Cyclophosphamide 大量静注により 急性増悪を阻止した特発性間質性肺炎の1例

広 畑 俊 成・石 坂 信 和・高 藤 繁
林 道 夫・奥 平 博 一・宮 本 昭 正

Jpn. J. Clin. Immun., 12 (6) : 663~667, 1989.

Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic interstitial pneumonia: Report of a case

Shunsei Hirohata, Nobukazu Ishizaka, Shigeru Takafuji,
Michio Hayashi, Hirokazu Okudaira and Terumasa Miyamoto

Department of Medicine and Physical Therapy, University of Tokyo School of Medicine

【Summary】

A 70-year-old female patient with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) was reported. After the diagnosis was confirmed, she was given oral prednisolone 60 mg/day in April 1986. Her conditions improved with this treatment. In June 1986, however, when the dose of prednisolone was decreased to 45 mg/day, she complained of severe dyspnea and PaO_2 was markedly decreased. Immediately after cyclophosphamide 400 mg was administered intravenously, her conditions improved. In September 1986, when she developed acute exacerbation of IIP again, intravenous administration of cyclophosphamide (500 mg) was effective as well. It is suggested that intravenous administration of cyclophosphamide might be very effective for acute exacerbation of IIP, although both corticosteroid and cyclophosphamide were unable to modify the on-going disease activity.

Key words : idiopathic interstitial pneumonia,
intravenous cyclophosphamide therapy

【概 要】

Cyclophosphamide の静注により急性増悪を阻止した特発性間質性肺炎の1症例を報告する。症例は70歳女性。昭和60年12月感冒様症状に続き呼吸困難出現。近医にて肺線維症と診断され、昭和61年2月よりプレドニン開始し軽

快。3月減量により悪化し、4月15日当科へ転院。両肺野のベルクロ音・胸部X線・呼吸機能検査などにより増悪と判断し、プレドニン 60 mg/日と増量し、呼吸困難の軽快と動脈血ガスの改善をみた。その後プレドニンを 45 mg/日まで減量し、急激に呼吸困難の増悪・ PaO_2 の低下出現。Cyclophosphamide 400 mg の点滴静注施行し、翌日には呼吸困難消失し、 PaO_2 の上昇もみられた。その後さらにプレドニンを 40 mg/日まで減量した時点で再び急性増悪を生じ、cyclophosphamide 500 mg の点滴静注施行し改善を認めた。本例では、cyclophosphamide の点滴静注が根底にある間質性肺病変の進行を阻止しえなかったものの、その急性増悪に対しては著効を示したと考えられた。

I. はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, 以下 IIP) は、肺の胞隔の炎症、線維化をきたす進行性の致命的な疾患である¹⁾。いまなお原因は不明であるが、本症の病態に免疫異常が強く関与することが示唆されている^{2,3)}。したがって、急性型および慢性型で急性増悪をきたした症例に対しては副腎皮質ステロイドの投与が行われているが^{1,4)}、効果は必ずしも満足のいくものではない。ステロイドのパルス療法でも、逆に増悪の引き金となった症例も報告されている⁵⁾。

ステロイド剤に免疫抑制剤を併用し高い有用性を得たという報告もあるが、種々の副作用の可能性のため、あまり用いられていない⁴⁾。近年、全身性エリテマトーデスの腎症に対して、間歇的に cyclophosphamide の大量静注を施行し、経口持続投与に比し少ない副作用で十分な効果を認めたとの報告がなされ⁶⁾、注目を集めてい

る。今回われわれは、ステロイドの内服中に生じた IIP の急性増悪に対して、cyclophosphamide の大量点滴静注を施行した 1 例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：70 歳，女性。

家族歴：既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1985 年 12 月，感冒様症状に続いて労作時の呼吸困難を自覚するようになった。近医受診し，胸部 X 線の結果，肺線維症と診断された。その後も症状が徐々に進行するため，1986 年 2 月某院に入院しプレドニン 40 mg/日の投与を受け症状は軽快した。しかし，同年 3 月，プレドニン 40 mg/隔日としたところ再び呼吸困難が増悪し，4 月 15 日当科へ転院した。

入院時現症および検査所見：身長 150 cm，体重 56.5 kg，体温 36.1°C，血圧 108/64，脈拍 84/分整であった。

図 1 当科入院時胸部 X 線写真

表 1 入院時検査所見

尿 : 蛋白 (—)	生化学 :		
糖 (—)	T.P.	6.2 g/dl	
潜血 (—)	Alb	3.5 g/dl	
血算 :	BUN	15 mg/dl	
WBC 10,500	Cr	0.7 mg/dl	
(分画正常)	LDH	268 U	
RBC 439×10^4	UA	4.3 mg/dl	
Hb 13.2 g/dl	GOT	31 KU	
Ht 40.7 %	GPT	24 KU	
Plt 33.5×10^4	Al-P	8.9 KAU	
血清 :	Ch-E	368 U	
CRP 7.7 mg/dl	T. Bil	0.3 mg/dl	
RA (—)	D. Bil	0.1 mg/dl	
IgA 164 mg/dl	Na	141 mEq/l	
IgG 736 mg/dl	K	4.3 mEq/l	
IgM 102 mg/dl	Cl	107 mEq/l	
ANF (—)	Amyl	185 U	
C3 138 mg/dl	血沈 :		
C4 29 mg/dl	1 時間	10 mm	

表 2 呼吸機能検査

		% Pred.
VC	1.90 l	(85.6%)
RV	0.63 l	(41.4%)
TLC	2.57 l	(67.5%)
RV/TLC	24.5 %	
FVC	1.98 l	(89.2%)
FEV 1.0	1.81 l	
% FEV 1.0	91.4 %	
DLCO	3.9 ml/min/mm Hg	(25.2%)
DLCO/VA	2.53	(51.7%)

貧血・浮腫・チアノーゼは認めなかった。乾性の咳嗽およびHugh-Jones IV 度の呼吸困難を認め、胸部では両下肺野にベルクロ音を聴取したが、心雑音は聴取しなかった。そのほか、陰部に単純性疱疹を認める以外は、腹部・四肢に異常なく、神経学的にも異常を認めなかった。

入院時胸部X線(図1)では、両側下肺野に著明に、びまん性に分布する粒状および小輪状陰影を認めた。軽度の肺野の縮小傾向も観察された。入院時一般検査(表1)では、白血球が $10,500/\text{mm}^3$ と軽度増加、CRP 7.7 mg/dl と著増、LDH 268 U と軽度上昇していた。そのほかには特に異常を認めなかった。呼吸機能検査(表2)ではVC・TLVなどの肺気量の減少を認め、DLCOは予測値の25.2%と著しく低下し、DLCO/VAも51.7%と著明に低下していた。動脈血ガス分析では、 PaO_2 53 mmHg, PaCO_2 37 mmHg, A-aDO_2 26 mmHgであ

った。以上の所見より、厚生省特定疾患間質性肺炎患調査研究班の診断基準⁷⁾に基づきIIPと診断した。

入院後経過(図2):入院後ただちにプレドニン 60 mg/日に増量したところ、呼吸困難は消失し、 PaO_2 の上昇・ A-aDO_2 の低下を認めた。5月中旬よりプレドニンの減量を開始したところ、6月12日ころより呼吸困難が安静臥床時にも出現するようになり、血液ガス所見の悪化をきたした。6月15日には鼻カヌラで O_2 2 l/min吸入下で、 PaO_2 54 mmHg, PaCO_2 36 mmHgとなり、急性増悪と診断し、cyclophosphamide 400 mgの点滴静注を行った。翌日には呼吸困難は消失し、同時に血液ガス所見も著明に改善した。7月4日にcyclophosphamide 500 mgを再度点滴静注したのち、プレドニン42.5 mg/日とし、さらに8月8日より40 mg/日に減量した。この間徐々に血液ガス所見は悪化傾向を示したものの、呼吸困難は安静時には出現せず、8月末までは小康を保っていた。9月2日に再び以前と同様の急性増悪をきたし、cyclophosphamide 500 mgを再度点滴静注したところ、血液ガスの所見は改善した。しかし、その後も低酸素血症は徐々に増悪し、10月下旬より PaCO_2 の上昇も認められるようになった。しかし、cyclophosphamideの静注やステロイドの増量は行わず保存的に対処した。11月になり肺炎を併発し、11月15日死亡した。

III. 考 察

ループス腎炎の患者に対して、cyclophosphamideの間歇大量投与と少量のステロイドの経口投与を併用したところ、ステロイド単独群に比し有意に腎不全に陥るのを抑制できたとの報告を受け⁶⁾、cyclophosphamideの静注療法が注目されるに至った。本例では、cyclophosphamide 400~500 mgの静注によりIIPの急性増悪を阻止することができた。その効果は非常にすみやかで、静注の翌日には著明な改善がみられている。少なくともcyclophosphamideには、副腎皮質ステロイドのように膜の安定化・浮腫の抑制といった直接の消炎効果はない。IIPの病態として、活性化マクロファージがさまざまなmediatorを放出し、これらが胞隔炎の惹起に重要な役割を果たすとされるが⁸⁾、この考えに立つとcyclophosphamideはこの活性化マクロファージに直接作用し、そのmediatorの分泌を抑制するのではないかと考えられる。

ループス腎炎に対してcyclophosphamideの大量間歇投与を行ってもとくに大きな副作用はなく、出血性膀胱炎も同剤の経口投与に比し発生率は著明に低かったと

図 2 入院後経過

Cyclophosphamide は A-a DO₂ の緩徐な上昇に対しては効果を示していない。

いう⁶⁾。本例でも、軽度の白血球減少がみられたのみで、そのほかには重篤な副作用は認めなかった。ただ、入院時よりあった陰部の単純ヘルペスが、一過性に増悪したが、これは同時に中等量以上のステロイドを投与していること、また高齢者であることから考えて、cyclophosphamide 単独の影響はさほど大きくないと考えられる。

本例の全経過を概観すると、確かに cyclophosphamide は急性増悪に対しては著明な効果を示している。しかし、ステロイドの内服と同様に cyclophosphamide の静注も、緩徐な疾患の進行の流れを止めるには至っていない。このことより、今後とも IIP を治癒に導く治療法の

検討が非常に重要であることが示唆される。

IIP の急性増悪に対してはステロイドのパルス療法も考慮されるが⁴⁾、逆に増悪の引き金となった症例も報告されている⁵⁾。したがって、少なくとも本例にみられたような急激な増悪に対しては、cyclophosphamide の大量静注療法は考慮に値するものと考えられる。もちろん、上に述べたように、疾患を治癒に導く根治療法の確立が最も重要であることはいうまでもない。

本報告の要旨は、第 359 回日本内科学会関東地方会で発表した。

文 献

- 1) 岡安大仁・萩原照久・沢田滋正：特発性間質性肺炎。内科，58：892～897，1986。
- 2) Turner-Warwick, M., Doniach, D.: Autoantibody studies in interstitial pulmonary fibrosis. Br. Med. J., 1: 886～891, 1965.
- 3) Crystal, R.G., Gadek, J.E., Ferrans, V.J. et al.: Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. Am. J. Med., 70: 542～568, 1981.
- 4) 本間行彦・谷村一則：特集 内科疾患最新の治療 特発性間質性肺炎，肺線維症。内科，58：301～306，1986。
- 5) 倉島篤行・米田良蔵：特発性間質性肺炎に対する Steroid-Pulse 療法の検討。厚生省特定疾患間質

- 性肺疾患調査研究班 昭和 59 年度 報告書, 1984, pp. 159~162.
- 6) Austin, H.A.Ⅲ, Klippel, J.H., Balow, J.E. et al.: Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N. Engl. J. Med., 314: 614~619, 1986.
- 7) 特発性間質性肺炎 (IIP) 検討小委員会報告— IIP 治療調査報告一. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和 56 年度研究報告書, 1982, pp. 30~40.
- 8) Cantin, A., Crystal, R.G.: 'Interstitial pathology': an overview of the chronic interstitial lung disorders. Int. Archs. Allergy Appl. Immunol., 76 (Suppl. 1): 83~91, 1985.
-