管支鏡検査による肺生検や、気管支肺胞洗浄で総合的に行われているが、特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary