

主論文の要旨

Multidimensional improvement in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Two courses of pulse dose methylprednisolone followed by low-dose prednisone and tacrolimus

メチルプレドニゾロン大量療法2コース後の少量プレドニゾロンと
タクロリムスの維持療法による膠原病関連間質性肺炎の多面的改善

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

山野 泰彦

【緒言】

膠原病(CTD)において間質性肺炎(ILD)は、高頻度で認められる臨床的にも重要な所見の一つである。膠原病関連間質性肺炎(CTD-ILD)の治療はステロイド・免疫抑制剤が主体であるが、強皮症関連間質性肺炎に対して少数の前向き研究があるだけで、CTD-ILD に対して最適な治療法は未だに不明である。タクロリムスはカルシニューリン阻害薬で、選択的に T 細胞の活性化や IL-2 転写を阻害することにより免疫抑制効果が発揮され、また、ステロイドの耐性のメカニズムの一つと報告されている P 糖蛋白の機能を制御する。近年、タクロリムスは膠原線維の合成や、肺や、皮膚の fibroblast における TGF- β_1 受容体の発現を抑制することにより、抗線維化作用を呈する報告もある。これらの事より、タクロリムスは CTD-ILD 患者にとって有望な治療の可能性がある。これまでの少数の後ろ向き研究で、皮膚筋炎関連間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性の報告はあるが、難治例での上乘せ効果の検討であり、タクロリムスの初期治療を検討した報告はない。また、国際的に CTD-ILD の活動性と治療反応性についての consensus criteria の作成が行われており、運動耐容能・呼吸困難や健康関連 QOL などの患者報告アウトカムが、肺機能に加えて重要な指標であると提案されている。今回我々は、CTD-ILD に対してタクロリムスとステロイド併用療法での初期治療における多面的な治療効果と、治療の忍容性を検討した。

【対象及び方法】

患者選択：2012年1月から2015年9月の期間に CTD-ILD に対して初期治療としてステロイド+タクロリムス併用療法で治療した症例を対象とした。急性増悪で治療介入した症例は初期の評価が困難であることから研究対象から除外した。膠原病の診断は、国際的分類基準に準拠し、間質性肺炎の診断は、経験のある肺病理医、肺放射線科医によって行われた。

治療方法：全ての患者は、タクロリムスとステロイドの併用療法を行った。ステロイドはメチルプレドニゾロン 1000mg 3日間投与を2週行ったのちに、10mg の維持量とした。タクロリムスの初期量は1回 0.0375 mg/kg を1日2回ないし、3mg/日の経口投与を行った。血中濃度がトラフ値で 5-10 ng/mL に保つよう、投与量を調整した。治療の効果判定は、治療前、治療1ヶ月、6ヶ月、12ヶ月で行い、それぞれの時点での肺機能 {努力肺活量(FVC)、拡散能(DLco)}、運動耐容能 {6分間歩行距離(6MWD)とその最低 SpO₂(Lowest SpO₂)}、患者報告アウトカム {modified Medical Research Council (MMRC)、The St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)}、四肢筋力 {握力(HF)、大腿四頭筋力(QF)} を測定し評価した。統計は、継時的な反復測定に関して線形混合モデルを用いて評価した。

【結果】

患者背景

対象症例 26 例は治療前に、軽度の拘束性肺障害、拡散能低下を認めていた

(FVC:79.6%, DLco:69.8%)(Table 1) 。間質性肺炎の治療前に 4 症例が膠原病に対して治療がされていた。1 例はプレドニゾロン 5mg/日、1 例はプレドニゾロン 5mg/日+抗リウマチ薬(サラゾスルファピリジン)、2 例は生物学的製剤単剤(トシリズマブ, アバタセプト)。26 例の間質性肺炎の分類は、11 例が UIP pattern で、15 例が non-UIP pattern を呈していた。

治療効果

%FVC、%DLco、6MWD、Lowest SpO₂、MMRC、SGRQ、HR、QF は、治療前と比べいずれの評価ポイントでも有意な改善を認めた (Figure2-3)。治療前と治療後 1 年時点の比較では、臨床的に意義のある改善の頻度として、肺機能 81%(21/26), 6MWD 53%(13/24), MMRC 52%(13/25), SGRQ 72%(18/25)であった (Table 2)。また、UIP pattern の患者においても同様に肺機能 82%(9/11), 6MWD 50%(5/10), MMRC 44%(4/9), SGRQ 60%(6/10) と改善を認めた (Table 2)。筋炎関連 NSIP の患者 1 例のみ、疾患進行にて治療開始 7 ヶ月時点でシクロフォスファミドを追加したが、その他の患者で追加治療は必要がなかった。1 年後のタクロリムスの投与量の中央値は、3mg (IQR 3-3mg)で、トラフ血中濃度中央値は 6.3 ng/ml(IQR 3.9-9.2 ng/mL)であった。

有害事象

今回の併用療法では、死亡及び生命に関わる重篤な有害事象を認めなかった。5 例 (19%)で血清クレアチニンのベースラインから 30%の増加を認めた (Table 3)。1 例において重症の筋痙攣にてタクロリムスの中止を必要とした。

【考察】

本研究は CTD-ILD に対して、タクロリムスとプレドニゾロンの併用療法の効果と忍容性を評価した。その結果治療開始 1 年で肺機能だけでなく運動耐容能、患者報告アウトカムの改善を認め、また、生命に関わる重篤な合併症は 1 例も認めなかった。この併用療法は、臨床的忍容性があり、かつ、多面的に症状改善効果を示す治療法であると考えられた。

著明な改善を認めた理由として、タクロリムスの薬理効果が挙げられる。これまでにシクロスポリンとステロイドの併用療法が CTD-ILD で良好な反応を呈した報告がある。タクロリムスとシクロスポリンは類似の薬理作用と考えられているが、*in vitro* では T 細胞の活動と分化に関してタクロリムスは 100 倍以上の効果があると報告されている。また、IPF やブレオマイシン誘発肺線維症で FK506-binding protein 10 (FKBP10)が増加することや、FKBP10 の低下が膠原線維の分泌を有意に抑制するとの報告があり、それらの点よりタクロリムスは抗線維化作用を示す可能性がある。タクロリムスの効果以外に、今回改善を呈した理由としては、初期の 2 回のパルス療法の併用が病状の早期改善に寄与した可能性や、これまでの前向き試験の患者背景と比べて肺機能が保たれており、早期の介入が良好な反応につながった可能性が考えられる。

以前の IPF の研究においてステロイド、免疫抑制剤併用療法が死亡、入院、急性増悪のリスクを増加させた報告があるが、今回の検討では、UIP pattern を示す CTD-ILD

症例でもむしろ多面的に改善を認めた。UIP pattern を示す患者において有意な治療効果を呈した理由は、IPF と比べて病理学的に炎症細胞浸潤の程度が多いことや fibroblastic foci が少ないことに起因する可能性が考えられた。

今回の検討では有害事象の一つであるステロイド myopathy を認めなかった。間質性肺炎においてステロイド使用群において有意に筋力低下を認めた報告があるが、本検討では握力、大腿四頭筋の筋力改善を認めた。維持治療期間でのステロイド使用が少量であったことが筋力低下の減少に寄与した可能性や、関節痛や筋炎などの膠原病症状の改善が寄与した可能性が考えられる。その他の有害事象の多くは、軽度から中等度のもので対処可能であった。血清クレアチニン上昇は 5 例(19%)で認め、これらは以前の検討と同等であり、また腎障害で中止に至った症例はなかった。96%の症例は 1 年間の治療継続が可能であった。

【結語】

CTD-ILD に対してのメチルプレドニゾン大量療法後の少量プレドニゾンとタクロリムスの維持療法による初期治療は、臨床的忍容性があり、多面的な治療効果を示していた。今後の CTD-ILD の治療の選択肢になり得る可能性が示された。