

図2 非悪化を予測するROC 曲線

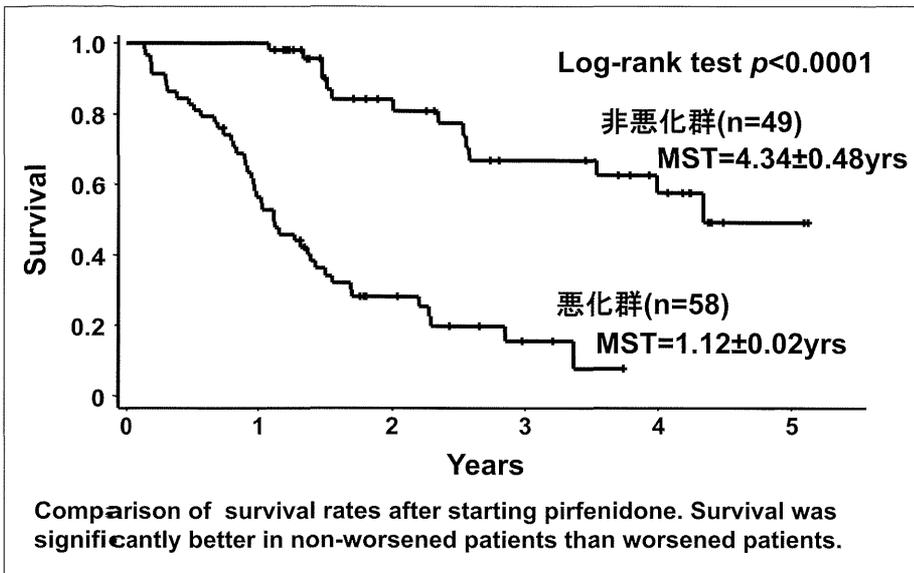


図3 (参考) 両群の生存曲線

子となり、この7因子を多変量解析すると、BMI (Odds ratio 1.23, 95%CI 1.04-1.44, $p=0.014$)とFVC (Odds ratio 1.01, 95%CI 1.01-1.09, $p=0.018$)の2つの因子が抽出された。このBMIとFVCのそれぞれの因子について、「非悪化」を予測するROC曲線を図2に描出した。参考までに両群について、PFD開始からの生存曲線とLog-rank検定の結果を図3に示した。

考察

この後ろ向き研究は、実臨床において、IPF患者にPFDを投与しようとした際に、年率のFVC

低下を10%未満に抑えられるかを予測する因子を見出すために企画された。多変量解析から得られた結果では、「FVCが高いこと」と「BMIが高いこと」が独立した予測因子であった。我々の施設においては、薬物効果の客観的評価のために、治療介入後1年後には必ず呼吸機能検査を行うこととしているが、107例中32例は病状悪化や死亡に伴い呼吸機能検査が行えなかった。今回の研究では、1年後にFVC評価が困難であった症例は「悪化」と定義したため、IPFの予後予測因子であるFVCが独立した予測因子となった一因と考える。一方のBMIについては、更なる追加解

析が必要であるが、「非悪化」のためには、代表的な PFD の有害事象である食欲不振に耐えられるために、少なくとも開始時に体重が減少していない、という条件が有利であるのかもしれない。

一方、今回、「非悪化」と判定される症例に対して、PFD が無効であるというわけではない。プラセボを対象とした際に PFD の効果が得られやすいという観点からは「肺活量が 70% 以上で 6 分間歩行時の最低 SpO₂ が 90% 未満」という先行研究結果^{7),8)} もあり、また、進行例の IPF に対しても PFD は FVC 低下率を抑制する可能性がある⁹⁾と報告された 18 例の retrospective study⁹⁾ もあることから、今回の研究結果を踏まえても、FVC が低く、BMI が低値である症例に PFD の導入を躊躇するものでは無かろう。

結論

IPF 患者に PFD 治療開始する際に、1 年後に FVC 低下率が 10% 未満と期待されるためには、「FVC が高いこと」、「BMI が高いこと」が独立した予測因子であった。

参考文献

- 1) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. *Eur Respir J* 2010, 35:821-829.
- 2) Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014, 31:198-205.
- 3) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. "Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY) : two randomized trials". *Lancet* 2011, 377:1760-1769.
- 4) King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014, 370:2083-2092.

- 5) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 6) Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2012 ;67 (5) :407-411.
- 7) Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T. et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res.* 2011 ;12:143.
- 8) Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014;52 (2) :136-143.
- 9) Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2013 ;52 (22) :2495-2501.

特発性肺線維症合併肺癌に対する周術期 pirfenidone 療法の経験

岩田 剛和、長門 芳、中島 崇裕、鈴木 秀海、吉田 成利、吉野 一郎*

千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学

* 研究協力者 千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学 教授

【背景】 間質性肺炎合併肺癌に対する手術後の急性増悪発症率は日本呼吸器外科学会学術委員会調査の結果では10%程度である。さらにリスク因子（増悪既往、切除術式、UIP、ステロイド使用、男性、KL-6 高値、%VC 低値）が同定され、術後増悪率の予測スコアが提唱されている。一方、術後増悪抑制効果が証明された薬剤はなく、最近の第Ⅱ相試験（WJOG6711L）の結果で pirfenidone による増悪抑制効果が期待されたが、対照群のない単腕試験であった。

【方法】 単施設における、IPF 合併肺癌に対する周術期 pirfenidone 療法（pirfenidone 群）施行症例 31 例と historical control 19 症例（対象群）を、増悪予測スコアを含め後方視的に比較した。

【結果】 全例が IPF の診断で、ステロイド使用症例はなかった。術式、男女比、KL-6、%VC は両群に差がなく、増悪予測スコアでも pirfenidone 群 10.5 ± 0.4 点、対照群 11.2 ± 0.5 点で両群に有意差はなかった。術後 30 日以内の IPF 急性増悪率は対象群 10.5%、pirfenidone 群 0%であった（ $p=0.07$ ）。

【考察】 スコア 11 点での予測 30 日以内増悪率は 10.7%と報告されており、対照群の増悪率と一致した。一方、同程度のリスク背景である pirfenidone 群では増悪を認めず、有意差は出ないものの周術期 pirfenidone 療法による増悪抑制効果を示唆する結果と考えた。

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）合併肺癌に対する手術後の急性増悪発症率は、過去の報告では 7.1～23% 程度とばらつきがあった [1-6]。

最近「びまん性肺疾患に関する調査研究班」の協力の下に日本呼吸器外科学会学術委員会が行った、これまでよりもかなり大規模のアンケート調査 [7] の結果では、間質性肺炎合併肺癌に対する肺癌手術での術後 30 日以内増悪率は 9.4% であり、UIP 症例に限ると 1300 例中 10.3% の増悪率と報告されている。さらに同研究ではリスク因子（間質性肺炎急性増悪の既往、切除術式（非解剖学的部分切除に対する、区域切除以上の解剖学的切除）、UIP、ステロイド使用、男性、KL-6 高値、%VC 低値）が同定され、間質性肺炎合併肺癌と

いってもその背景により術後急性増悪の発症率が異なることが明らかにされた。同研究の成果をもとに、術後増悪リスクの予測スコアが提唱されている [8] が、まだそのスコアの妥当性についての評価研究は行われていない。

一方、術後急性増悪の抑制効果が証明された薬剤はない。最近、当施設が企画して西日本がん研究機構で行った多施設共同第Ⅱ相試験（WJOG6711L）では、IPF 合併肺癌手術症例を対象とし、周術期の pirfenidone 使用による増悪抑制効果と安全性についての前向き検討が行われた。昨年 11 月に学会報告した主解析の結果は解析対照群全体で 5.1%、プロトコル治療通り pirfenidone を内服した症例に限ると 2.8% の 30 日以内増悪率で、増悪抑制効果を期待させるもの

であったが、同試験は対照群のない単腕試験であり、現時点では先述のリスク予測スコアによる患者背景の評価も行っていない。

今回我々は、千葉大学単施設の治療経験から、周術期 pirfenidone 投与の忍容性と術後急性増悪に与える影響について、リスク予測スコアも用いて検討した。

B. 研究方法

2006 年 10 月から 2014 年 10 月の期間に千葉大学医学部付属病院呼吸器外科にて IPF 合併肺癌と考へて手術した連続 50 症例の後ろ向きカルテ調査を行った。術前に pirfenidone 療法を導入した 31 例 (pirfenidone 群) と、主にそれ以前の historical control 19 症例 (対照群) とを比較した。

Pirfenidone は 600mg / 日より開始し、1-2 週間毎に、1200mg、1800mg と増量し、1200mg 以上の内服を 1-4 週間続けた上で手術を施行した。術後は 1200mg ~ 1800mg の内服を可能な限り継続した。

C. 研究結果

両群の患者背景を表 1 に示す。年齢、性別、喫煙指数に差は認めなかった。%FVC を含む呼吸機能、術前 KL-6 値でも有意差を認めなかったが、%FVC、%DLCO は pirfenidone 群で低い傾向、KL-6 は pirfenidone 群で高い傾向にあった。PaO₂

は Pirfenidone 群で有意に低かった。

両群ともに、術前にステロイドを使用した症例はなかった。

手術術式・病理学的背景を表 2 に示す。手術術式については両群で区域切除以上の解剖学的切除と非解剖学的部分切除の比率に有意差を認めなかった。肺癌のステージ、組織型には両群で差を認めず、間質性肺炎については not IPF と判定される症例はなかった。

急性増悪既往 (5 点)、解剖学的切除 (4 点)、UIP/IPF (4 点)、術前ステロイド使用 (3 点)、男性 (3 点)、KL-6>1000U/ml (2 点)、%VC ≤ 80 (1 点) とする、日本呼吸器外科学会で提唱されたリスク予測スコアを計算すると、両群のリスク予測スコアは Pirfenidone 群で 10.5 ± 0.36 点、対照群で 11.2 ± 0.45 点で、有意差を認めなかった (表 3)。

術後合併症では両群に特に差は認めなかった。pirfenidone の副作用としても重篤なものは認めず、手術の延期や中止を必要とする症例は認めなかった。(表 4)

術後 30 日以内の急性増悪発症率は対照群 10.5% に対し、pirfenidone 群では 0% であったが、症例数が小さいためか有意差は認めなかった (p=0.07)。術後 90 日以内の増悪率で比較すると対照群 21.1% に対して pirfenidone 群では 3.4% であり、pirfenidone 群で有意に増悪率が低かった (p=0.04)。(表 5)

表 1 患者背景

	Pirfenidone 群	対照群	p
n	31	19	
Gender (M/F)	28/3	18/1	NS
Age	68.0 ± 1.6 (46 ~ 82)	68.7 ± 2.0 (43 ~ 83)	NS
Smoking index (Pack year)	62.4 ± 6.0 (12 ~ 200)	48.0 ± 7.6 (0 ~ 126)	NS
%FVC	94.5 ± 3.1	102.7 ± 4.0	0.055
%Dlco	74.3 ± 4.2	80.8 ± 5.6	NS
PaO ₂ (torr)	83.2 ± 2.2	90.1 ± 2.8	<0.05
KL-6 (U/ml)	900 ± 136	676 ± 184	NS

NS= not significant

表 2 手術術式・病理学的背景

		Pirfenidone 群	対照群	P
手術術式	解剖学的切除	23	18	NS
	部分切除	8	1	
肺癌病理病期	IA	9	4	NS
	IB	12	6	
	IIA	5	3	
	IIB	1	1	
	IIIA	0	4	
	IIIB	0	0	
	IV	2	1	
肺癌組織型	扁平上皮癌	15	9	NS
	腺癌	12	11	
	その他	5	0	
間質性肺炎	IPF/ not IPF	31/0	19/0	NS

IPF= idiopathic pulmonary fibrosis, NS= not significant
* 多重癌症例を含む

表 3 リスク予測スコア

	Pirfenidone 群	対照群	P
リスク予測スコア (点)	10.5 ± 0.36	11.2 ± 0.45	NS

間質性肺炎合併肺癌の外科治療成績におけるリスク予測スコア (文献 8 より)

1. 急性増悪既往 : 5 点
2. 解剖学的切除 (区域切除以上) : 4 点
3. UIP/IPF : 4 点
4. 術前ステロイド使用 : 3 点
5. 男性 : 3 点
6. KL-6 > 1000U/ml : 2 点
7. %VC ≤ 80 : 1 点

表 4 合併症

		Pirfenidone 群	対照群	
術前	悪心 (G1)	5	(-)	
	肺癆 (G2)	3	肺癆 (G2)	1
術後 (外科的合併症)	創合併症 (G1)	1	創感染 (G3)	1
	上室性頻脈 (G1)	2	狭心症 (G2)	1
			上室性頻脈 (G2)	1
術後 (pirfenidone)	悪心 (G1)	6		
	便秘 (G1)	1	(-)	
	光線過敏 (G1)	3		
	肝逸脱酵素上昇 (G1)	1		

表 5 術後 IPF 急性増悪

	Pirfenidone 群 N=31	対照群 N=19	P
術後 30 日以内増悪	0	2	0.0652
術後 90 日以内増悪	1	4	0.0414
全観察期間中の増悪	2	7	0.0066

D. 考察

今回我々の症例では、両群ともリスク予測スコアの平均は 11 点程度であった。Sato らは、本リスクスコアが 11 点の場合、術後 30 日以内の予測増悪率は 10.7% と報告している [8]。本研究の対照群での増悪率は 10.5% で報告とほぼ一致しており、提唱されているリスク予測スコアの妥当性が示唆される結果であった。

両群でリスク予測スコアに差が認められなかったことから、本来術後 30 日以内の増悪リスクは同程度であったものと考えられる。今回の症例数規模では有意差は出なかったものの、pirfenidone 群での 30 日以内増悪率は 0% であり、周術期 pirfenidone 療法により術後急性増悪が抑制された可能性を示すものと考ええる。

E. 結論

報告されているリスク予測スコアの妥当性が示唆された。また、周術期 pirfenidone 療法は、特に重篤な有害事象を認めず、忍容性の高い治療法である。術後急性増悪の抑制効果が期待される結果であり、今後リスク予測スコアも考慮に入れた前向き試験での検証が必要と考える。

参考文献

- 1) 千田雅之、星川康、近藤丘、小野修一、半田政志．術後急性間質性肺炎発症リスクとしての非活動性・限局性間質性肺炎の検討．臨床呼吸生理 2001; 33: 119-121
- 2) 岡田大輔、小泉潔、川本雅司、逸見しのぶ、平井恭二、三上巖、田中茂夫、吾妻安良太、工藤翔二、福田悠．特発性間質性肺炎合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討．肺癌 2002; 42:567-72
- 3) Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, duBois RM, Ladas G. Pulmonary fibrosis and lung cancer: Risk and benefit analysis of pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1321-7
- 4) 磯部和順、秦美暢、杉野圭史、佐野剛、高井雄二郎、木村一博、長谷川千花子、笹本啓吾、

本間栄．間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討．肺癌 2007; 47: 849-54

- 5) Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:1357-63
- 6) 吉村邦彦、宮本 篤、宇留賀公紀、諸川納早、米花有香、岸 一馬 .IIP 患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と予防的治療の有効性および安全性の検討．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 20 年度研究報告書 2009:77 - 81
- 7) Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, Fujii Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Maniwa T, Suzuki K, Kataoka K, Sugiyama Y, Kondo T, Date H. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 147: 1604-11
- 8) Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014 (Epub ahead of print)

間質性肺炎に対するミゾリビンの使用経験

田口 善夫¹、橋本 成修¹、濱尾 信叔¹、稲尾 崇¹、安田 有斗¹、森本 千絵¹、
安田 一行¹、岡森 慧¹、加持 雄介¹、安田 武洋¹、羽白 高¹、田中 栄作¹、
野間 恵之²、本庄 原²、小橋 陽一郎³

1 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

2 放射線部

3 病理診断部

要旨

【背景】 ミゾリビン (MZR) はプリン合成系阻害作用によりリンパ球の増殖を抑制することにより、細胞性免疫・液性免疫の両者を抑える免疫抑制剤である。現在、腎移植における拒否反応抑制、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチで保険適応があるが、間質性肺炎に対する MZR の報告は散見される程度である。

【目的・方法】 2011 年 1 月から 2014 年 9 月の間に当院呼吸器内科で MZR を使用した計 19 例のうち、間質性肺炎に使用していた 17 例を対象に、診療録から逆方視的にデータ収集し検討した。

【結果】 男性 7 例、女性 10 例、MZR 開始時の年齢は中央値 68 歳 (46 - 84 歳)。間質性肺炎の内訳は、IIPs 7 例、CVD-IP 9 例 (PM/DM 4 例、RA 2 例、SSc 1 例、SjS 1 例、SLE 1 例)、OP 1 例であった。MZR 使用期間は中央値 266 日 (15 - 1573 日)、MZR 平均投与量は 126.5mg/日、平均血中濃度 (投与 3 時間値) は 1.19 μ g/ml。投与方法は、1 例を除き、全例 1 日 1 回投与であった。MZR 使用期間中に急性増悪を発症した症例はなく、死亡した症例は 1 例あったが、高齢者に生じた誤嚥性肺炎・窒息による死亡であった。MZR 使用理由は、「PSL 単剤ではコントロールが不良なため」7 例 (41.2%)、「他の免疫抑制剤で副作用があり変更」6 例 (35.3%)、「安定期に他の免疫抑制剤からの変更」3 例 (17.6%)、「PSL + 他の免疫抑制剤に追加」1 例 (5.9%)。MZR の投与により、病状が改善もしくは安定していた症例は 11 例 (64.7%)、病状が悪化した症例は 2 例 (11.8%)、MZR の副作用 (皮疹) のため中止に至った症例は 1 例 (5.9%) であった。

【考案】 MZR は細胞障害活性が少なくプリン代謝を抑制することから、臨床的に免疫抑制作用が緩やかで、しかも副作用の少ない薬剤と考えられている。間質性肺炎に対する MZR の報告は、皮膚筋炎や ANCA 関連血管炎に合併した間質性肺炎で散見される程度である。本検討では、6 割以上の症例で臨床効果を得ており、副作用で中止されたのは皮疹の 1 例のみであった。今回は少数例での検討であり、今後、間質性肺炎に対する免疫抑制剤の一つとして MZR について前向きに更なる検討が必要と考える。

【緒言】

ミゾリピン (MZR) はプリン合成系阻害作用によりリンパ球の増殖を抑制することにより、細胞性免疫・液性免疫の両者を抑える免疫抑制剤である。細胞障害活性が少ないため、免疫作用は緩やかであり、副作用が比較的少ない薬剤と考えられている。現在のところ、腎移植における拒否反応抑制、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチで保険適応がある。

一方、間質性肺炎に対する MZR 投与の報告は、皮膚筋炎合併間質性肺炎や ANCA 関連血管炎で

散見される程度である^{1),2)}。

今回、間質性肺炎に対し、MZR を使用した症例について臨床的に検討する。

【対象と方法】

対象は、2011 年 1 月から 2014 年 9 月の間に当院呼吸器内科で MZR を使用した計 19 例のうち、間質性肺炎に使用していた 17 例である。各症例について診療録を検索し逆方視的にデータ収集し検討した。

Table1

患者背景	
	N = 17
性別 (M/F)	7/10
年齢 (median)	68 (46-84)
間質性肺炎種類	
IIPs	7
CVD-IP (PM/DM4, RA2, SSc1, SjS1, SLE1)	9
OP	1

Table2

MZR投与期間・量・血中濃度 および予後	
	N = 17
MZR投与期間(日)	266 (15-1573)
MZR平均投与量(mg)	126.5
MZR平均血中濃度(μg/ml)	1.19
予後	
急性増悪 (MZR投与中)	0 (0)
死亡 (MZR投与中)	2 (1)
死因	IP悪化1、窒息1

MZR使用理由

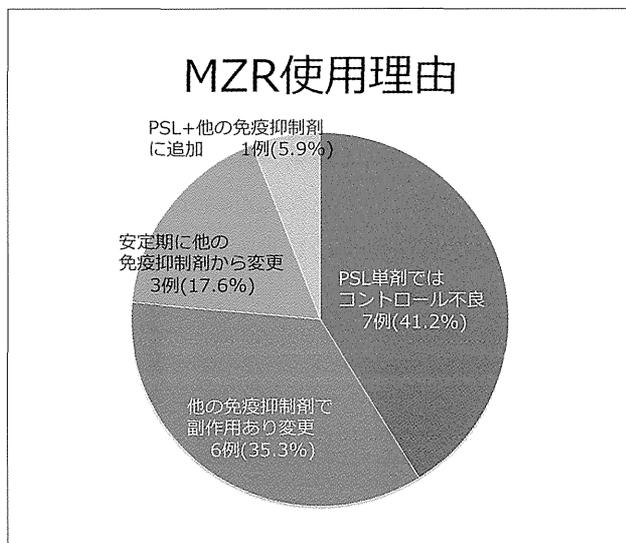


Figure1

MZR効果

全体 (n=17)

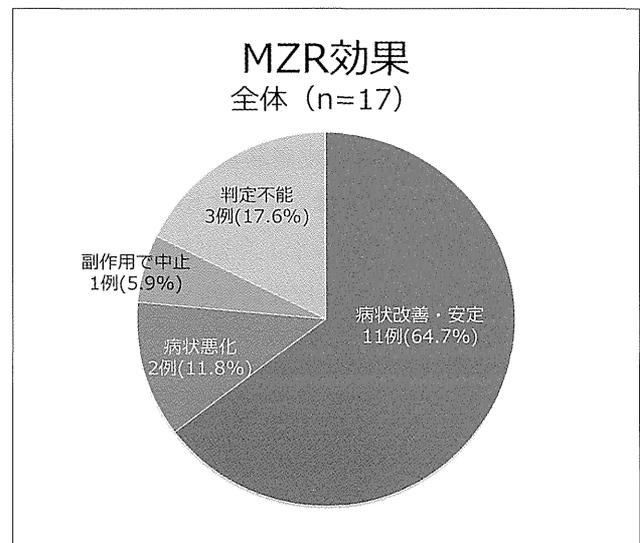


Figure2

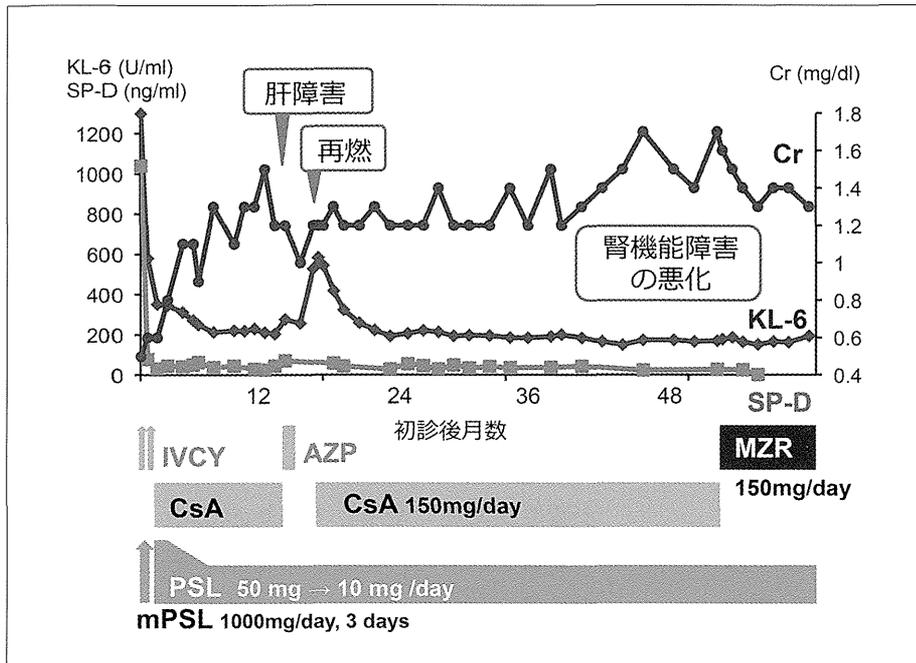


Figure3

【結果】

間質性肺炎に対しMZRを投与していた17例のうち、男性7例、女性10例、MZR開始時の年齢は中央値68歳(46 - 84歳)であった。間質性肺炎の内訳は、IIPs 7例、CVD-IP 9例(PM/DM 4例、RA 2例、SSc 1例、SjS 1例、SLE 1例)、OP 1例であった(Table 1)。MZR使用期間は中央値266日(15 - 1573日)、MZR平均投与量は126.5mg/日、平均血中濃度(投与3時間値)は1.19µg/mlであった(Table 2)。投与方法は、1例を除き、全例1日1回投与であった。MZR使用期間中に急性増悪を発症した症例はなく、死亡した症例は1例あったが、高齢者に生じた誤嚥性肺炎・窒息による死亡であった(Table 2)。

MZR使用理由は、「PSL単剤ではコントロールが不良なため」が7例(41.2%)、「他の免疫抑制剤で副作用があり変更」が6例(35.3%)、「安定期に他の免疫抑制剤からの変更」が3例(17.6%)、「PSL+他の免疫抑制剤に追加」が1例(5.9%)であった(Figure 1)。

MZRの投与により、病状が改善もしくは安定していた症例は11例(64.7%)、病状が悪化した症例は2例(11.8%)、MZRの副作用のため中止に至った症例は1例(5.9%)、判定不能が3例

(17.6%)であった(Figure 2)。病状が悪化した2症例のうち、1例は、強皮症関連間質性肺炎に対しPSL単剤治療中に病状悪化し、MZRを追加したがコントロールできず、他の免疫抑制剤に変更となった。もう1例は、多発性筋炎合併間質性肺炎に対しPSL+CsAで加療された症例で、病状が安定している経過で、PSL+MZRに変更されたが悪化し、再びPSL+CsAとし回復した。MZRによる皮疹で中止となった症例は、それ以外の免疫抑制剤(CsA、AZP)でも皮疹が出現し中止された経過のある症例で、その後間質性肺炎の悪化にて死亡した。

【症例】(Figure 3)

症例 :73歳男性

主訴 :労作時呼吸困難

現病歴 :2009年8月初旬、咳嗽と労作時呼吸困難で発症。8月29日胸部異常影を指摘され前医に紹介。肺炎として抗生剤治療を受けたが呼吸不全が進行。ステロイドパルスなど治療を受けるも改善せず、10月1日当院に転院となった。

経過 :転院後、エンドキサンプルス、血漿交換を行い、後療法にPSL+CsAとした。その後病状は安定し、約1年の経過で陰影はほぼ消退したため、

免疫抑制剤を CsA から AZP に変更した。しかし AZP による肝障害が出現し AZP を中止。その間、PSL 単剤での治療となったところ、肺病変が再燃。そのため、CsA を再開したところ、肺病変は消退した。PSL+CsA を継続していたところ、CsA による腎機能障害が悪化したため、CsA から MZR へ変更した。その後、腎機能障害は改善し、肺病変も再燃することなく経過している。

【考案】

ミゾリビン (MZR) は、イミダゾール系スクレオチドを有する真菌 *Eupenicillium brefeldianum* M-2166 より日本で同定された免疫抑制剤である。MZR はプリン合成系におけるイノシン酸からグアニン酸への経路を阻害し、リンパ球の増殖を抑制することにより細胞性免疫および液性免疫を抑える効果がある。また、細胞障害活性が少なくプリン代謝を抑制することから、臨床的にも免疫抑制作用が緩やかで、しかも副作用の少ない薬剤と考えられている。本検討でも 6 割以上の症例で臨床効果を得ており、副作用で中止されたのは皮疹が出現した 1 例のみであった。この 1 例も、様々な薬剤で皮疹が出現していた症例であり、各種薬剤への感受性が高かった症例であったと推察する。

また、免疫抑制作用が緩やかとされている一方で、最近では、投与方法を通常の 1 日 3 回投与から、同量を 1 日 1 回投与に変更することで、血中濃度のピーク値を上げることが可能となり、それにより関節リウマチやループス腎炎の臨床効果が向上することが報告されている^{3), 4)}。In vitro でもリンパ球の分化が MZR の濃度に相関して抑制されることが報告されている。当院で MZR の投与を行っていた症例において、腎障害のため 1 日 2 回投与していた 1 例を除き、全例 1 日 1 回投与を行っており、治療効果も一部その影響を受けた可能性がある。

MZR は、腎移植の拒絶反応抑制および関節リウマチに対し日本で初めて使用された。以後、ネフローゼ症候群、ループス腎炎などに対して使用されるようになった。しかしながら、間質性肺炎

に対する MZR の投与についての報告は非常に少ない。皮膚筋炎合併間質性肺炎に対し、PSL+AZP 治療中に PSL の減量過程で再燃し、PSL+MZR としたところ再燃なく PSL を減量することができたという報告¹⁾や、急速進行性糸球体腎炎および間質性肺炎を有する ANCA 関連血管炎に対し、PSL+AZP では十分コントロールできなかったが、PSL+MZR に変更し、副作用なく、間質性肺炎が改善し MPO-ANCA も減少したという報告²⁾がある。いずれの症例も膠原病に関連する間質性肺炎に対し使用した症例であり、本検討でも約半数が膠原病関連で使用しており、9 例中 5 例 (55.6%) で効果を認めた。特発性間質性肺炎に対しこれらの結果を反映させられるかは不明であり、今後、特発性間質性肺炎での使用についても症例の集積が望まれる。

今回は少数例での検討であり、今後、間質性肺炎に対する免疫抑制剤の一つとして MZR について前向きに更なる検討が必要と考える。

【文献】

- 1) 松井聖, 佐野統一, 土田哲雄, 他: 皮膚筋炎に合併した間質性肺炎にミゾリビンが著効した 1 例. Clin Rheumatol 2012;24:260-266.
- 2) Tokunaga M, Tamura M, Kabashima N, et al: A case report of steroid-resistant antineutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis successfully treated by mizoribine in a hemodialysis patient. Ther Apher Dial 2009;13:77-79.
- 3) Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri S, et al: Efficacy and safety of mizoribine by one single dose administration for patients with rheumatoid arthritis. Inter Med 2010;49:2211-2218.
- 4) Nishimura K, Nishino J, Kouchi A, et al: Efficacy and safety of single-dose mizoribine for patients with rheumatoid arthritis: results at 6 months after switching from a multiple-dose regimen without a change in total daily dose. Mod Rheumatol 2011;21:158-163.

CPFE 合併肺癌患者の治療別予後解析とリスク因子

大畠 孝則、杉野 圭史、仲村 泰彦、一色 琢磨、後町 杏子、鏑木 教平、磯部 和順、本間 栄

東邦大学医学部内科学講座呼吸内科学分野 (大森)

【目的】 両側上葉を中心に気腫 (low attention area >10%)、下葉に慢性線維化型間質性肺炎を合併した症例を combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) とし、肺癌を合併した CPFE 患者の治療別予後とそのリスク因子を明らかにする。

【対象および方法】 2004 年 1 月から 2014 年 6 月までの間で CPFE 合併肺癌と診断された 76 例 (男 / 女 : 72/4 例, 年齢 71.0 ± 6.7 歳) を対象とし、組織型、治療、予後について検討した。

【結果】 全 76 例の肺癌病期、組織型、治療の内訳は、stage IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV = 7/7/4/5/16/20/17 例, 腺癌 / 扁平上皮癌 / 小細胞癌 / その他 = 30/23/16/7 例, 外科的手術療法 / 化学療法 / 無治療 = 24/48/4 例であった。CPFE 合併肺癌患者全体の生存期間中央値は 11.9 ヶ月であった。化学療法が行われた群の予後不良因子を検討したところ、PS 不良が有意な因子であった。化学療法による急性肺障害は 76 例中 17 例 (22.4%) で、これらの危険因子をロジスティック回帰を用いて検討したところ、血清 SP-D 値、血清 LDH 値、smoking index (S.I.) の高値が有意なリスク因子として挙げられた。

【結論】 CPFE 合併肺癌は予後不良であり、化学療法による急性肺障害のリスク因子はベースラインの血清 SP-D 値、血清 LDH 値、S.I. の高値であった。

緒言

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) は 2005 年に Cottin ら¹⁾ が胸部 CT にて上肺野に気腫性変化、下肺野に線維化を認める症例をまとめて提唱した概念である。特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) では肺癌の発生率が 10 ~ 30% と高率であるが、CPFE ではその合併頻度はより高く 50% 程度であったという報告²⁾ があるが、CPFE 合併肺癌に対しての標準的薬療法のレジメンは確立されていない。

対象および方法

2004 年 1 月から 2014 年 6 月までに当科に受診した CPFE 合併肺癌患者を対象に、後方視的に臨床的特徴、治療別予後ならびにそれらのリスク因子を検討した。気腫の診断は、HRCT 上、壁の無い、あるいは 1mm 未満の壁厚を有する低吸収領域と定義した。IPF の診断は、American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) の international consensus statement³⁾ に準じた。CPFE は両側上葉を中心に 10% を超える気腫性変化を認め、かつ、両側下葉を中心に慢性線維化型間質性肺炎を伴うものと定義した。急性増悪の診断は、Collard ら⁴⁾ の診断基準に準じた。画像所見の評価は、線維化スコア⁵⁾、気腫スコア⁶⁾ を数値化し検討した。呼吸機能検査は CHEST 社製の Chestac-33

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)
Department of Respiratory Medicine, Toho University
School of Medicine, 6-11-1 Oomori-nishi, Ota-ku,
Tokyo 143-8541, Japan
電話 : 03-3762-4151 FAX : 03-3766-3551
E-mail : takanori.ohata@gmail.com

を使用し、拡散能は 1 回呼吸法で測定した。Composite physiologic index (CPI) は、 $\{91 - (0.65 \times \% \text{predicted DLCO}) - (0.53 \times \% \text{predicted FVC}) + (0.34 \times \% \text{predicted FEV1})\}$ により算出した。

統計学的解析としては、2 群間の比較には、Mann-Whitney U 検定およびカイ 2 乗検定を用い、予後因子解析には Cox 比例ハザード回帰分析を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、その有意差検定には log rank test を用いた。成績は平均値 ± 標準偏差で示し、有意差水準を 5% 未満とした。なお、統計解析ソフトは SPSS を使用した。

結果

全例で喫煙歴があり、76 例中 72 例 (94.7%) が男性であった。間質性肺炎は Definite UIP pattern が 45 例 (59.2%) と多く、肺癌の組織型は腺癌が 30 例 (39.5%)、扁平上皮癌が 23 例 (30.3%) と多かった。有症状にて肺癌が発見された例が 39 例 (51.3%) であった。4 例が best supportive care のみであり、初期治療として手術施行例が 24 例 (葉切除例 :22 例、区域切除 :1 例、部分切除 :1 例)、化学療法が 48 例 (NSCLC:35 例、SCLC:13 例) であった (Table 1)。初期治療

Table1

	n=76
Age, years	71.0 ± 6.7
Gender (male/female), n	72/4
Body mass index, kg/m ²	22.7 ± 3.1
Smoking index	1175.9 ± 547.5
PS, n	41/23/12
IP pattern :	
Definite UIP/possible UIP/inconsistent with UIP	45/21/10
Emphysema score	7.9 ± 1.0
Fibrosis score	5.9 ± 3.6
PaO ₂ , torr	78.5 ± 14.7
KL-6, U/ml	869.4 ± 741.6
SP-D, ng/ml	127.3 ± 88.8
LDH, IU/L	299.3 ± 138.2
FVC, L (n=67)	3.16 ± 0.97
FVC, % predicted (n=67)	95.4 ± 22.2
FEV1, % predicted (n=67)	95.9 ± 22.0
FEV1/FVC, % (n=67)	70.6 ± 10.7
DLCO, % predicted (n=65)	61.0 ± 18.1
DLCO/Va % predicted (n=65)	58.4 ± 15.6
Composite physiologic index (CPI) (n=65)	33.3 ± 17.4
Histopathological classification of lung cancer, n	30/23/16/9/NSCLC:4/LC/NEC:1, AdSq:2
Staging of lung cancer, n	7/7/4/5/16/20/17
IA/IB/IIA/IIIB/IIIV	
Treatment for lung cancer, n	48/24/4
chemotherapy/ops/BSC	

PS, performance status; IP, interstitial pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume; DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO/Va, diffusing capacity of the lung divided by the alveolar volume for carbon monoxide; Ad, adenocarcinoma; Sq, squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; BSC, best supportive care.

Table2

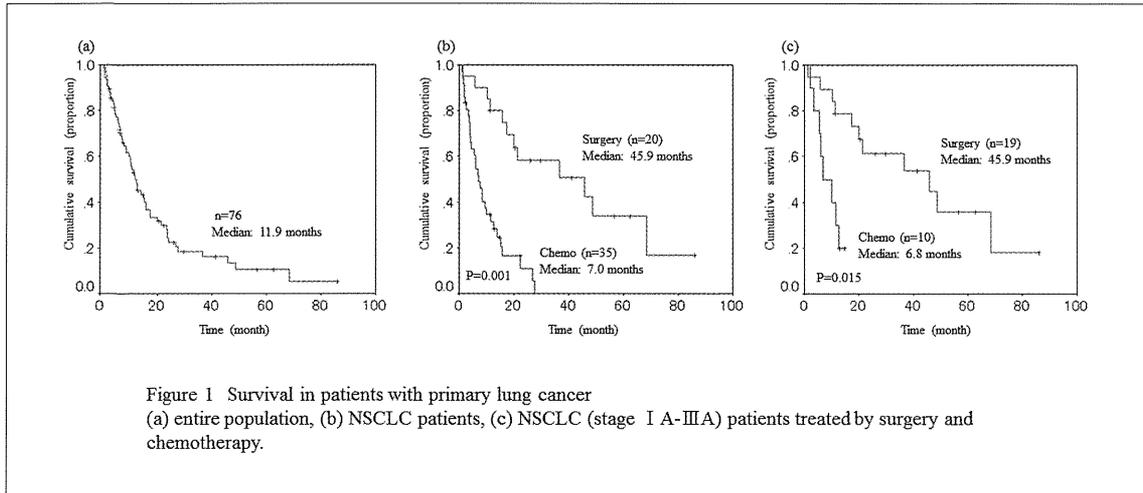
	n	AE, n(%)
1st line Chemotherapy	CBDC A + PAC	21 1 (4.8)
	CBDC A + VP-16	15 2 (13.3)
	CBDC A + DOC	9 1 (11.1)
	Other platinum doublet	3 0
	DOC	6 1 (16.7)
	S-1	5 0
	VNR	2 1 (50)
Cytotoxic agent alone	2 0	
after 2nd line Chemotherapy	CBDC A + PAC	5 0
	CBDC A + VP-16	4 1 (25)
	CBDC A + DOC	3 0
	Other platinum doublet	5 0
	DOC	12 2 (16.7)
	VNR	9 1 (11.1)
	S-1	8 1 (12.5)
	NGT	5 1 (20)
	Pem	4 2 (50)
	AMR	2 1 (50)
Other cytotoxic agent alone	12 2 (16.7)	

AE, acute exacerbation

Table3

	n	Univariate model			Multivariate model		
		odds	95%CI	pvalue	odds	95%CI	pvalue
Age, year	<71	18	Reference				
	71-80	26	1.16	[0.30,4.33]	0.831		
	>80	31	Reference				
Smoking index	<1200	13	2.56	[1.19,10.9]	0.0277	Reference	[1.30,84.2]
	1200-5	16	Reference			10.5	0.027
	0	19	0.501	[0.121,2.7]	0.404		
ECOG PS	1	9	1.76	[0.326,9.31]	0.511		
	2	26	1.84	[0.182,18.7]	0.605		
Type of IFF	Def	12	5.77	[0.117,40.4]	0.303		
	Inco	6	Reference				
	S-6	16	Reference				
Emphysema score	7-8	28	0.83	[0.231,3.35]	0.831		
	5-6	21	Reference				
	0-4	23	1.09	[0.299,4.01]	0.892		
Fibrosis score	7-8	23	Reference				
	5-6	23	Reference				
	0-4	21	1.82	[0.386,5.200]	0.599		
KL-6	<800	2	Reference				
	800-5	2	0.221	[0.081,1.37]	0.106		
	>5	20	Reference				
SP-D	<120	17	3.73	[0.955,14.4]	0.042	Reference	[1.410,97.9]
	120-5	21	Reference			11.7	0.028
	>50	13	8.32	[1.910,36.20]	<0.005	Reference	[2.290,137.0]
LDH	<300	13	3.32	[0.760,15.60]	0.097	17.7	<0.006
	300-5	15	1.14	[0.284,4.660]	0.831		
	>500	19	Reference				
FVC	<96	19	0.612	[0.154,2.44]	0.487		
	96-5	19	Reference				
	<90	17	0.5	[0.130,2.08]	0.341		
	90-5	22	Reference				
%FEV1	<70	16	1.4	[0.402,6.380]	0.504		
	70-5	22	Reference				
	<70	16	1.4	[0.164,12.9]	0.629		
	70-5	22	Reference				
DLCO	<50	13	Reference				
	50-5	13	Reference				
	<50	13	Reference				
DLCO/Va	<40	28	4.23	[0.760,23.60]	0.097		
	40-5	18	Reference				
	<35	18	Reference				
CPI	<35	18	0.357	[0.0939,1.51]	0.164		
	35-5	18	Reference				
	<35	13	Reference				
Histology	NSCLC	31	0.92	[0.221,3.77]	0.908		
	SCLC	14	Reference				
	36-4	24	1.137	[0.209,2.4]	0.776		

Table2



を化学療法で開始した際には、1st-lineとして非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) 群では CBDCA+PAC (16例, 45.7%) が最も多く選択され、小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC) 群では CBDCA+VP-16 (12例, 92.3%) が選択されていた。化学療法の奏功率は NSCLC では 8.6%、SCLC では 38.5% であった。

CPFE 合併肺癌患者全体の生存期間中央値は 11.9 ヶ月であった (Figure 1a)。NSCLC 群と SCLC 群にて、各々の初期治療法 (手術群、化学療法群) で比較した。NSCLC 群では手術例で生存期間中央値は 45.9 か月であり、化学療法例では 7.0 か月であり、有意に予後は良好であった ($p=0.001$) (Figure 1b)。NSCLC 群の Stage I A ~ III A 症例では手術例の生存期間中央値は 45.8 か月であるも化学療法例は 8.4 か月であり、手術例において有意に予後は良好であった ($p=0.002$) (Figure 1c)。その際、化学療法を選択した理由は低肺機能、高齢、主治医の判断が 2 例ずつであり、PS 不良、BulkyN2 症例、術前化学療法導入、手術拒否が 1 例ずつであった。

初期治療として化学療法を施行した群での全生存期間中央値は 8.5 ヶ月であった。予後不良因子を明らかにするために Cox 比例ハザード回帰分析を行ったところ、単変量解析で PS 不良、%FVC 低値が有意な予後不良因子であった。次に多変量解析を行ったところ、PS 不良が有意な

予後不良因子となった。

急性肺障害は 76 例中 28 例 (36.8%) に認められ、その誘因の内訳は化学療法が 17 例、手術療法が 2 例、放射線療法が 2 例、胸膜癒着術が 2 例、その他が 2 例、不明が 3 例であった。術後化学療法を含めた化学療法施行例でのレジメンごとの急性肺障害の発症率を Table2 に示す。化学療法による急性肺障害発症群と非発症群を比較したところ、単変量ロジスティック解析でベースラインの血清 LDH 値、smoking index (S.I.) の高値が有意なリスク因子として挙げられた。次に多変量解析を行ったところ、ベースラインの血清 SP-D 値、血清 LDH 値、S.I. の高値が独立した有意なリスク因子であった (Table3)。

死因は、肺癌 (42 例, 61.8%) が最も多く、薬剤性肺障害 (16 例, 23.5%) が次に多かった。

考察

CPFE は①重喫煙者の男性に多く、② HRCT で上葉優位の気腫性病変と下葉優位の線維化病変が見られる、③拘束性障害や閉塞性障害は軽度であるも高度の拡散障害が認められ、労作時の desaturation が顕著である、④肺高血圧症の合併が予後不良因子となるという臨床的特徴をもった概念として Cottin らが報告した。その後、CPFE 患者には 50% 程度と肺癌合併のリスクが高いことが報告され、当院での検討でも肺癌合併は

CPFE 患者において有意な予後不良因子となることを報告した⁷⁾。

特発性間質性肺炎合併肺癌患者に対しての手術療法施行例では9.3%に術後急性増悪が認められ、死亡率は43.9%であり、また、手術方法、男性、急性増悪既往、術前のステロイドの使用、胸部HRCT上UIPパターン、%VC低値、血清KL-6値が危険因子として報告されている⁸⁾。NSCLCでのI A～III A期での手術療法と化学療法は有意に手術療法で予後が良好であり、可能であれば手術療法を選択すべきと考えられるが、致死的な合併症となりうる術後急性増悪の存在は念頭に置かねばならない。上記の危険因子がCPFEでも合致するかは更なる検討が必要である。

CPFE 合併肺癌に対しての標準的な化学療法は確立されていない。全国実態調査⁹⁾では特発性間質性肺炎合併肺癌患者に対する初回化学療法での薬剤性肺障害の発症率はCBDCA+PAC:8.6%、CBDCA+VP-16:3.7%と低かったが、一方で胸部CT上、間質性肺炎を有する肺癌患者へのVP-16を含んだ化学療法で16.1%と高率に急性増悪が認められたという報告¹⁰⁾もみられる。本検討でもCBDCA+VP-16は13.3%と高値であり、2nd-line以降も含むと15.8%であった。間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法での薬剤性肺障害の危険因子としては、高年齢、PS不良、喫煙、胸部CTでの正常肺領域の減少、心疾患の合併が挙げられている¹¹⁾。本検討においては、ベースラインの血清SP-D値、血清LDH値、S.I.の高値が危険因子と考えられた。血清KL-6値やfibrosis scoreでは有意差は認められないも血清SP-D値で有意差が認められたことは線維化病巣ではなく胞隔炎の程度が薬剤性肺障害に起因している可能性を示唆している。また、IPF合併NSCLC患者に対するCBDCA+PAC療法は奏効率56.3%¹²⁾、61.1%¹³⁾であったという報告があるも、本検討では6.3%であった。CBDCA+VP-16を用いた前向き認容性試験¹⁴⁾では奏効率は88.2%であったが、本検討では41.7%とともに低い結果であった。気腫合併肺癌患者は非合併患者と比較して予後が不良であると報告¹⁵⁾されているが、CPFE合併肺癌

では、気腫の存在による血流低下のために抗癌剤の腫瘍への移行性の低下や喫煙に伴ったDNA損傷、matrix metalloproteinaseの高発現による腫瘍増生のために化学療法への反応性が低下した可能性が考えられる。一方で、IPF合併肺癌とCPFE合併肺癌で予後に差は認められず、気腫性変化はCPFE合併肺癌において予後に影響しないという報告¹⁶⁾もあり、一定した見解が得られていない。

本検討の問題点として、単施設での後方視的観察研究であること、治療のプロトコールは設定されておらず、10年間で当院で診断された患者を対象としているために選択した化学療法の種類は多岐に及んでいたことなどが挙げられる。CPFE合併肺癌患者に対しての標準的な化学療法の確立には前向き試験を含め今後とも更なる検討が必要である。以上のようにCPFE合併肺癌では化学療法による急性肺障害は予後不良因子となりうるため、血清SP-D値、血清LDH値、S.I.高値例においては厳重な管理が必要である。

文献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al; Grouped'Eude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P) . Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93.
- 2) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al; Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010;15:265-71.
- 3) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 4) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al; Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 5) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al; Computed tomography findings

- in pathological usual interstitial pneumonia:relationship to survival. 2008;177:433-9.
- 6) Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al; Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
- 7) 伊藤貴文, 杉野圭史, 坂本晋, 他. 気腫合併特発性肺線維症の臨床病理学的特徴. *日本呼吸器学会誌*, 2012;1:182-9.
- 8) Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al; Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1604-11.
- 9) 弦間昭彦, 特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的化学療法に関する検討, 厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患に関する調査研究平成23年度びまん性肺疾患に関する調査研究報告書 2011:181-6.
- 10) Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al; The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1242-6.
- 11) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al; Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1348-57.
- 12) Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh T, et al; Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:326-31.
- 13) Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al; The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011;71:70-4.
- 14) Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al; The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol* 2011;6:801-7.
- 15) Gullón JA, Suárez I, Medina A, et al; Role of emphysema and airway obstruction in prognosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2011;71:182-5.
- 16) Kwak N, Park C, Lee J, et al; Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med* 2014;108:524-30.

各個研究

II. サルコイドーシス・難治性気道疾患

病態（基礎）に関する研究

18. 原発性線毛不動症候群 (PCD) の病因と病態に関する検討
19. アクネ菌病因論に基づくサルコイドーシス血清診断法の開発

原発性線毛不動症候群 (PCD) の病因と病態に関する検討

研究協力者 吉村 邦彦¹

共同研究者 江島 美保²、小澤 聡子²、中村 万里²

1 日本赤十字社 大森赤十字病院 学術統括・臨床研究部長

2 大森赤十字病院 呼吸器内科

研究要旨

原発性線毛不動症候群 (primary ciliary dyskinesia, PCD) は線毛上皮細胞に存在する線毛を構成する蛋白の異常により、線毛運動機能に障害をきたし、その結果、気管支拡張を伴う再発性・難治性呼吸器感染症、副鼻腔炎、不妊症、などの臨床症状を呈する疾患である。PCD の約半数は気管支拡張症、慢性副鼻腔炎、内臓逆位の3徴を呈する Kartagener 症候群となる。PCD は常染色体劣性の遺伝性疾患であり、性別、人種、地理的に偏りはなく、また臨床的にも、遺伝学的にも、超微細形態学的にも、heterogeneous な疾患である。現在までに線毛構成蛋白や調節因子をコードする遺伝子について研究が進められ、PCD 原因遺伝子として少なくとも 20 数種類の遺伝子が確認されている。しかしながら、わが国の PCD 症例に関して、臨床像のみならず線毛機能不全の分子生物学的レベルに着目した体系的・包括的研究は未だほとんど行われていない。本研究では、当院において診療・経過観察中の PCD 症例の実態を検討し、遺伝子レベルでの発症要因解明を目指すことを目的とする。対象症例は男性 3 例、女性 1 例の計 4 名で、年齢は 34 歳～68 歳 (平均 54.5 歳)、全例増悪緩解を反復する気道・肺感染症を伴った気管支拡張症、慢性副鼻腔炎を有し、うち 3 例が完全内臓逆位を呈する Kartagener 症候群に相当する。男性 3 例中 2 例で不妊あり、男性 1 例、女性例では挙児可能であった。胸部画像検査では、気管支拡張はその程度と分布に個人差があり、このほか浸潤影、小葉中心性粒状影などが認められた。電子顕微鏡による微細形態の解析はうち 2 例でなされ、1 例で outer dynein arm と inner dynein arm の両者の欠損が確認されが、残り 1 例では微細形態異常は明瞭ではなかった。今後順次、原因遺伝子検索を遂行する予定である。

A. 研究目的

原発性線毛不動症候群 (primary ciliary dyskinesia, PCD) は線毛上皮細胞に存在する線毛を構成する蛋白の異常により、線毛運動機能に障害をきたし、その結果、気管支拡張を伴う再発性・難治性呼吸器感染症、副鼻腔炎、不妊症、などの臨床症状を呈する疾患である。PCD の半数は発生の初期過程での Hensen 結節における線毛の運動欠陥により左右軸決定が障害され、内臓逆位を伴った Kartagener 症候群となる。PCD は常

染色体劣性の遺伝性疾患であり、性別、人種、地理的に偏りはなく、また臨床的にも、遺伝学的にも、超微細形態学的にも、heterogeneous な疾患である。現在までに線毛構成蛋白や調節因子をコードする遺伝子について研究が進められ、PCD 原因遺伝子として少なくとも 20 数種類の遺伝子が確認されている (表 1) (吉村邦彦ほか. 内科, 2012; 109:1168, Boon et al. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9:11)。しかしながら、わが国の PCD 症例に関して、臨床像のみならず線毛機能不全の分子生物学

表1 ヒトのPCDの原因遺伝子とその異常発現部位および微細形態上の特徴

ヒト遺伝子名	構成要素あるいは機能	両アレル変異を伴ったPCD患者における線毛の微細形態異常
DNAH5	Outer dynein arm 重鎖	Outer dynein arm 欠損
DNAH11	Outer dynein arm 重鎖	正常 (normal ultrastructure; NU)
DNAI1	Outer dynein arm 中間鎖	Outer dynein arm 欠損
DNAI2	Outer dynein arm 中間鎖	Outer dynein arm 欠損
DNAL1	Outer dynein arm 軽鎖	Outer dynein arm 欠損
TXNDC3	Outer dynein arm 中間鎖 / 軽鎖	部分的 Outer dynein arm 欠損
ARMC4	細胞質内での outer dynein arm 組立て	Outer dynein arm 欠損
CCDC114	細胞質内での outer dynein arm の docking	Outer dynein arm 欠損
DNAAF1 (LRRC50/ODA7)	細胞質内での dynein arm 組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
DNAAF2 (KTU/PF13)	細胞質内での dynein arm 組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
DNAAF3 (PF22)	細胞質内での dynein arm 組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
HEATR2	細胞質内での dynein arm 輸送ないし組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
LRRC6	細胞質内での dynein arm 輸送ないし組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
CCDC103	細胞質内での dynein arm attachment	Outer + inner dynein arm 欠損
DYX1C1	細胞質内での dynein arm 組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
ZMYND10	細胞質内での dynein arm 組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
SPAG1	細胞質内での dynein arm 輸送ないし組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
C21orf59	細胞質内での dynein arm 組立て	Outer + inner dynein arm 欠損
RSPH1	Radial spoke 頭部	Radial spoke 異常 + 中心対欠損
RSPH4A	Radial spoke 頭部	位置異常 + 中心対欠損
RSPH9	Radial spoke 頭部	中心対欠損あるいは正常
CCDC39	Dynein 制御複合体	微小管の構成・配置異常
CCDC40	Dynein 制御複合体	微小管の構成・配置異常
HYDIN	中心対異常	正常 (normal ultrastructure; NU)
CCDC65	nexin-dynein 相互制御複合体	正常 (normal ultrastructure; NU)
CCDC164	nexin-dynein 相互制御複合体	Nexin links 欠損

吉村邦彦, 辻川 雄, カルタゲナー症候群. 内科, 109(6): 1168-1171, 2012
Boon et al. Orphanet J Rare Dis, 2014,9:11

的レベルに着目した体系的・包括的研究は未だほとんど行われていない。本研究では、当院において診療・経過観察中のPCD症例の実態を検討し、遺伝子レベルでの発症要因解明を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

対象症例は当施設にて診療中の男性3例、女性1例の計4名である。各症例の病歴、臨床的特徴、検査所見、画像所見の特長を明らかにし、問題点を明確にする。さらに、その責任遺伝子の変異解析を可及的に実施する。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、ヘルシンキ宣言（世界医師会）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守のうえ、施設内の倫理委員会（IRB）において承認を得て実施する。この際、患者情報は性別、年齢以外は匿名として、個人情報を特定できない配慮を行う。

表 2 PCD4 症例の臨床的, 病態的特徴

症例	年齢	性別	診断時年齢	副鼻腔炎	気管支拡張	不妊	内臓逆位	dynein arm 欠損	緑膿菌感染
1	61	M	44	+	+	+	-	+	-
2	34	F	12	+	+	-	+	nt*	+
3	68	M	63	+	+	-	+	+?	+
4	55	M	55	+	+	+	+	nt	-

*nt: not tested

C. 研究結果

対象症例の性別は、上述のごとく男性 3 例、女性 1 例で、年齢は女性例が 34 歳のほか、男性 3 例は 55 歳～68 歳（4 例の平均 54.5 歳）であった（表 2）。全例増悪緩解を反復する気道・肺感染症を伴った気管支拡張、慢性副鼻腔炎を有し、PCD 診断時の年齢は 12 歳から 63 歳まで幅広く、とくに症例 3, 4 では当院受診して初めて PCD の診断が下されている。また、うち 3 例が完全内臓逆位を呈する Kartagener 症候群に該当した。

各症例の概略を以下に示す。

症例 1 は 61 歳男性。既往歴で 1 歳で肺炎、4 歳から副鼻腔炎、10 歳より膿性痰あり、25 歳で気管支拡張症と診断された。既婚、男性不妊あり、44 歳時に A 大学病院で、臨床症状から PCD を疑われ、サッカリテスト陽性、鼻粘膜線毛微細形態学的検査より、内臓逆位のない PCD と確定診断。その後も気道感染を反復し、2002 年に B 病院にて左下葉切除施行。切除標本の線毛上皮細胞での再検した電子顕微鏡検査で。outer および inner dynein arms の平均がそれぞれ線毛 1 本あたり 1.33、1.05 個であり、outer dynein arms <3.0, inner dynein arms <1.5 の電子顕微鏡的診断基準 (Boon et al. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9:11) に合致し、両者の明らかな欠損が再確認された (図 1)。最近の画像上、左中葉・左舌区を中心に気管支拡張、小葉中心性症粒状影が認められ、喀痰からは *Acinetobacter baumannii* が検出された。現時点では気道症状は安定、呼吸不全はきたしていない。

症例 2 は 34 歳女性。現病歴では中学生時に D 大学病院で PCD 疑いで精査、気管支鏡検査等を受けたが、詳細不明。遺伝学的検査は未施行。結婚のため上京し、E 大学病院を経て、2010 より当院にて診療。気道感染の増悪反復、時に肺炎に罹患。必要時入院治療を行っている。生涯非喫煙者、既婚で 32 歳時女兒を帝王切開で出産した。胸部所見では強制呼気で rhonchi を、両側下背部で coarse crackles を聴取する。通常は低酸素血症なく、大気下で SpO₂ 97% 程度を示す。胸部 X 線写真では内臓逆位、両下肺の浸潤影と小粒状影を認め、胸部 CT では左中葉は高度に萎縮と気管支拡張を呈し、両下葉に嚢状・棍棒状の気管支拡張が顕著である (図 2)。喀痰細菌学的検査では *P. aeruginosa* (Mucoid) を常時検出し、増悪時は *H. influenzae* などが関与している。

症例 3 は 68 歳男性。30 歳代で副鼻腔炎手術の既往あり、20 本 x 24 年間の ex-smoker である。既婚で子供 2 人あり。現病歴では、2009 年 11 月 (63 歳当時) 肺炎にて当院入院した際に、完全内臓逆位を指摘された。肺炎治癒後の気管支拡張の程度は軽く、左中葉、右舌区に容積減少と気管支壁の肥厚が認められるが、その他の部位には気管支拡張はほとんどない。気管支鏡にて採取した気道粘膜の電子顕微鏡検査では線毛の微細構造に明らかな異常は見いだしがたく、outer および inner dynein arms の軽度の欠損が疑われるに留まった。2013 年 7 月以降、誤嚥性肺炎にて 2 回当院入院治療を受けているが、これまで断続的に喀痰から *P. aeruginosa* が検出されている。現時点では呼吸不全はきたしていないが、大気下での SpO₂ 93% 前後と若干の低下が認められる。

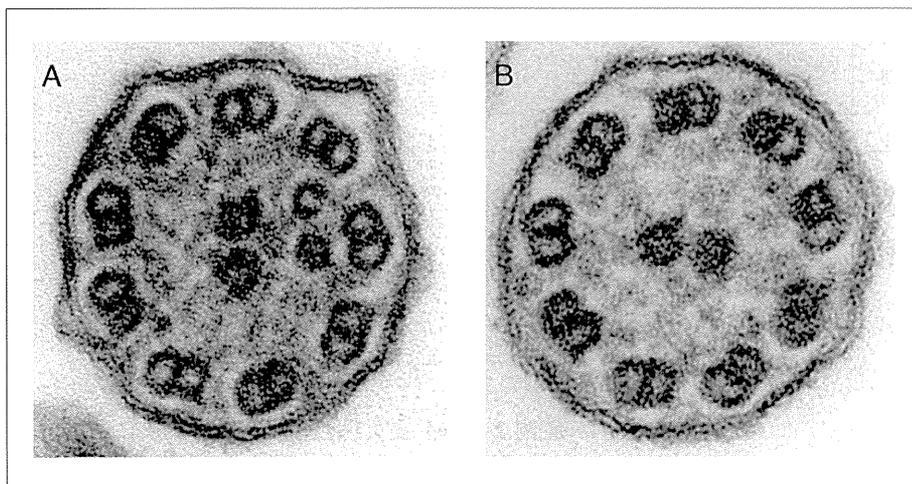


図 1
症例 1 の気管支上皮細胞の線毛の微細形態像

Outer dynein arms: 1.33 / cilia
Inner dynein arms: 1.05 / cilia
Beating: not observed

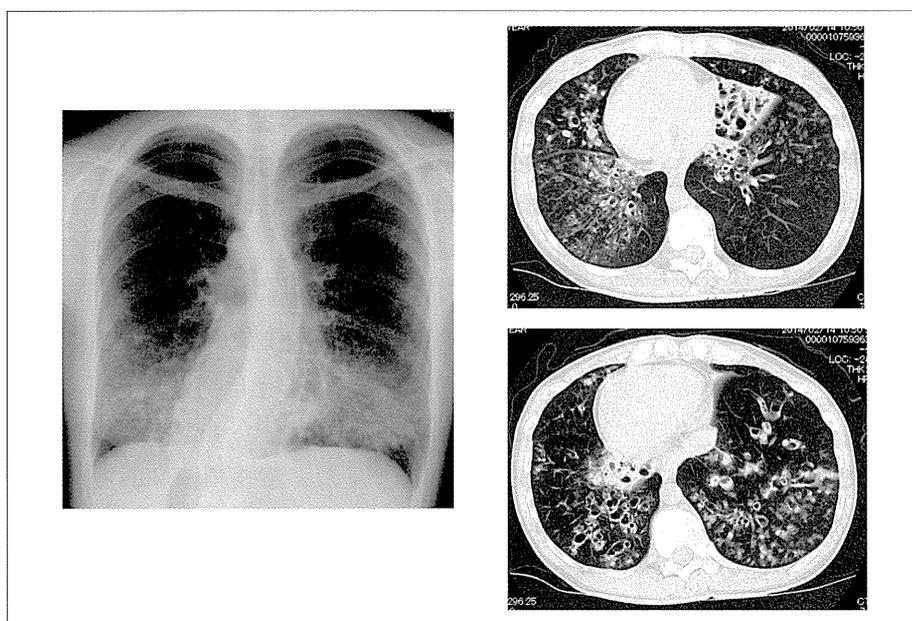


図 2
症例 2 の胸部画像所見

症例 4 は 55 歳男性。現病歴では 2014 年 6 月上旬より呼吸困難を自覚、7 月に入り増悪したため、F 医院受診。左気胸の診断で G 病院入院の上、胸腔 drain を挿入され軽快した。同年 9 月より咳嗽、喀痰の増悪あり当院紹介受診。既往歴に 2009 年より RA あるも治療を自己中断している。喫煙歴 20 本 x 32 年間の ex-smoker。既婚であるが子供なし。入院時の合併症として副鼻腔炎あり。胸部 X 線写真では内臓逆位、右下肺優位の浸潤影と小粒状影を認め、胸部 CT では左中葉は萎縮と高度な気管支拡張を呈し、右下葉に囊状の気管支拡張、両下葉に小粒状印影を認めた。入院時の

大気下の SpO₂ が 93% と軽度低下していた。また、喀痰細菌学的検査では *H. influenzae* (BLNAR) , *P. aeruginosa* を検出した。

D. 考察

今回報告した PCD の 4 症例の臨床的特徴等を表 2 に示した。少数例で解析対象数に限りがあるが、発症年齢、内臓逆位、臨床的特徴、画像所見、線毛の微細形態などにかかなりの heterogeneity が認められた。とくに発症年齢(あるいは診断時年齢)に関しては半数の 2 例が中高年 50 ~ 60 代になつての診断例であつた。呼吸器症状が比較的軽微で、