

当院における間質性肺炎合併進行期原発性肺癌の治療成績

宮本 篤¹ 花田 豪郎¹ 宇留賀公紀¹ 高谷 久史¹ 杉本 栄康¹
諸川 納早¹ 藤井 丈士² 黒崎 敦子³ 岸 一馬^{1*}

[背景] 間質性肺炎合併肺癌の抗癌剤による治療成績の報告は僅少である。[目的] 間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の結果を後向きに検討する。[方法] 2003年から2009年に当院で経験した間質性肺炎合併肺癌患者22例(男性19例, 女性3例, 年齢中央値68歳)を対象とし, KL-6, SP-D等の線維化マーカー, 使用されたレジメン, 奏効率, 予後・副作用などを検討した。[結果] 肺癌の組織型は, 腺癌・扁平上皮癌各8例, 小細胞癌・大細胞神経内分泌癌各2例, その他2例で, KL-6の平均値は801 U/mL, SP-D 184 ng/mLであった。肺癌の治療は化学療法単独が21例(平均2.8レジメン), 化学放射線療法が1例であった。一次治療としてカルボプラチン併用療法が19例に実施された。一次治療の奏効率は27.3%, 生存期間中央値は328日, 1年生存率は40.7%であった。一次治療後に間質性肺炎の急性増悪は2例(9.1%)に発症したが, 全治療経過中では7例(31.8%)に認められ, 5例が急性増悪により死亡した(死亡率71.4%)。[結論] 間質性肺炎合併肺癌に対して化学療法は有効であるが間質性肺炎急性増悪のリスクが高い。

Efficacy and toxicity of systemic chemotherapy for advanced lung cancer associated with interstitial pneumonia

A. Miyamoto, S. Hanada, H. Uruga, H. Takaya, H. Sugimoto,
N. Morokawa, A. Kurosaki, T. Fujii, K. Kishi

*Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Department of Pathology, Department of Diagnostic Radiology,
Toranomon Hospital, Tokyo, Japan*

[Introduction] Lung cancer frequently occurs in patients with interstitial pneumonia. However, there are few reports about treatment for advanced lung cancer associated with interstitial pneumonia (aLC-IP). The aim of this study is to evaluate efficacy and toxicity of systemic chemotherapy for the patients of aLC-IP. [Subject and Method] Between January 2003 and September 2009, 22 consecutive patients (19 males, 3 females, with a median age of 68 yrs) who had aLC-IP received systemic chemotherapy. We reviewed serum markers for IP (KL-6, SP-D), the objective response, overall survival and side effects of chemotherapy in these patients. Objective tumor responses were assessed according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumor. [Results] Histologic type was adenocarcinoma in 8, squamous cell carcinoma in 8, small cell carcinoma in 2, large cell neuroendocrine carcinoma in 2, and non-small cell carcinoma in 2 patients, respectively. The mean value of KL-6 was 801 U/mL (normal range: <500 U/mL), SP-D was 184 ng/mL (normal range: <110 ng/mL). Nineteen patients (86.4 %) received carboplatin-based regimens as the first line treatment. The response rate was 27.3 %, and median overall survival was 328 days and one-year survival rate was 40.7%. After the treatment of lung cancer, acute exacerbation of interstitial pneumonia (IP-AEx) developed in 7 patients (31.8 %), and five of them were died of respiratory failure caused by IP-AEx (mortality rate: 71.4 %). [Conclusion] Systemic chemotherapy was effective for patients with aLC-IP, but the risk of developing IP-AEx was high.

はじめに

特発性間質性肺炎(Idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)における原発性肺癌合併による死亡は、本疾患の死因の10%程度を占める¹⁾。また、肺癌の発症は、IIPsを基礎疾患としない場合よりリスクが高く、一般に進行癌で発見される場合も少なくない^{2,3)}。関節リウマチ、強皮症などの膠原病関連間質性肺炎にも肺癌が合併することが知られている⁴⁾。

進行期IIPs合併肺癌(advanced lung cancer associated with interstitial pneumonia: aIP-LC)の治療においては、a)現在原発性肺癌の治療に使用可能な抗癌剤のうち、一部が間質性肺炎患者に対し使用禁忌となっており、その多くは慎重投与である。b)治療経過中にIP急性増悪(acute exacerbation: IP-AEx)を発症ししばしば致命的となる。c)日本人は欧米人に比べて薬剤性肺障害発症のリスクが4.5倍高いことがgefitinibの大規模コホート試験で明らかにされ、遺伝的背景から薬剤性肺障害が発生する確率が高いことが指摘されている⁵⁾。d)放射線療法がIP-AExを惹起する可能性があり、治療手段が一般の肺癌治療に比べて限定される、などの問題点がある。

aIP-LC患者は化学療法に関する臨床試験から除外されることが多く、その治療成績に関する報告は僅かである^{6,7)}。そこで、当院で経験したaIP-LCの治療成績をretrospectiveに検討した。

方 法

2003年から2008年までに当科で診断したaIP-LC患者22例を対象とし、間質性肺炎の分類、基礎疾患、肺癌診断時肺機能検査、KL-6、SP-Dなどの線維化マーカー、肺癌の組織型、臨床病期、治療、IP-AExの有無などを検討した。肺癌の治療効果はRECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)により判定した⁸⁾。間質性肺炎の診断およびIP-AExの診断基準は「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」⁹⁾に準じて行った。

¹⁾ 虎の門病院呼吸器センター内科
²⁾ 同病理部
³⁾ 同放射線診断科
^{*} びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

結 果

性別は男性19例、女性3例、年齢中央値は68歳であった。全例が喫煙歴を有し、Brinkman indexは220-2,400、中央値1,000であった。

間質性肺炎の診断は、組織診断例7例、臨床診断例15例であった。前者はUIP 5例、NSIP/unclassified各1例であった。後者は胸部CT上UIPパターン13例、non-UIPパターン2例を呈した。間質性肺炎の基礎疾患は1例の強皮症例を除き、21例が特発性であった。

原発性肺癌の臨床病期はstage IIIA期 3例、IIIB期 8例、IV期 7例、術後再発 4例で、肺癌の組織型は腺癌/扁平上皮癌各8例、大細胞神経内分泌癌(LCNEC)/小細胞肺癌(SCLC)各1例であった。

肺癌の治療は化学療法単独が21例、化学放射線療法が1例に行われた。化学療法単独21例のうち、2次治療を行った症例は17例、3次治療を行った症例は11例、4次治療以降は7例であった。全体で平均2.8レジメン(1-8レジメン)の化学療法が実施された。

1次治療としてプラチナ併用化学療法が19例、単剤治療が3例に行われた(Table 1)。非小細胞性肺癌(NSCLC)に対するレジメンはCBDCA(カルボプラチン)+PTX(パクリタキセル)が9例で最も多く、扁平上皮癌については4/8例(50%)がNDP(ネダプラチン)+ビンデシン(VDS)であった。

Table 1: 1次化学療法レジメン

CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, NDP: nedaplatin, VDS: vindesine, VNR: vinorelbine, DTX: docetaxel, VP16: etoposide, NSCLC: non-small-cell lung cancer, SCLC: small cell lung cancer, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma

NSCLC		計18例
<化学療法単独>		17例
CBDCA+PTX	9例	
NDP ± VDS	4例	
CBDCA+VNR	1例	
VNR	1例	
PTX	1例	
DTX	1例	
<化学放射線療法>		1例
weekly CBDCA+PTX+RTx 66Gy	1例	
SCLC/LCNEC		計4例
CBDCA+VP16	4	

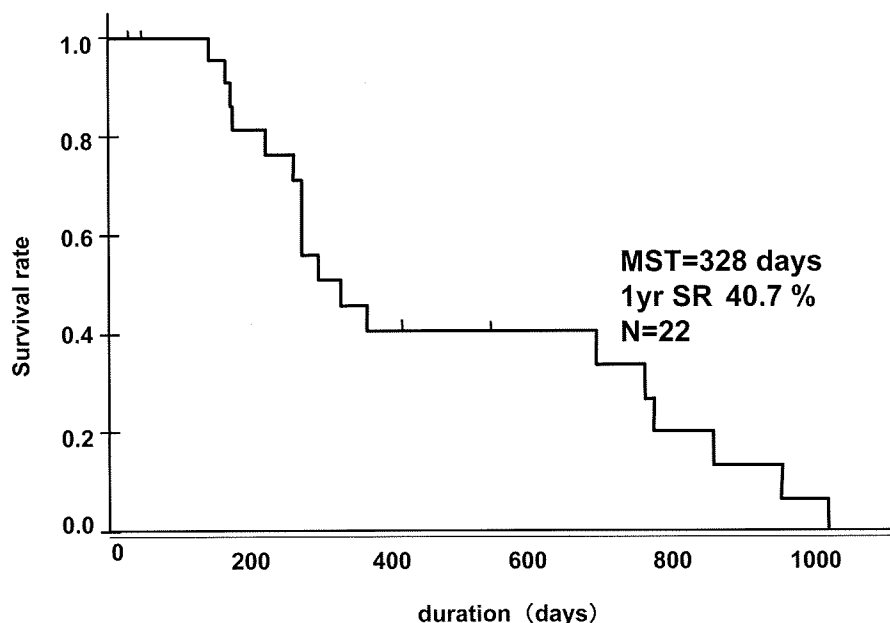


Figure1: 生存曲線.
MST: median survival time, 1yr SR: one-year survival rate

Table2: 急性増悪を発症した群(AE群)としなかった群(N群)の、肺癌診断時における線維化マーカーや呼吸機能検査の比較. AE群では%FVCが有意に低値で、SP-Dは高値であった.

		AE群(n=7)	N群(n=15)	p値
線維化マーカー				
KL-6	(U/mL)	594 (534-825)	878 (357-1968)	0.467
SP-D	(µg/L)	243.1 (146.9-594)	138.3 (38.7-408.4)	0.048
肺機能検査				
VC	(L)	2.83 (1.34-3.31)	3.33 (1.57-4.40)	0.157
%VC	(%)	69.0 (37.0-91.2)	86.5 (66.0-120)	0.119
FVC	(L)	2.53 (1.34-2.94)	3.27 (1.43-4.44)	0.070
%FVC	(%)	69.0 (37.0-75.4)	86.5 (66.0-124)	0.047
FEV1.0	(L)	2.29 (1.25-2.66)	2.56 (1.03-3.40)	0.322
FEV1.0%	(%)	84.9 (78.6-93.0)	78.3 (59.0-97.7)	0.158
PaO2	(torr)	79.5 (67.0-112)	80.0 (57.0-102)	0.763

Mann-Whitney U検定

1次治療の全体の奏功率は27.3%(6/22)で、組織型別ではNSCLCが27.8%(5/18), SCLCおよびLCNECが25.0%(1/4)であった。1次治療における病勢コントロール率(PR+SD)は63.6%(14/22)であった。2次治療の奏功率は0%(0/17), 病勢コントロール率は23.5%(4/17)で、2次治療以降でPRが得られた症例はなかった。

Kaplan-Meire法による生存曲線をFigure.1に示す。生存期間中央値は328日、1年生存率は40.7%であった。

治療全経過中のIP-AEx発症率は31.8% (7/22)であり、死亡率は71.4%(5/7)にのぼった。その発症時

期は1次治療後が2例、2次治療後が3例、3次治療以降が2例で、1次治療後に限定するとIP-AExの発症率は9.1%であった。

IP-AExを発症した群(AE群7例)の間質性肺炎の分類は、組織診断によるUIPが5例、画像診断によるUIPパターンが2例で、いずれもIPF/UIPであった。AE群7例とAExを発症しなかった群(N群15例)の肺癌診断時肺機能、線維化マーカーなどの各パラメーターを比較すると、%FVCはAE群で統計学的に有意に低値であり、SP-DはAE群で有意に高値を示した(Table2)。その他、VC、FEV1.0、KL-6、PaO₂には有意差がなかった。

Table3: AE群7例の間質性肺炎急性増悪に対する治療と転帰。
mPSL: methyl prednisolone, CsA: Cyclosporin A

◇治療法	
mPSLパルス療法	2例
mPSLパルス療法+CsA	4例
PSL 30mg/day	1例
◇経過・死因	
急性増悪により死亡	5例
急性増悪より回復し癌死	2例
◇急性増悪発症から死亡までの期間(n=5)	
8-256日、中央値72日	

AE群に対する治療の詳細はmPSL ステロイドパルス療法(mPSL: methyl prednisolone, 1g/day 3days / cycle) 2例, mPSLステロイドパルス療法とCyclosporin A(CsA)併用療法が4例, PSL 30mg/day投与が1例であった。AE群の転帰は, 7例中5例(71.4%)がIP-AExによる呼吸不全で死亡し, 2例がIP-AExから回復して, 化学療法の続行が可能でありIP-AExの再燃を認めなかった。この2例の死因は癌死であった。IP-AExによる呼吸不全で死亡した5例のAEx発症から死亡までの期間は, 8-256日, 中央値72日であった(Table3)。

N群15例の死因は全例癌死であった。

考 察

75歳未満で全身状態良好なIV期原発性肺癌患者に対する標準治療はプラチナ製剤を含む併用化学療法である。国内で実施されたFACS試験の結果から, プラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用療法でその組み合わせによる効果に差はなく, 奏効率30.1~33.1%, 生存期間中央値11.4~14.0ヶ月, 1年生存率48.3~59.6%であった(10)。また, 高齢者肺癌患者には第3世代抗癌剤の単剤療法が推奨されている(11,12)。

今回の検討では年齢中央値が68歳と比較的若年であって, 19/22例で1次治療としてプラチナ併用化学療法が行われた。全体の奏効率は27.3%(6/22), 生存期間中央値328日, 1年生存率40.7%と, IP非合併肺癌患者のそれと比較して遜色のない結果であった。従って, 間質性肺炎の合併患者にも一般の肺癌患者と同様にPS良好であれば1次治療としてプラチナ併用化学療法が推奨されると考える。

副作用として1次治療後にIP-AExが発症した頻度は9.1%(2/22)であったが, 2次治療後に3例, 3次治療以降に2例のIP-AExが発症した。それらは組織診断によるIPF/UIP2例, 臨床診断によるUIPパターン5例で, 全例がIPF/UIPと考えられた。一般的に自然経過でIPF/UIPが急性増悪を発症する確率は2年間の観察期間に9.6%, 死亡率78%との報告や(13), 9ヶ月の観察期間に14%との報告もあり(14), 1次治療後のIP-AEx発症率は許容可能な範囲と思われる。なお, 今回の検討からは, %FVC低値とSP-D高値がIP-AExのリスクであった。

全22例の経過中には31.8% (7/22)で急性増悪が発症し, その死亡率は71.4%であった。全身化学療法は全体で平均2.8レジメン(1-8レジメン)実施されたが, 2次治療以降の奏効例はなく, 5/7(71.4%)の症例は2次治療以降にIP-AExが発症したことから, 2次治療以降の全身化学療法は慎重に検討する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 吉村明修, 弦間昭彦, 工藤翔二: 特発性肺線維症と肺癌. 日本医事新報 2004; 4206: 18-24
- 2) 谷村一則, 清水透, 本間行彦ら: 特発性間質性肺炎と肺癌合併例の特徴—とくに頻度, 組織型, 発生部位, 病期, 年齢, 肺機能について—. 日胸疾会誌 1987; 25: 216-221
- 3) 谷村繁雄, 友安浩, 伴場次郎ら: 特発性間質性肺炎に合併した肺癌に対する手術の検討. 日胸 1992; 51: 208-213
- 4) Yang Y, Fujita J, Tokuda M et al: Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. Rheumatol Int 2001; 21: 106-111
- 5) S Kudoh, H Kato, Y Nishiwaki et al: Interstitial lung diseases in Japanese patients with lung cancer. AJRCCM 2008; 177: 1348-1357
- 6) 深水玲子, 井上義一, 新井徹ら: 肺癌合併特発性間質性肺炎の画像パターンと予後の解析. 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17年度報告書. 2005: 96-99
- 7) K Isobe, Y Hata, S Sakamoto et al; Clinical characteristics of acute respiratory deterioration

- in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology* 2010; 15: 88-92
- 8) JCOG 運営委員会: 固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)-日本語訳 JCOG 版- Excerpta Media, Japan/Elsevier Science K.K. 2002.
- 9) 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. 2004. 南江堂.
- 10) Y Ohe, Y Ohashi, K Kubota et al; Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabin, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-323
- 11) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al; Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103
- 12) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al; Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597
- 13) Kim DS, Park JH, Park BK et al; Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27:143-150
- 14) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al; Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJRCCM* 2005; 171: 1040-1047

特発性NSIPにおけるUCTD診断の 臨床的意義に関する検討

千田 金吾* 河野 雅人 須田 隆文 貝田 勇介 中村祐太郎 乾 直輝

特発性NSIP (non-specific interstitial pneumonia) は、現在、特発性間質性肺炎の一病型として独立した疾患と認識されてきている。一方で、Kinderらは特発性NSIPの多くが自己免疫性疾患であるUCTD (undifferentiated connective tissue disease) の診断基準を満たしており、特発性NSIPはUCTDの肺病変であると提唱している。今回、KinderらのUCTD診断基準を用いて、自験の特発性NSIPにおけるUCTDの頻度を明らかにし、さらに、診断基準を満たす症例 (UCTD-NSIP) と満たさない症例 (Non-UCTD-NSIP) との臨床像について比較検討した。結果は、特発性NSIP 47例中22例 (47%) がUCTDの診断基準を満たした。また、UCTD-NSIPの方が有意にBAL中リンパ球分画の高値を示し ($P<0.05$)、CD4/8比率の低値 ($P<0.05$) を示した。両群で患者背景、肺機能検査、画像所見、病理組織所見について有意な差は見られなかった。予後はUCTD-NSIPの方が良好であり (log rank $P<0.01$)、UCTDの診断は特発性NSIPの独立した予後規定因子であった。

Diagnosis of undifferentiated connective tissue disease (UCTD) has a clinical importance in idiopathic non-specific interstitial pneumonia (NSIP)

Kingo Chida, Masato Kono, Takafumi Suda, Yusuke Kaida, Yutaro Nakamura, Naoki Inui

Second Division, department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Recently, idiopathic non-specific interstitial pneumonia (NSIP) has been considered a distinct disease entity as one of the type of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). Kinder et al. reported that idiopathic NSIP is the lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease (UCTD) because most of idiopathic NSIP patients fulfilled in the diagnosis for UCTD. In this study, we used the Kinder's UCTD diagnosis criteria and examined the proportion of UCTD in idiopathic NSIP, and compare between the patients with UCTD diagnosis criteria (UCTD-NSIP) and those without UCTD diagnosis criteria (Non-UCTD-NSIP). As a result, 47% of idiopathic NSIP patients fulfilled the UCTD criteria. UCTD-NSIP showed significantly higher rates of lymphocytes, and significantly lower rates of CD4/8 in bronchoalveolar lavege (BAL) than Non-UCTD-NSIP. Between UCTD-NSIP and Non-UCTD-NSIP, there was no significant difference in the patient characteristics, the results of pulmonary function tests, radiological findings and histopathological findings. Interestingly, the survival of UCTD-NSIP was significantly better than Non-NSIP-UCTD, and the diagnosis of UCTD showed independently good prognosis factor.

はじめに

特発性NSIP (non-specific interstitial pneumonia) は、現在、特発性間質性肺炎の一病型として独立した疾患と認識されてきている³⁾。一方で、Kinderらは、特発性NSIPの多くが自己免疫疾患であるUCTD (undifferentiated connective tissue disease) の診断基準を満たしており、特発性NSIPはUCTDの肺病変であると提唱している⁴⁾。しかしながら、UCTDの疾患概念や診断基準についてはコンセンサスが得られておらず、また、本当に特発性NSIPはKinderらの示すUCTDの肺病変であるかどうかについても議論がある⁵⁾。さらに、特発性NSIPにおけるUCTD診断基準を満たす症例の臨床的意義についても明らかとなっていない。

今回、我々は、KinderらのUCTD診断基準を用いて、自験の特発性NSIPにおけるUCTDの頻度を明らかにし、さらに、UCTD診断基準を満たす症例(UCTD-NSIP)と満たさない症例(Non-UCTD-NSIP)の臨床像について比較検討した。

対象と方法

当院関連施設において、外科的肺生検にて診断された特発性NSIPで、診療録にて十分な臨床情報が得られた67例のうち、KinderらのUCTD診断基準の検査項目の6項目中4項目未満しか測定されなかった9例、経過中に膠原病を発症した6例(全例、多発性筋炎/皮膚筋炎を発症)を除外し、最終的に47例を本研究の対象症例とした。これらを、UCTD診断基準を満たす症例(UCTD-NSIP)と満たさない症例(Non-UCTD-NSIP)の2群に分け、背景、画像所見、病理組織所見、予後などについてレトロスペクティブに比較検討した。

研究結果

KinderらのUCTD診断基準をTable 1.に示す。特発性NSIP 47例のうち、UCTD-NSIPは22例(47%)、Non-UCTD-NSIPは25例(53%)であった(Table 2)。

浜松医科大学第二内科学講座

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

Table 1. Kinder's diagnostic criteria for patients with undifferentiated connective tissue disease

Symptoms associated with connective tissue disease;	
At least one of the following symptoms	
1.	Raynaud's phenomenon
2.	Arthralgias / multiple joint swelling
3.	Photosensitivity
4.	Unintentional weight loss
5.	Morning stiffness
6.	Dry mouth or dry eyes (sicca features)
7.	Dysphagia
8.	Recurrent unexplained fever
9.	Gastroesophageal reflex
10.	Skin change (rash)
11.	Oral ulceration
12.	Nonandrogenic alopecia
13.	Proximal muscle weakness
Evidence of systemic inflammation in the absence of infection;	
Positive findings for at least one of the following	
1.	Antinuclear antigen
2.	Rheumatoid factor
3.	Anti-Scl 70 antibody
4.	SS-A or SS-B
5.	Jo-1 antibody
6.	Sedimentation rate (> two times normal), C-reactive protein

膠原病関連症状は、UCTD-NSIPでは、皮疹(50%)、Raynaud症状(42%)、関節症状(24%)などの頻度が高く、Non-UCTD-NSIPではほとんど見られなかった。また、自己抗体は、UCTD-NSIPでは、抗核抗体(69%)、リウマチ因子(15%)、抗SS-A抗体(16%)、抗Jo-1抗体(13%)が陽性となり、Non-UCTD-NSIPでも抗核抗体(37%)、リウマチ因子(18%)、抗SS-A抗体(8%)が陽性を示した。両群における年齢、性別、喫煙歴、観察期間、臨床症状、身体所見、治療内容はいずれも統計学的有意差は認めなかったが、UCTD-NSIPの方が、女性、非喫煙者が多い傾向を

Table 2. Baseline characteristics

	UCTD-NSIP	Non-UCTD-NSIP	P value
No. of cases, n	22	25	
Age, years	57 (24 - 77)*	58 (38 - 83)	n.s.
Sex, male/female	8 / 14	14 / 11	n.s.
Smoking history, Current/Ex/Never	3 / 7 / 12	10 / 6 / 9	n.s.
Observation periods, months	46 (5 - 206)	49 (5 - 166)	n.s.
Symptoms			
Cough, %	73	60	n.s.
Dyspnea on effort, %	15	20	n.s.
Physical findings			
Fine crackles, %	77	76	n.s.
Crabbing finger, %	9	5	n.s.
Treatment			
No medication, %	23	20	n.s.
PSL alone, %	45	52	n.s.
PSL + ISA, %	32	28	n.s.

*, median (range)

PSL, prednisolone; ISA, immunosuppressive agent; n.s., not significant

Table 3. Laboratory findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage findings

	UCTD-NSIP	Non-UCTD-NSIP	P value
Laboratory findings			
LDH, IU/L	333 ± 149	293 ± 104	n.s.
CPK, IU/L	252 ± 415	94 ± 50	n.s.
CRP, mg/dL	0.87 ± 1.00	0.60 ± 1.55	n.s.
Sedimentation rate, mm/hr	38 ± 7	22 ± 16	n.s.
KL-6, U/mL	1690 ± 1194	1792 ± 1410	n.s.
SP-D, ng/mL	261 ± 203	263 ± 132	n.s.
PaO ₂ on room air, Torr	78 ± 13	78 ± 14	n.s.
Pulmonary function tests			
FVC, % predicted	61 ± 15	70 ± 22	n.s.
DLco, % predicted	60 ± 17	72 ± 28	n.s.
Bronchoalveolar lavage (BAL)			
Total cell count, × 10 ⁵ /mL	2.62 ± 1.86	2.32 ± 2.07	n.s.
Macrophages, %	61.6 ± 30.0	84.1 ± 9.7	n.s.
Lymphocytes, %	28.9 ± 29.1	11.4 ± 9.8	< 0.05
Neutrophils, %	3.2 ± 4.0	2.1 ± 2.8	n.s.
CD4/8 ratio	1.03 ± 1.2	2.49 ± 2.83	< 0.05

Mean ± SD

n.s., not significant

示した (Table 2).

両群における検査所見, 肺機能検査でも統計学的有意差は認めなかったが, UCTD-NSIPの方が, 赤沈やCPKが高値の症例が多く, %FVCや%DLcoが

低値の症例が多い傾向が見られた (Table 3). 気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage; BAL) 所見では, UCTD-NSIPにおいてリンパ球分画の有意な高値を認め, CD4/8比率の有意な低値を認めた (Table 3).

Table 4. HRCT findings

	UCTD-NSIP	Non-UCTD-NSIP	P value
Distribution (upper/lower/diffuse), %	0 / 83 / 17	0 / 65 / 35	n.s.
Ground-glass opacity, %	100	100	n.s.
Consolidation, %	67	40	n.s.
Reticular opacity, %	78	75	n.s.
Bronchovascular bundle thickening, %	62	35	n.s.
Interlobular septal thickening, %	22	45	n.s.
Traction bronchiectasis, %	94	95	n.s.
Honeycombing, %	0	10	n.s.
Cysts, %	6	10	n.s.
Lymph nodes swelling, %	17	15	n.s.
Pleural effusion, %	0	0	n.s.

n.s., not significant

Table 5. Histopathological findings

	UCTD-NSIP	Non-UCTD-NSIP	P value
Cellular NSIP / Fibrotic NSIP, n	2 / 20	2 / 22	n.s.
Alveolar wall inflammation	2.0 ± 0.4	1.9 ± 0.6	n.s.
Intra-alveolar macrophages	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.8	n.s.
Organizing pneumonia	0.8 ± 0.8	0.6 ± 0.7	n.s.
Germinal center	0.7 ± 1.2	0.3 ± 0.5	n.s.
Fibrosis	2.2 ± 0.6	2.2 ± 0.8	n.s.
Fibroblastic foci	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.7	n.s.
Honeycombing	0.3 ± 0.8	0.8 ± 0.3	n.s.
Pleural lesion	0.3 ± 0.9	0.3 ± 0.9	n.s.

Mean ± SD

n.s., not significant

HRCT所見をTable 4に示す。病変の分布や各所見の頻度において両群間で統計学的有意差はないが、UCTD-NSIPではConsolidationや気管支血管束の肥厚が多く、Non-UCTD-NSIPでは小葉間隔壁の肥厚やHoneycombingが多い傾向を示した。

病理組織所見をTable 5に示す。各所見は2名の呼

吸器病理医によって、0から3までのスコアにて半定量的に評価された。Cellular NSIPとFibrotic NSIPの頻度や各所見において両群間で統計学的有意差は見られなかったが、UCTD-NSIPではGerminal centerが多く、Non-UCTD-NSIPではHoneycombingが多い傾向を示した。

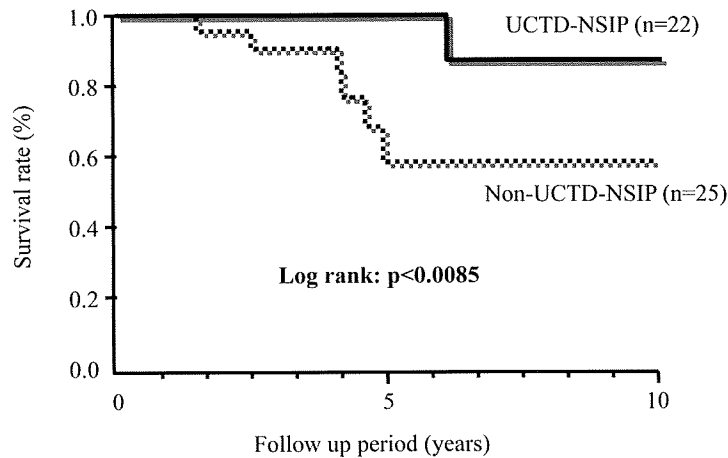


Figure 1. Survival curve

Table 6. Univariate cox proportional hazard models predicting survival in idiopathic NSIP

	Hazard ratio	95% CI	P value
Age	0.614	0.279 – 1.209	0.164
Sex (female)	0.979	0.909 – 1.054	0.583
Non-UCTD diagnosis	3.225	1.357 – 13.98	0.0053
Smoking history (current)	1.569	0.539 – 1.001	0.556
Laboratory findings			
LDH, IU/L	0.996	0.990 – 1.030	0.220
KL-6, U/mL	0.999	0.998 – 1.000	0.460
SP-D, ng/mL	0.989	0.958 – 1.005	0.274
Pulmonary function tests			
FVC, % predictive	1.002	0.973 – 1.032	0.841
DLco, % predictive	1.030	0.991 – 1.072	0.123
BAL findings, %			
Lymphocytes	0.917	0.786 – 0.987	0.0107
Neutrophils	0.941	0.692 – 1.088	0.531
Eosinophil	0.982	0.722 – 1.202	0.880
CD4/8 ratio	0.962	0.668 – 1.200	0.774

CI, confidence interval

予後に関しては、UCTD-NSIPと比較してNon-UCTD-NSIPの方が有意に不良であった (Fig 1) ($P < 0.0085$)。全例を対象とし、Cox比例ハザードモデルを用いて予後因子を解析したところ、単変量解析では、種々の因子の中でNon-UCTD-NSIPの診断がハザード比3.225で死亡に関する有意な予後因子

であった (Table 6)。また、BAL中リンパ球分画は、ハザード比0.917と有意な予後因子であった。年齢、性別、喫煙歴、間質性肺炎のマーカー、肺機能検査などは有意な予後因子とはならなかった。さらに、年齢、性別、Non-UCTD-NSIP診断、BAL中リンパ球分画を用いた多変量解析でも、Non-UCTD-NSIP

Table 7. Multivariate cox proportional hazard models predicting survival in idiopathic NSIP

	Hazard ratio	95% CI	P value
Age	0.839	0.213 – 3.190	0.793
Sex (female)	0.970	0.843 – 1.098	0.636
Non-UCTD diagnosis	3.189	1.092 – 15.64	0.032
BAL findings, %			
Lymphocytes	0.868	0.692 – 0.710	0.0107

CI, confidence interval

診断はハザード比3.189の独立した予後不良因子であった (Table 7).

考 察

1994年にKatzensteinらによって提唱されたNSIPの概念は¹⁾, 2002年のATS/ERS共同コンセンサスにおいて特発性間質性肺炎の一病型として暫定的診断と定義され²⁾, 2008年のATS projectの報告を経て, 現在では特発性間質性肺炎における独立した疾患として捉えられるようになってきている³⁾. しかしながら, NSIPを示す疾患は多岐にわたり, 膠原病をはじめとした疾患の鑑別は重要と考えられている.

一方, NSIPと自己免疫疾患との関連は以前から指摘されている. 近年, 膠原病肺における主要な病理組織所見はNSIPであることが明らかになってきていることや⁶⁾⁻⁹⁾, 肺病変先行型の膠原病の多くがNSIPであったことなどが報告されている¹⁰⁾. また, 特発性NSIPのうち約10%に関節痛, Raynaud症状, 筋肉痛などの膠原病関連症状を認めることや³⁾, 抗核抗体の陽性率が47-53%と高いこと³⁾¹¹⁾, 特発性NSIPのうち3~10%が経過中に膠原病を発症することなども報告されており³⁾¹¹⁾, 特発性NSIPの少なくとも一部は膠原病肺ではないかと考えられている. 本検討でも, 特発性NSIP 65例中6例 (10%) が経過中に膠原病を発症していた. さらに, Fujitaらは, 特発性NSIPと自己免疫疾患に合併したNSIPとは臨床, 画像, 病理組織からは鑑別困難あることから, 特発性NSIPを自己免疫性間質性肺炎として考える報告をし¹²⁾, Kinderらは, 特発性NSIPの多くが自己免疫疾患であるUCTDの診断基準を満たして

おり, 特発性NSIPはUCTDの肺病変であると提唱している⁴⁾.

本検討では, 特発性NSIPの約半数がKinderらのUCTD診断基準を満たした. Kinderらの報告の88%よりかなり低い頻度であったが, 特発性NSIPの少なくとも一部はUCTDの診断基準を満たすと考えられた. Kinderらの報告では, 全例に外科的肺生検や十分な自己抗体測定が行われているわけでないことや, 逆流性食道炎が高頻度で認められる点などが本検討とは異なっており, 結果に影響している可能性が考えられた. また, Non-UCTD-NSIPに比較し, UCTD-NSIPの方が肺機能検査は低い傾向を示していたにもかかわらず, UCTD-NSIPの方が有意に予後良好を示し, UCTD-NSIPの治療反応性が良好であることを示唆する結果であった. さらに, 予後因子解析においてもUCTD診断は独立した予後規定因子を示したが, 特発性NSIPの予後因子についての報告は少なく¹¹⁾¹³⁾, さらに検討が必要であると考えられた.

UCTDの概念は, 1980年にLeRoyらによって報告され¹³⁾, 膠原病に関連した症状や検査所見があるにもかかわらず, 既知の膠原病の診断基準を満たさない疾患とされている. MoscaらはUCTDの診断を, (1) 既知の膠原病を発症していないが関連する症状を有する, (2) 抗核抗体陽性, (3) 少なくとも3年以上の経過を満たすと定義しているが¹⁴⁾, 現状ではUCTDの疾患概念や診断基準について十分なコンセンサスは得られてはいない. また, KinderらのUCTD診断基準には, 経過期間の定義の記載がないことや, 赤沈やCRPなどの非特異的炎症マーカーが含まれている点などが疑陽性例を多くしていると

の指摘があり⁵⁾、その妥当性に関しては今後の検討課題であると考ええる。

本検討では、これら問題点を含む Kinder らの UCTD 診断基準を用いたが、特発性 NSIP の中で少なくとも膠原病に類似した症状や検査所見を有する症例が約半数に存在し、それらの症例は有意に予後良好であるという非常に示唆に富む結果を示した。今後、特発性 NSIP と UCTD の関連が明らかにするために、UCTD の疾患概念や診断基準を確立し、前向きな検討が行われることが望まれる。

参考文献

- 1) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-47.
- 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) Travis WD, Hunninghake G, King TE, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
- 4) Kinder BW, Collard HR, Koth L, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.
- 5) Kim DS, Nagai S. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. An unrecognized autoimmune disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 632-3.
- 6) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, *et al.* Polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-5.
- 7) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, *et al.* Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-6.
- 8) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, *et al.* Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-8.
- 9) Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009; 103: 846-53.
- 10) Sato T, Fujita J, Yamadori I, *et al.* Non-specific interstitial pneumonia; as the first clinical presentation of various collagen vascular disorders. *Rheumatol Int* 2006; 26: 551-5.
- 11) Park IN, Jagal Y, Kim DS, *et al.* Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.
- 12) Fujita J, Ohtsuki, Yoshinouchi T, *et al.* Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respir Med* 2005; 99: 234-40.
- 13) Latsi PI, Bois RM, Nicholson AG, *et al.* Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognosis value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.
- 14) LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 341-3.
- 15) Mosca M, Neri R, Bombaridieri S. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 615-20.

外科的肺生検確定線維性間質性肺炎に対する 少量ステロイドおよびシクロスポリンA併用療法の 前向き検討：長期効果について

廣重 滋夫 一門 和哉 保田 祐子 久田 友哉
荒川 尚子 本田美津子 川村 宏大 具嶋 泰弘
村中 裕之 岩本 範博 岩谷 和法 吉岡 正一 菅 守隆*

Long-term Efficacy of Cyclosporine A and Low-Dose Prednisolone in Fibrosing Interstitial Pneumonia Diagnosed by Surgical Lung Biopsy: Prospective Study

Shigeo Hiroshige, Kazuya Ichikado, Yuko Yasuda, Tomoya Kuda,
Naoko Arakawa, Mitsuko Honda, Kodai Kawamura, Yasuhiro Gushima,
Hiroyuki Muranaka, Norihiro Iwamoto, Kazunori Iwatani, Masakazu Yoshioka, and Moritaka Suga

Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

PURPOSE: We reported that the combination therapy of cyclosporine A (CsA) and low-dose prednisolone (PSL) was effective in patients with fibrosing nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP) and may be a potential therapy to differentiate cases of usual interstitial pneumonia (UIP) from pathologically indistinguishable fibrosing interstitial pneumonia. We conducted a prospective evaluation to examine the long-term efficacy of CsA and low-dose PSL in patients with a biopsy-proven fibrosing interstitial pneumonia and to evaluate whether the response to this therapy would be a biomarker to differentiate cases of UIP from pathologically indistinguishable UIP/f-NSIP.

METHODS: Two independent expert pathologists prospectively evaluated the pathologic lung specimens obtained from 20 patients suspected interstitial pneumonia by surgical lung biopsy. Of 20 patients there were eleven men and nine women (60.9 ± 9.8 years). Their pathological diagnoses were divided into two patterns between the two pathologists: eight patients with concordant diagnosis of f-NSIP and twelve patients with discordant diagnosis of UIP/f-NSIP. All patients were treated by CsA and low-dose PSL (10mg/day) for 31.1 ± 13.0 months.

RESULTS: Eight patients with concordant diagnosis of f-NSIP showed significant improvement of %predicted vital capacity ($p < 0.05$), while twelve patients with discordant diagnosis of UIP/f-NSIP did not. According to response criteria of the ATS/ERS consensus statement, 87.5% of concordant cases improved and unchanged, but 66.7% cases of discordant ones showed worsened.

CONCLUSION: The combination therapy of CsA and low-dose PSL was effective in long-term follow up patients with fibrotic NSIP and may be a potential therapy to differentiate cases of UIP from pathologically indistinguishable fibrosing interstitial pneumonia.

はじめに

2002年発表されたATS/ERS consensus statementにおいて臨床所見と合わせて、典型的な通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)のHRCT所見を呈する場合には、特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の臨床診断が可能と報告された。1) 一方で、非典型的画像所見の場合には、外科的肺生検を含めた診断が必要とされ、さらに、病理所見だけでなく、臨床-画像-病理を総合した診断(Clinico-Radiological-Pathological diagnosis: CRP diagnosis)により、診断確度を高めるべきことが提唱されている。しかしながら、CRP diagnosisを実際どのように行うかの具体的表記はなく、臨床の場では、治療反応性や経過を考慮した上での診断が必要になると考えられる。

IPF/UIPと頻度や治療反応性の上でもっとも鑑別が問題となるfibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP)は、積極的な免疫抑制剤の併用治療によりIPF/UIPとの予後の違いが報告されている。2)

2007年我々はf-NSIPとUIPの鑑別が問題となる線維性間質性肺炎(15症例内f-NSIP 7症例f-NSIP/UIP8症例, 観察期間13.2±6.8ヶ月)において一律に、少量ステロイドとシクロスポリンAによる治療反応性を前向きに検討し、同併用療法はf-NSIPに対して有効であり、病理学的にUIP/f-NSIP診断困難症例に対して、CRP diagnosisにおける治療反応性をみる上での、臨床的指標の有用性を示した3)。

今回本治療の長期効果について検討した。

対象と方法

症例

2004年10月から当院で外科的肺生検を施行し、線維性間質性肺炎(UIP または f-NSIP)と診断された症例のうち、プレドニゾロン10mg/dayにシクロスポリンA 2-3mg/kg/day(目標トラフ90-150 ng/ml)にて前向きに一律に治療を行い、6ヶ月以上(平均観察期間31.1±11ヶ月)の経過が得られた20症例

済生会熊本病院呼吸器科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1 当科にてVATS生検にて診断された線維性間質性肺炎20症例

性別	M/F: 11/9
年齢	60.9±9.8歳
治療	PSL 10mg/day + CsA 2-3mg/kg/day (トラフ 90-150ng/ml)
観察期間	31.1±13.0ヶ月
2名の病理医による病理診断	
Fibrotic NSIP(診断一致例)	8症例
UIP/Fibrotic NSIP(診断不一致例)	12症例

表2 治療前データの比較

	Fibrotic NSIP	UIP/fibrotic NSIP	
年齢	55.0±10.7	64.8±7.1	0.02
%VC	76.8±12.3	65.9±12.4	0.07
%DLCO	60.9±20.0	55.0±13.6	0.48
PaO ₂	85.3±23.5	81.8±14.1	0.70
KL-6	2565±1455	1969±1016	0.29

表3 BAL所見の比較

	Fibrotic NSIP	UIP/fibrotic NSIP	
総細胞数	1.83±0.75	1.62±1.25	0.71
AM	32.6±31.3	54.4±32.0	0.18
PMN	17.9±16.4	7.74±7.20	0.1
Ly	46.1±28.7	31.8±28.5	0.32
Eo	3.29±3.73	4.92±6.05	0.54

表4 病理診断とVATS前HRCT診断の対比

	Fibrosing NSIP (診断一致例: n = 8)	UIP / fibrosing NSIP (診断不一致例: n = 12)
5	Fibrosing NSIP	4
2	UIP/F-NSIP indeterminate	7
1	Chronic HP Probable UIP	1

を対象とした。(表1, 2, 3)

病理所見の評価

2名の病理医に個別に臨床情報と症例のkey画像を送付し、病理診断を依頼する形式で行った。それぞれの病理医からの病理診断を基に、診断確定群8

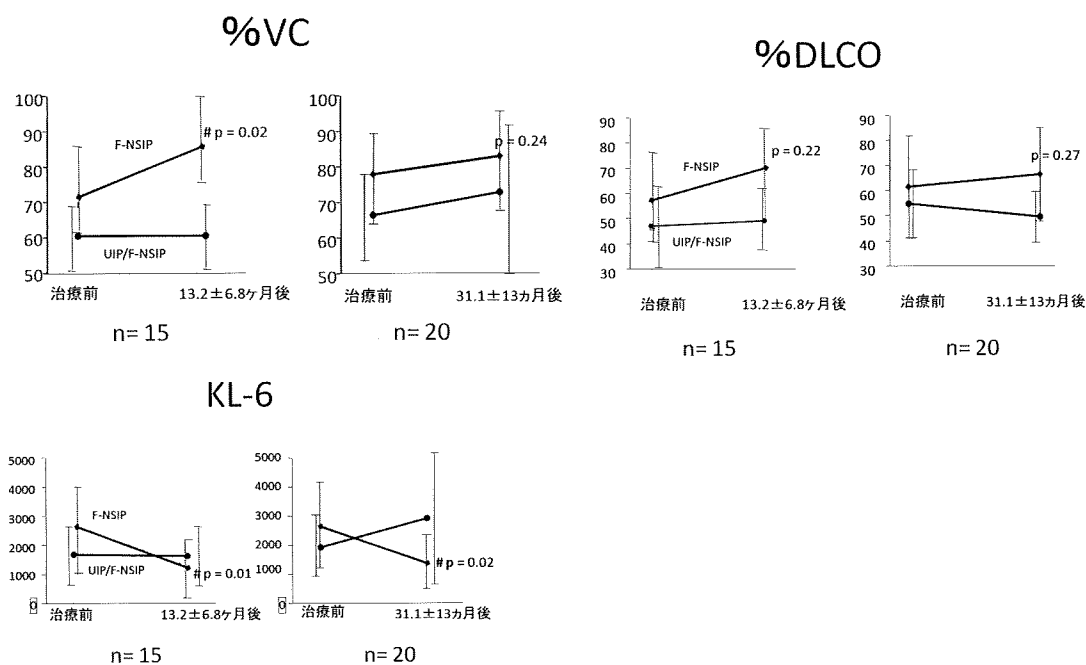


図1 F-NSIP 群は、治療前後でKL-6の優位な改善

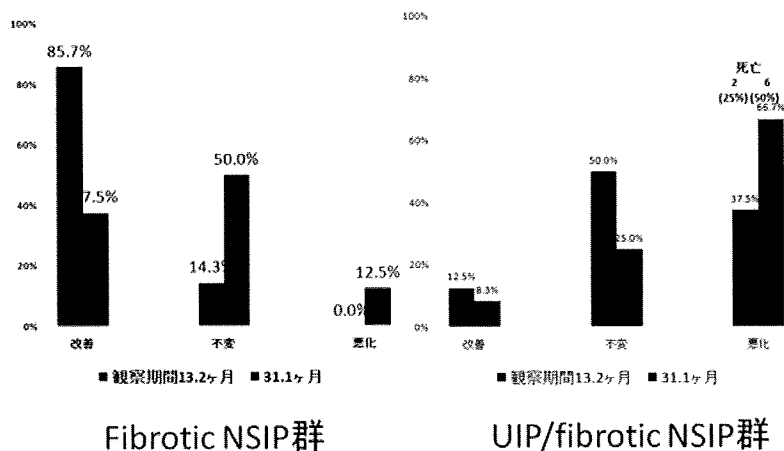


図2 ATS/ERS ガイドライン効果判定基準から

症例と診断未確定群 12 症例に分けられ、診断確定群の病理診断はすべて f-NSIP であり、診断未確定群の病理診断は、UIP と f-NSIP に分類された。

臨床所見の比較と、治療前後の治療反応性の評価

治療前後における肺機能指標 (%VC, % DLCO) と、血清マーカー (KL-6) の推移、さらに ATS/ERS Statement における治療反応性の評価基準に応じて、改善、不変および悪化に分類した。(図 1, 2)

結 果

1 治療前後の肺機能の指標と血清マーカーの推移
診断確定群と未確定群の各群における治療前後の

肺機能指標の推移と、血清マーカーの推移を図 1 に示す。診断確定群は、治療前後で優位な KL-6 の改善 (p=0.02) を認めた。% VC, % DLCO は有意差はなかったが、改善傾向を確認した。一方診断未確定群は、いずれの指標も治療による有意な改善はみられなかった。

2 ATS/ERS Consensus Statement の治療効果判定基準からの評価

診断確定群と診断未確定群の各群における治療前後の効果判定基準による結果を図 2 に示す。診断確定群は改善 37.5%、不変 50%、悪化 12.5% であった。一方 UIP/IPF 診断未確定群は不変、悪化で 91.7% を占め、悪化例には死亡症例 6 例が含まれた。

結語と考察

f-NSIPは外科的生検によってもUIPとの鑑別が困難である点、進行するとUIP同様に予後不良の場合がある点を勘案して、現時点ではステロイドと免疫抑制剤の併用療法を基本的治療とする。今回の検討において前回同様シクロスポリンAに10mgのプレドニゾロンを併用することで、f-NSIP症例への効果が確認された。ただし、前回は%VC、KL-6の有意な改善を認めたが、今回はKL-6のみの改善であった。効果判定においても改善症例の減少(前回85.7%→今回37.5%)、不変症例の増加(14.3%→50%)、悪化症例の増加(0%→12.5%)を認め、観察期間の延長に伴い、改善効果に限界を認め、病勢の安定化は維持できるものの、治療抵抗症例も認めるようになった。UIP/f-NSIPとの鑑別困難症例については、肺機能、血清マーカーともに改善なく効果判定でも改善症例8.3%、悪化症例66.7%と前回同様併用療法の効果は乏しいという結果になった。病理学的にも鑑別が困難な線維性間質性肺炎症例群は、VATS時のみのデータを総合しても、CRP diagnosisとして診断を決定することの困難な症例であり、当科では20症例中12症例と半数以上であった。

治療経過を含めた判断を要すると考えられるが、実際に、治療薬剤に何を選択して反応性を評価するか、ATS/ERSガイドラインでも明確にされていない。これまで、IPF/UIP症例と、f-NSIP症例の予後の違いは報告されている6)が、両群を同様の治療regimenにて治療して、その反応性を明確に示した報告は少ない。2)。

Kondohら2)は、外科生検症例のIPF/UIPとf-NSIPに限った検討にて、パルス療法後、20mg隔日の少量ステロイドとシクロフォスファミドの維持療法を一律に施行して、f-NSIP症例群で有意な改善を報告し、IPF/UIPとの治療反応性、予後の違いを明確にしている。この報告と同様に、今回の検討で行った少量ステロイドとシクロスポリンAの併用

療法は、反応性のあるf-NSIPと反応性の乏しい線維性間質性間質性肺炎群を線引きすることが可能であると考えられる。

今回の結果でf-NSIP症例で治療反応性を示したが、改善症例の減少、不変症例の増加を認めた。引き続き症例の蓄積と観察期間の延長が必要と考える。

参考文献

- 1) American Thoracic Society:Idiopathic pulmonary fibrosis:diagnosis and treatment. International consensus treatment.American Thoracic Society(ATS),and the European Respiratory Society(ERS).*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664.
- 2) Kondoh Y,Taniguchi H,Yokoi T,et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia.*Eur Respir J*2005;25:528-533.
- 3) 一門和哉,菅守隆,他.外科的肺生検fibrosing intersitital pneumonia症例に対する少量ステロイドおよびシクロスポリンAの前向き検討.2007年度びまん性肺疾患に関する調査研究.122-125
- 4) Flaherty KR,et al.Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP:survival implications. *Thorax* 2003;143-148
- 5) Johkoh T,et al.Nonspecific interstitial pneumonia:correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* 2002;225:199-204.
- 6) Nicholson AG,et al.The prognostic significance of the histologic pattern of intersitital pneumonia in patients with clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis.*Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213-2217.

非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果

久米 聖子 阿部 哲也 瀬戸口靖弘*

ARDS/ALIはいまだ致死率の高い難治性呼吸器疾患のひとつである。PMX-DHPは敗血症性ARDSの治療に用いられ一応の効果をあげているという知見を基に、ARDS同様、難治性で致死率の高い間質性肺炎の急性増悪や薬剤性肺障害の治療に対しても応用され複数の報告がなされている。現在、後ろ向き検討で全国調査の解析が進行している。本研究は、当科で経験した非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果を検討した。非敗血症性急性肺傷害6例、うち特発性間質性肺炎3例、薬剤性肺障害2例、ANCA関連1例でステロイドパルス療法後にPMX治療を行い、一時的なP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1等の改善は認めしたが、結果的には1ヶ月以内に全例死亡の転機をたどった。これまで報告された文献症例を含め検討したところ、生存者、非生存者を分ける有効なパラメータは明らかにできなかった。したがって、非敗血症性の急性肺障害についてのPMX療法については、適応症例の条件、各種臨床症状、血液等の生物学的パラメータをあらかじめ決定した上で前向き検討を実施する必要性があると考えられた。

Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Aseptic Acute lung injury

Kume S, Abe T, and Setoguchi Y

Division of Respiratory Medicine, The first Department of internal Medicine, Tokyo medical university

A polymyxin B immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion has been successfully used for the treatment of ARDS/ALI caused by endotoxemia. PMX therapy was also reported to provide better prognosis on ARDS/ALI caused by low titer of LPS or Staphylococcus bacteremia. Based upon this knowledge, PMX therapy began to be applied to acute exacerbations of interstitial pneumonia and drug-induced lung injury. The therapeutic effects remains unclear. We also experienced six patients with either exacerbation of IPF or drug induced lung injury who underwent PMX therapy after high dose of methylpredonisolone treatment, resulting in poor prognosis. In this study, we tried to clarify factors becoming the difference between survivor and non-survivor after PMX therapy, in comparison to reported cases in the same fashion. Investigation with the focus on age, initial P/F ratio, KL-6 level, commencing time from admission, number of cycles and duration of PMX therapy resulted in no significant difference between survivors and non-survivors. In conclusion, this study suggested that prospective study should be needed in adjusted background of acute lung injury.

背景目的

PMX-DHPはPMX(ポリミキシン)がlypopolysaccharide(LPS)を特異的に吸着することを応用した敗血症症候群治療のための血液浄化カラムである(1)(2)(3). また、PMX-DHPは血中LPSが測定感度以下の症例やグラム陽性球菌による敗血症例に対しても有効であったことから(4)、PMX-DHPがLPS以外のメディエーターを吸着すると考えられている。実際、丸山らは敗血症性ショックのメディエーターであるアナンドアミドがPMX-DHPにより吸着されることを示した(5)。このようなLPS吸着以外の作用が明らかになるにつれ、敗血症性以外のARDSや難治性で致死率の高い間質性肺炎の急性増悪や薬剤性肺障害の治療に対しても効果が期待され複数の報告(6)(7)(8)(9)(10)がなされているが、有用性についてエビデンスはない。今回我々が経験した6例と文献症例を含め、生存症例、非生存症例について生存に影響を与える因子について検討した。

対象 方法

当院で経験された6症例、内訳は特発性間質性肺炎3例、薬剤性肺障害(DI-ILD)2例、ANCA関連(ANCA)1例についてPMX療法を行った(表1)。全例、PMX療法施行前にステロイドパルス療法を施

行し、効果が乏しいと判断した時点で家族の同意のもとPMX療法を施行した。PMX療法の施行時間は2-7時間、PMX療法の施行回数は5例で2回、1例で1回行った。性別は男性4人と女性2人、年齢は61-76才(平均68.8才)であった。P/F ratioは200以下が4人と300以下が2人であった。各症例でPMX施行前後におけるP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1を測定した。さらにPMX療法を行った非敗血症急性肺傷害報告例についてはPUB-MEDを用いヒットした5論文を比較対照とした。

結 果

PMX療法を施行したが6症例すべてが1ヶ月以内に死亡し、病理解剖は5人について施行し、5例ともDADの病理診断であった。

PMX-DHP施行前後におけるP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1の変化(Fig.1)

PMX施行後、P/F ratioとKL-6が改善したのは2症例であるが、IL-6は5症例中2症例で低下、HMGB1は3症例中2症例で低下した。これらの各因子は、PMX-DHP施行中施行後もステロイドは投与されていたが、施行後時間がたつにつれ上昇する傾向にあった。

表1. 当科PMX療法施行症例

性別	年齢	現疾患	病理診断	P/F	1回目(hr)	2回目(hr)	PMX施行前治療
男性	65	薬剤性(Gefitinib)	DAD	97	2	2	mPSL
男性	70	IP	DAD	103	7	6	mPSL
女性	61	薬剤性(Gefitinib)	DAD	163	6	0	mPSL
女性	73	IPF	DAD	68	2	2	mPSL
男性	68	ANCA関連症候群	不明	243	6	6	mPSL
男性	76	IPF	DAD	211	5	5	mPSL
	68.8±5.4						

東京医科大学病院 内科学第一講座(呼吸器内科)

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

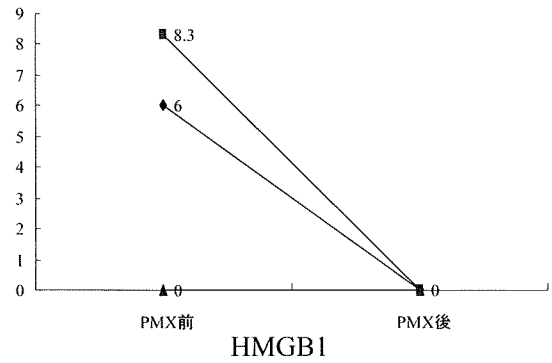
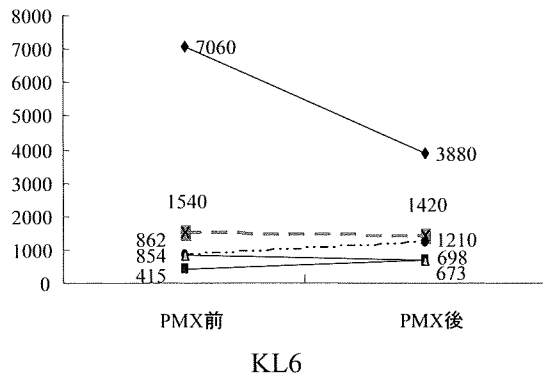
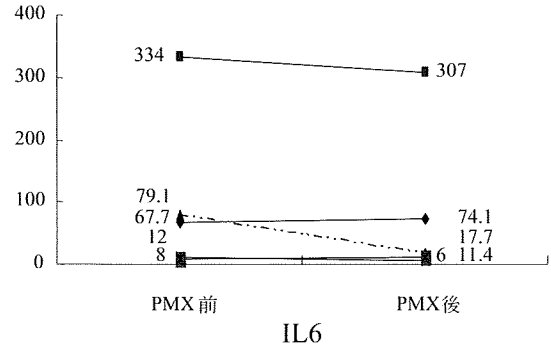
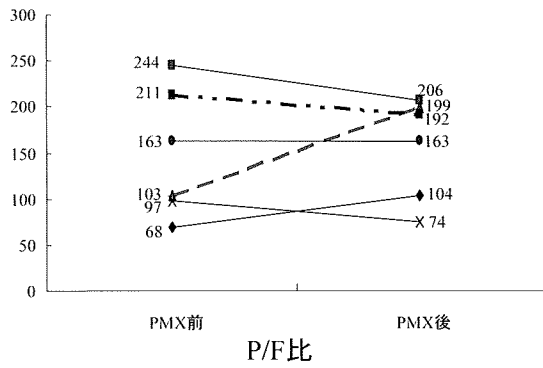


図1A PMX療法前後のP/F ratioと血清KL-6の変化

図1B PMX療法前後の血清中IL-6, HMGB1の変化

表2. 文献報告および当科PMX療法施行症例

Case	Age	Sex	Initial P/F	KL-6	Pretreatment	PMXまでの 日数	Dx	回数	Prognosis	Reference
1	77	F	245	1600	PSL	23	DI-ILD	2	Died	2)
2	61	M	96	2000	PSL	23	DI-ILD	3	Alive	
3	65	M	78	2500	PSL	10	DI-ILD	1	Alive	
4	70	M	50	4909	PSL	5	ADM	2	Alive	3)
5	55	F	64	1957	PSL	4	ANCA	6	Died	4)
6	58	M	225	1548	PSL	2	IPF	3	Alive	
7	72	M	188	904	PSL	3	IIP	2	Died	5)
8	71	M	134	2300	PSL	3	ANCA	2	Died	
9	82	M	175	1300	PSL	3	IPF	2	Died	
10	68	M	186	481	PSL	3	IPF	2	Alive	
11	71	M	195	2550	PSL	3	IPF	2	Alive	
12	61	M	93	3700	PSL	11	IPF	5	Alive	6)
13	73	F	180	1690	NAC	5	IPF	1	Alive	
14	67	F	109	1030	PSL	13	IPF	1	Died	
15	64	M	50	2420	PSL	4	IPF	1	Died	
16	57	M	180	2610	PSL	10	IPF	2	Alive	
17	79	M	246	1488	none	4	IPF	2	Alive	
18	65	M	97	862	PSL	6	DI-ILD	2	Died	Preparation
19	70	M	103	1540	PSL	13	IP	2	Died	
20	61	F	163	1290	PSL	4	DI-ILD	1	Died	
21	73	F	68	7060	PSL	11	IPF	2	Died	
22	68	M	243	415	PSL	9	ANCA	2	Died	
23	76	M	211	854	PSL	4	IPF	2	Died	

当科症例と文献報告症例の比較(表2)

当科症例6例を18-23番目に、文献報告症例を1-17番目に示した。合計23症例中、13例が死亡(そのうち6例は当科症例)、10例が生存した。表3

に示すように報告例では59%の生存率であるが、ANCA関連肺疾患では当科同様非生存者のみである。生存者と非生存者間で年齢、初診時のP/F比、KL-6の値、PMX-DHP導入までの日数、PMX-DHP

表3. 疾患別PMX療法施行症例の生存率

疾患名	文献	当科	総計
IPF IIP	7/11 (63%)	0/3 (0%)	7/14 (50%)
ANCA関連	0/2 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)
DI-ILD(薬剤性)	2/3 (67%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)
ADM	1/1 (100%)	0/0	0/1
	10/17 (59%)	0/6 (0%)	10/23 (43%)

(生存数/総症例数: 比率)であらわす。

表4. 文献報告症例におけるPMX施行後の生存者, 非生存者間の各因子の比較

Parameter	mean±SD	p値
Age	66.3 ± 7.1 vs 69.7 ± 8.8	p=0.391
Initial P/F	152.9 ± 67.7 vs 137.9 ± 70.0	p=0.668
KL-6	2347.6 ± 1244.4 vs 1644.4 ±	p=0.188
PMXまでの日	7.6 ± 6.3 vs 7.6 ± 7.7	p=0.993
PMX施行回数	2.3 ± 1.2 vs 2.3 ± 1.7	p=0.938

(survivors vs non-survivors:10 vs 7)

表5. 当科と文献報告症例におけるPMX施行後の生存者, 非生存者間の各因子の比較

Parameter	mean±SD	p値
Age	66.3 ± 7.1 vs 69.3 ± 7.2	p=0.329
Initial P/F	152 ± 67.6 vs 142.3 ± 67.0	p=0.712
KL-6	2347.6 ± 1244.5 vs 1810.2 ±	p=0.407
PMXまでの日	7.6 ± 6.3 vs 7.7 ± 6.0	p=0.97
PMX施行回数	2.3 ± 1.2 vs 2.1 ± 1.3	p=0.67

(survivors vs non-survivors 10 vs 13)

施行回数について違いがあるのか調べてみると、当科においても文献上においても差はなかった(表4)(表5)。

考 察

PMX施行症例の生存率は文献上59%、当科では非生存症例のみとなっている隔たりを探る目的で本研究を行った。

年齢、initial P/F ratio、KL-6、ARDS/ALI発症時からPMX施行までの日数、PMX施行回数については生存群、非生存群に於ても統計学的有意差は認めず、どのような症例がPMXの効果期待できるのか解明することはできなかった。当科症例ではPMX施行によりKL-6、HMGB1、IL-6等が改善した症例があったが、予後は不良であった。一方、報告文献上、これらの因子が改善しないにもかかわらず生存した例もあり、一定の傾向はでてこない。高々23症例の比較であるので結論を出すには無理が

あると考えられるが、血液細胞成分の動態の解析が必要かもしれない。元来、PMX-DHP療法は、PMXへのLPSの吸着を基本原理としており他因子の吸着については基礎的データは出ていないのが現状である。しかし、PMX-DHPのカラムへ白血球の付着がみられることは、以前から報告されている。敗血症性ARDSにおいては、PMX治療前後で活性化された単球を示すCD16陽性単核球が生存群では減少し、死亡群では増加したという報告(11)やPMXが単核球除去作用も有し治療効果を有しているとの報告(12)もあり、血液細胞成分の動態に着目した解析が非敗血症性急性肺傷害の予後、PMX療法の可否を判別する指標の糸口をあたえるかもしれない。

結 語

非敗血症性急性肺傷害に対するPMX療法の有効性について検討は、その成因の多様性もあり後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析では、困難