

原 著

## サイクロスポリンとピルフェニドンにより症状の改善を認めた、 難治性器質化肺炎・閉塞性細気管支炎と思われた1症例

黨 康夫 佐野 靖之 関谷 剛\* 小川 忠平 大友 守  
鈴木 直仁 荒井 康男\*\* 磯兼 則子\*\*\* 伊藤 幸治\*\*\*\*

**要旨：**ステロイド治療に抵抗し、サイクロスポリンとピルフェニドンの併用により症状の改善を認めた、難治性器質化肺炎・閉塞性細気管支炎（BOOP）の1症例を経験した。症例は27歳男性。発熱・労作時息切れを主訴に来院。生検にてBOOPと診断され、ステロイド治療で症状は一旦改善したが、ステロイド減量中に、症状の再燃傾向を認めたため再入院となった。ステロイドの再増量及びパルス療法を行ったが不応で、症状が急速に進行したため、サイクロスポリンを新規抗線維化剤のピルフェニドンとともに投与したところ、症状及び画像所見が改善し、ステロイド離脱に成功した。サイクロスポリンは膠原病肺、特発性間質性肺炎などへの臨床応用の報告があるが、線維化の進行しつつある難治性BOOPに対しても抗線維化剤のピルフェニドンとともに、有用な治療である可能性が示唆された。

**キーワード：**器質化肺炎，閉塞性細気管支炎，サイクロスポリン，ピルフェニドン，気管支肺胞洗浄

Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP), Cyclosporin, Pirfenidone, bronchoalveolar lavage (BAL)

### はじめに

器質化肺炎・閉塞性細気管支炎(以下BOOP)は、1985年、Eplerら<sup>1)</sup>によって提唱された疾患概念であり、肺の基本構造の改変を伴わない、肺胞腔への単核細胞浸潤と、細気管支の肉芽腫性閉塞を特徴としている。通常の間質性肺炎と異なって、一般にステロイド療法に対する反応が良好な症例が多いといわれているが、一部にはステロイド抵抗性で進行して行くものもあり、注意を要する。

今回我々は、ステロイド抵抗性の難治性BOOP患者に対して、サイクロスポリンを抗線維化剤とともに投与することにより良好な効果を得、かつステロイドの離脱に成功したので、ここに報告する。

### 症 例

患者は27歳男性で、職業は力士。小児喘息の既往があったが、思春期までには寛解していた。1995年5月

中旬頃より39度の高熱が出現し、近医にて抗生剤の投与を受け、一旦は解熱した。それ以降、徐々に労作時息切れが出現し増悪。胸部X線にて両側下肺野に網状陰影を指摘されたため、同年11月当院に精査入院となった。胸部CT上、非区域性浸潤陰影が多発し、BOOPとして典型的な画像所見であったが、経気管支肺生検を行った結果、病理組織学的にBOOPに矛盾しない所見と診断された。

プレドニゾロン50mg/日が開始され、症状及び検査所見は、一旦改善傾向を示したが、12.5mg/日まで減量した頃より、症状の再燃傾向を認めたため翌1996年7月22日再入院となった。

### 現 症

身長178cm、体重は、力士のためか109kg、BMI=34.4と肥満を認めた。貧血、黄疸等認めず、表在リンパ節腫大も触知しなかった。胸部聴診では、心音正常であったが、両側下肺野に、ごく軽度のfine crackleを聴取した。腹部は平坦で、四肢にチアノーゼ、パチ状指等は認めなかった。入院時検査成績(Table 1)では、白血球数の増加(11,100/ $\mu$ l)、好中球比率の上昇(84.8%)およびLDHの軽度上昇を認めたが、血沈は正常で、CRP上昇もごく軽度であった。免疫グロブリンでは、IgGがやや低値である他は、生化学検査は著変なく、抗核抗体等も異常を認めなかった。血液ガス分析では、室内気でPaO<sub>2</sub>

〒130 8587 東京都墨田区横綱2 1 11

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

\* 国立国際医療センター呼吸器科

\*\* 菊名記念病院副院長

\*\*\* 同愛記念病院内科

\*\*\*\* 同愛記念病院院長

(受付日平成11年2月25日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry		Serology	
RBC	546 × 10 <sup>4</sup> /μl	TP	6.8 g/dl	CRP	0.64 mg/dl
Hb	16.2 g/dl	Alb	4.0 g/dl	RF	20 U/ml
WBC	11,100 /μl	T-Bil	0.6 mg/dl	IgG	712 mg/dl
Neutrophils	84.8 %	AST	27 U/l	IgA	149 mg/dl
Lymphocytes	9.1 %	ALT	44 U/l	IgM	112 mg/dl
Monocytes	4.8 %	LDH	498 U/l	ACE	7.2 IU/l
Eosinophils	0.7 %	ALP	157 U/l	ANA	( - )
Plt	23.7 × 10 <sup>4</sup> /μl	T-Chol	226 mg/dl	anti-DNA	( - )
ESR	5 mm/hr	BUN	10.6 mg/dl	EBV	( - )
Coagulation		Cr	0.9 mg/dl	CMV	( - )
PT%	122 %	Na	143 mEq/l	Mycoplasma	( - )
aPTT	28.4sec.	K	4.3 mEq/l	Urinalysis	
Fbg	519 mg/dl	Cl	108 mEq/l	Normal	
		Ca	9.1 mg/dl		
		BS	99 mg/dl		

Table 2 Arterial blood gases and pulmonary function test

Arterial blood gases (Room air)		Pulmonary function test	
pH	7.404	VC	3.17 l
PaCO <sub>2</sub>	44.5 mmHg	%VC	71.7 %
PaO <sub>2</sub>	73.4 mmHg	FEV <sub>1.0%</sub>	57.2 %
HCO <sub>3</sub>	27.7 mmol/l	%DLco	34.5 %
BE	+ 3.1		

Table 3 Bronchoalveolar lavage findings

	Before	After
Total cell counts	6 × 10 <sup>5</sup> /ml	→ 13 × 10 <sup>5</sup> /ml
Macrophages	40.6 %	→ 93.7 %
Lymphocytes	51.3 %	→ 5.3 %
Neutrophils	8.1 %	→ 0.9 %
Eosinophils	0.0 %	→ 0.1 %
CD4	8.2	→ 37.7 %
CD8	77.7	→ 37.2 %
CD4/CD8	0.11	→ 1.01

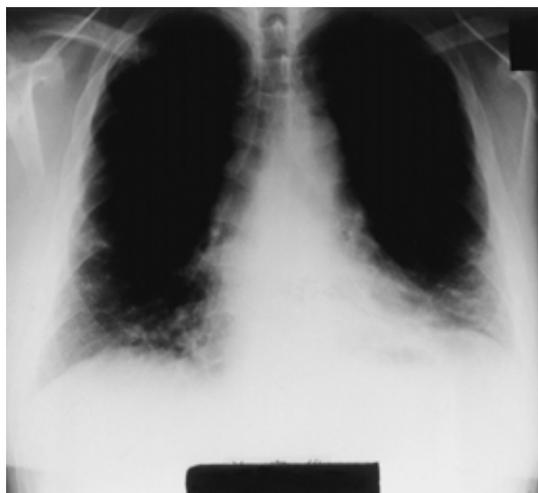


Fig. 1 Chest X-ray on admission shows a reticular shadow in both lower lung fields.

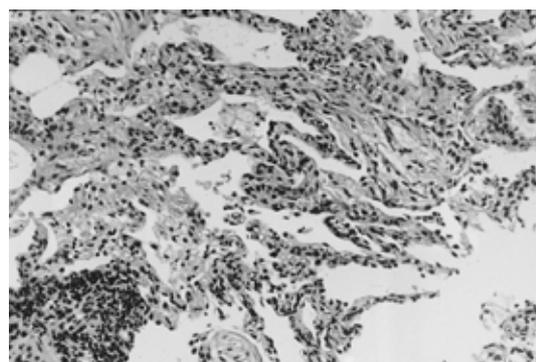


Fig. 2 Histopathologic findings on lung biopsy specimen show diffuse alveolar wall thickening with mononuclear cell infiltration.

= 73.4 mmHg と、軽度の低酸素血症が存在した。また、呼吸機能検査 (Table 2) において、VC = 3.17 L (71.7%)、FEV<sub>1.0%</sub> = 57.2%、%DLco = 34.5% と、混合性換気障害及び拡散能の低下が認められた。胸部 X 線 (Fig. 1) では、両側下肺野に淡い網状陰影が認められた。

治療前の気管支肺胞洗浄液の解析 (Table 3) では、リンパ球比率が 51.3% と増加しており、CD 4 = 8.2%、

CD 8 = 77.7%、CD 4/CD 8 比が 0.11 と著減していた。前回入院時、TBLB にて得られた病理組織を示す (Fig. 2)。末梢肺胞道に、肉芽組織が形成されており、その周囲の肺胞壁は、単核細胞浸潤により肥厚していた。BOOP として矛盾しない組織所見と考えられた。入院時胸部 CT では、肺血管末梢の不規則な膨大を伴った不整な索状陰影が、非区域性浸潤陰影とともに認められた (Fig. 3a)。

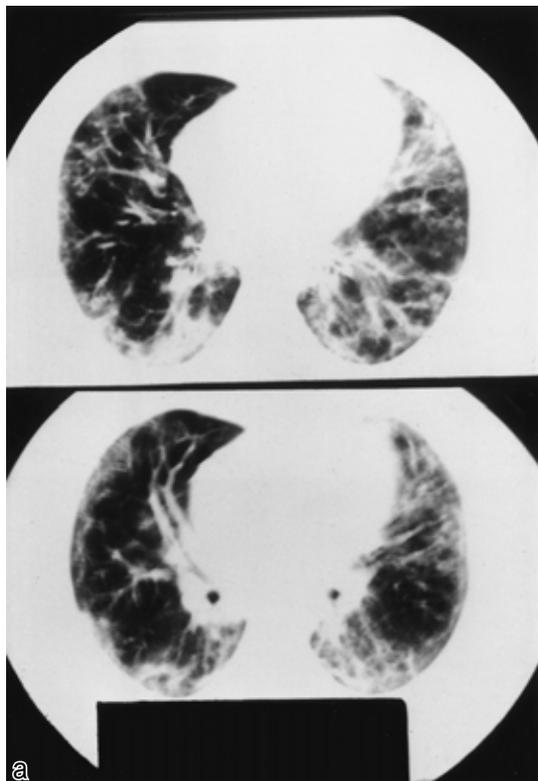


Fig. 3a Chest CT scans on admission reveal non-segmental infiltration with irregular thickening of bronchoalveolar bundles in both lung fields.

### 臨床経過 ( Fig. 4 )

ステロイド減量中での症状増悪であったため、BOOP再燃を考え、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日のパルス療法、その後ベタメサゾン 8 mg/日とメソトレキセート 12.5 mg/週併用投与等を行ったが、一時的には改善するものの、徐々に治療抵抗性となった。血液ガス分析上も、室内気で  $\text{PaO}_2 = 60$  mmHg 台前半に低下し、強い息切れのために体動困難となった。この時点で、ステロイド抵抗性 BOOP と考え、膠原病肺の治療などで実績のあるサイクロスポリン (CsA) を 400 mg/日 (約 3.67 mg/kg/日) より開始した。同時期に、間質性肺炎等の治療薬として米国で治験中の抗線維化剤である、ピルフェニドン (PFD) もインフォームドコンセントを得た上で、1,200 mg/日より開始し併用した。その結果、症状及び血液ガス分析、呼吸機能等の検査所見が、徐々に改善した。ステロイドも減量・中止することに成功し、血液ガスは  $\text{PaO}_2 = 75 \sim 80$  mmHg 台、呼吸機能では %VC が 71% から 107% に、%DLco が 34% から 60% 台まで回復した (Fig. 5)。現在も、CsA 及び PFD の二剤併用により、再燃傾向なく、病状は安定している。治療開始後約 4 カ月後に撮影した胸部 CT を示す (Fig. 3b)。

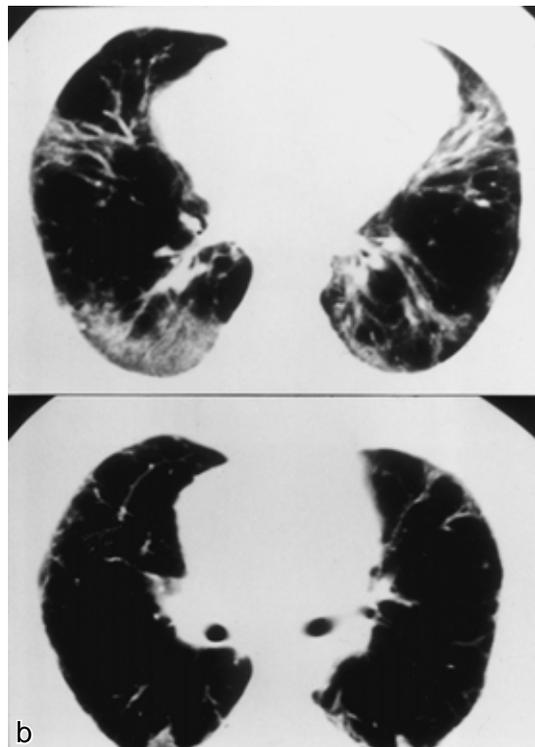


Fig. 3b Chest CT scans after treatment show marked reduction of infiltration in both lungs.

治療前に認められた、非区域性浸潤陰影の多発は改善しており、両側下肺野末梢優位に、収縮傾向を示す肺野濃度上昇が認められ、炎症巣の癒着性収縮と考えられた。同時期の BAL の結果 (Table 3) は、リンパ球比率が 5.3% と正常化しており、CD 4 = 37.7%, CD 8 = 37.2%, CD 4/CD 8 比も 1.01 と、これも正常化していた。

### 考 察

BOOP は、1985 年 Epler らによって提唱された疾患概念であり<sup>1)</sup>、肺の基本構造の改変を伴わない肺胞腔への単核細胞浸潤と、細気管支の肉芽腫性閉塞を、その病理学的特徴としている<sup>1)-4)</sup>。通常の間質性肺炎と異なっており、一般にステロイドへの反応が良好な症例が多いと言われているが<sup>1)3)3)</sup>、一部にはステロイド抵抗性で進行して行くものもあり、注意を要する<sup>3)</sup>。今回我々が経験した症例も、当初はステロイドに反応したものの、次第に抵抗性が出現した。

本症例は 1995 年 5 月頃より高熱があり、これに対して抗生剤の投与が行われており、薬剤性 BOOP の可能性が残る。しかしながら、抗生剤の投与が短期間であり、投与終了後に徐々に労作時息切れが進行し、同年 11 月に精査入院となっていることと、末梢血好酸球上昇および肝機能障害も認めなかったことから、薬剤性である可能性は低いと思われた。また、膠原病肺病変の可能性に

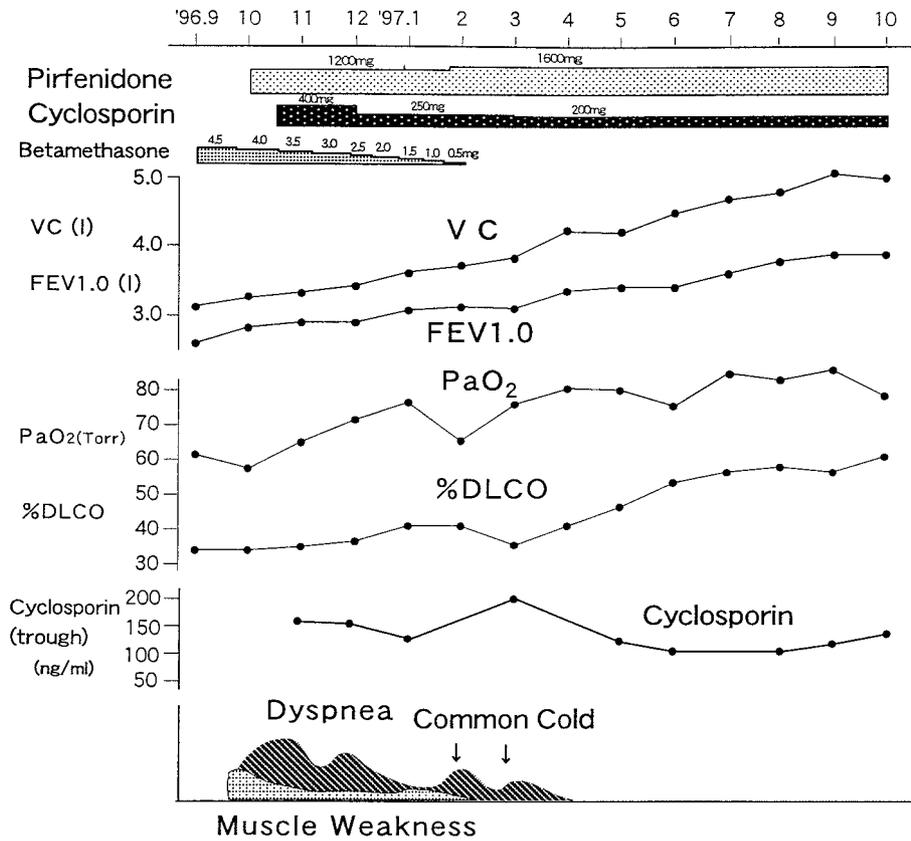


Fig. 4 Clinical course

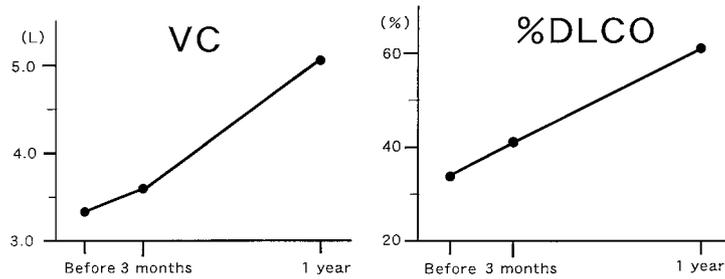


Fig. 5 VC and DLco before and after treatment

関しては、関節痛・漿膜炎・皮膚症状・血管炎症状がなく、抗核抗体・抗 DNA 抗体・リウマチ因子・免疫グロブリンおよび血沈の上昇を認めなかった。経過中認められた筋力低下は、筋原性酵素の上昇を伴わず、かつステロイドの減量・中止により消失したことから、ステロイドの副作用であった可能性が高い。よって、膠原病肺病変も否定的と考えられた。また、本症例は呼吸機能検査上、閉塞性障害を認めたが、小児喘息の既往歴はあるものの、経過を通して明らかな喘息の悪化を疑わせる臨床所見はなかった。山本ら<sup>3)</sup>の報告では、特発性 BOOP 21 例中、21% に閉塞性障害を認めたとしている。その原因は明らかではないが、本症例でも BOOP の気道病変が、閉塞性障害の成立に関与していた可能性がある。以

上より、本症例は特発性 BOOP の可能性が高いと考えた。

BOOP においては、肺胸腔内へのマクロファージ、リンパ球などの単核細胞浸潤及び胞隔炎、細気管支病変などの病理学的特徴の形成に、リンパ球が深く関わっていることが推定されている。そのため BOOP 症例の BAL 所見は、その病態を反映していると考えられる。泉らは BOOP の BAL 液所見として、リンパ球比率の増加と CD 4/CD 8 比の低下が比較的特徴的であるとしている<sup>5)</sup>。また梅木らも、BOOP 症例において CD 4/CD 8 比は、その診断及び治療効果をも含めた経過観察に有用であるとしている<sup>4)</sup>。今回我々が経験した症例は、治療後の BALF 総細胞数及びマクロファージの増加が認め

られた。その原因は不明であるが、それに並行しての病状悪化などはなく、一方、治療後に BAL 液中のリンパ球比率が 51.3% から 5.3%, CD 4/CD 8 比が 0.11 から 1.01 へと正常化していたことから、CsA が T リンパ球に対して有効に作用し、臨床効果をもたらしたものと考えられた。

CsA は、T リンパ球を選択的に抑制することにより作用する免疫抑制剤として、主として移植後の拒絶反応抑制に用いられてきた薬剤であるが、最近、その病因に T リンパ球が関与している疑いのある自己免疫疾患に対して臨床応用され、治療効果を認めた報告が散見される<sup>6)</sup>。難治性ネフローゼ症候群、尋常性乾癬、重症再生不良性貧血、また呼吸器領域では、多発性筋炎に合併した間質性肺炎<sup>7)-16)</sup>や、特発性好酸球増多症<sup>17)</sup>、慢性好酸球性肺炎、特発性間質性肺炎<sup>14)15)18)19)</sup>、重症難治性喘息<sup>20)</sup>などに対しての有効例が報告されている。CsA の免疫抑制作用機序は、T リンパ球の増殖因子である IL 2 の抑制及び、T リンパ球のサイトカイン転写因子である NF-AT の抑制による<sup>6)17)</sup>と考えられている。この作用機序はステロイドのそれと異なるため、ステロイド無効例での効果及びステロイドとの併用による効果増強や、場合によってはステロイド減量効果も期待できる<sup>17)</sup>。BOOP に対する CsA 療法は、現在まで報告例はないが<sup>21)</sup>、BOOP の病態生理および今回の結果を考慮すると、ステロイド抵抗性で難治の症例に対して注意深く使用することで、治療効果が期待できる可能性がある。

また、今回は幸いにも新規抗線維化剤である PFD を併用することが可能であった。PFD は、米国において、既にヒトを対象とした特発性肺線維症に対する臨床試験が進行中である。BOOP は、基本的には肺の基本構造の改変を伴わないが、遷延すると肺実質・間質の線維化病変を来すとされている。本剤は、TGF- $\beta$  産生抑制作用<sup>22)</sup>、ICAM 1 発現抑制作用<sup>23)</sup>、組織中スーパーオキシドジスミターゼ (SOD) 活性抑制作用<sup>24)</sup>およびタイプ I, III コラーゲン産生の抑制作用<sup>25)</sup>などの多彩な抗線維化作用を持ち、特発性間質性肺炎のみならず、腎硬化症<sup>26)</sup>や炎症性網膜線維化<sup>22)</sup>に対するその効果が有望視されている。前述の米国における臨床成績<sup>27)</sup>では、54 名の特発性肺線維症患者に PFD を連日経口投与することにより、投与前にプレドニゾン服用していた 46 名全てでステロイド減量または中止が可能になり、かつ 1 年および 2 年生存率もそれぞれ 78%, 63% と良好であったとされている。本症例も遷延性の BOOP であり、線維化病変の進行に対して PFD が効果を示した可能性も考えられる。

今回の我々の症例においては、難治性 BOOP に対して、CsA と PFD が効果を示したものと考えられた。そ

の結果、症状及び血液ガス分析、呼吸機能等の検査所見が改善し、ステロイドも減量・中止することに成功した。CsA は、今後の難治性 BOOP に対する治療法の一つとして考慮されるべき薬剤と思われる。

## 文 献

- 1) Epler GR, Colby TV, McCloud TC, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *New Engl J Med* 1985; 312: 152-158.
- 2) 池田大忠, 大久保隆男: BOOP の CT 所見. *医学のあゆみ* 1992; 160: 79-83.
- 3) 山本正彦, 伊奈康孝, 北市正則, 他: 本邦における BOOP 特に臨床像について. *日胸疾会誌* 1990; 28: 1164-1172.
- 4) 梅木茂宣, 矢木 晋, 中浜 力, 他: BOOP 症例の臨床的検討. *日胸* 1991; 50: 199-207.
- 5) 泉 孝英, 長井苑子, 西村浩一, 他: BOOP 症例における BALF 細胞所見, 特に UIP 症例との比較. *日胸疾会誌* 1989; 27: 474-480.
- 6) 美濃口健治, 足立 満: 免疫抑制剤. *Current Insights in Allergy* 1997; 9: 11.
- 7) 山前正臣, 山田秀裕, 石井 修, 他: 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の臨床病理学的研究と新しい治療戦略. *リウマチ* 1988; 38: 193.
- 8) 倉沢和宏, 三池 聡, 渡辺紀彦, 他: 皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する Cyclosporin-A 療法. *リウマチ* 1995; 35: 274.
- 9) 戸叶嘉明, 小笠原均, 天野浩文, 他: 膠原病の間質性肺炎におけるサイクロスポリン A 療法. *リウマチ* 1998; 38: 330.
- 10) 大湾勤子, 新垣紀子, 宮良高雄, 他: 急性間質性肺炎と多発性皮膚潰瘍を併発し, サイクロスポリン A が有効であった皮膚筋炎の一例. *アレルギー* 1998; 47: 343 (abstract).
- 11) 曾我隆義, 萩原恵里, 白井 輝, 他: シクロスポリンが奏功したと思われる多発性筋炎に伴う間質性肺炎の一例. *日本臨床免疫学会雑誌* 1996; 19: 157-162.
- 12) 岡田雅仁, 城倉 健, 松本麻理, 他: ステロイド反応性が悪く, シクロスポリンの併用により速やかな改善をみた間質性肺炎を伴う皮膚筋炎. *神経内科* 1996; 19: 157-162.
- 13) 安藤総一郎, 小林茂人, 山中健次郎, 他: シクロスポリンの併用が有効と考えられた多発性筋炎に合併した間質性肺炎の二症例. *リウマチ* 1995; 35: 95-99.
- 14) 横山健一, 吉田政彦, 大類 孝, 他: Cyclosporin の併用が有効であった特発性間質性肺炎の 1 例. *内科* 1993; 71: 345-348.
- 15) 澤田めぐみ, 田邨カンナ, 野村哲也, 他: 特発性間

- 質性肺炎急性増悪に対するサイクロスポリン投与の臨床的検討．日本呼吸器学会雑誌 1998；36（S）：261.
- 16) William B GRUHN, Jose A DIAZ-BOXO: Cyclosporin treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/poly-myositis. *J Rheumatol* 1987；14：1045-1047.
- 17) 秋山佳子, 清水 歩, 木村 啓, 他: シクロスポリン投与によりステロイドの減量が可能であった特発性好酸球増多症の一例．*日胸疾会誌* 1997；35：541-545.
- 18) 横山健一, 吉田政彦, 大類 孝: 特発性間質性肺炎にシクロスポリン併用が有効であった一症例．*松村総合病院医学雑誌* 1992；13：35-38.
- 19) 天野裕子, 藤井章二, 江藤陽子, 他: サイクロスポリン (CsA) を併用した慢性増悪型特発性間質性肺炎の 1 例．*交通医学* 1994；48（1-2）：56.
- 20) Andrew G, Neil C, Barry A: Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992；339：324-328.
- 21) Epler GR, Colby TV: The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest* 1983；83：161-162 (editorials)
- 22) Zhang S, Shiels IA, Ambler JS, et al: Pirfenidone reduces fibronectin synthesis by cultured human retinal pigment epithelial cells. *Australian & New Zealand J of Ophthalmol* 1998；26：S74-76.
- 23) Kaneko M, Inoue H, Nakazawa R, et al: Pirfenidone induces intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) down-regulation on cultured human synovial fibroblasts. *Clin Exper Immunol* 1998；113：72-76.
- 24) Iyer SN, Margolin SB, Hyde DM, et al: Lung fibrosis is ameliorated by pirfenidone fed in diet after the second dose in a three-dose breomycin-hamster model. *Experimental Lung Research* 1998；24：119-132.
- 25) Lee BS, Margolin SB, Nowak RA: Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998；83：219-223.
- 26) Shimizu T, Kuroda T, Hata S, et al: Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney International* 1998；54：99-109.
- 27) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999；159：1061-1069.

## Abstract

### Successful Treatment of Steroid-resistant Bronchiolitis Obliterans-organizing Pneumonia with Orally Administered Cyclosporin and Pirfenidone

Yasuo To, Yasuyuki Sano, Takashi Sekiya, Cyuhei Ogawa, Mamoru Otomo, Naohito Suzuki, Yasuo Arai, Noriko Isogane and Koji Ito

Department of Allergy and Respiratory Medicine, Do-ai Memorial Hospital,  
2-1-11 Yokoami, Sumida, Tokyo 130-8587, Japan

A 27-year-old man with fever and dyspnea was admitted to our hospital. Chest computed tomography and a lung biopsy were performed, and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP) was diagnosed. The patient was treated with corticosteroid, and a marked improvement was noted. However, when the dosage was tapered, BOOP recurred. Although the dosage was increased again, the corticosteroid alone was no longer effective against BOOP. While continuing with corticosteroid therapy, we also put the patient on a daily regimen of cyclosporin and pirfenidone, a recently developed anti-fibrotic agent. Both drugs were administered orally, and were so effective that we gradually decreased the dosage of corticosteroid. Several journals have reported that cyclosporin may be effective in the treatment of interstitial pneumonitis associated with collagen disease. We concluded that cyclosporin may also be useful in the treatment of refractory BOOP.