

結 果

9 症例中、術後 1 ヶ月以内に急性増悪を起こしたのは、2 例のみで、いずれも術後第 6 病日に発生した。

(1) 術前評価 (患者背景, Table 4)

年齢, 性別, 喫煙歴, 血清 CRP, LDH, SP-D, SP-A, 総蛋白, 総コレステロールには増悪例と非増悪例で差が認められなかった。末梢血白血球数は、増悪 2 例で 10100, 9700/ μ l と有意に高値を示した。血清 KL-6 は、増悪 2 例で 1030, 1134U/ml と統計学的有意差は認められないものの、高い傾向が認められた。

(2) 術前評価 (術前動脈血液ガス分析・肺機能, Table 5)

増悪 2 例では、動脈血酸素分圧 (PaO₂) 61.7, 40.1torr, 肺活量 (VC) 1.60, 1.22 l, 肺活量/予測肺活量 (%VC) 43.2, 47.5%, 1秒量/予測1秒量 (%FEV_{1.0}) 39.5, 44.1% と非増悪例に比べ有意に低値を示した。

(3) 術中術後管理 (Table 6)

手術時間, 麻酔時間, 麻酔の種類, 出血量, 輸液バランス, 最大気道内圧, 片肺換気時間には、増悪例, 非増悪例で差が認められなかった。増悪した 2 例では、術中の 100%酸素使用時間が 165, 123 分と、非増悪例に比べて統計学的有意差はないものの長い傾向が認められた。また、術後胸腔ドレナージを要した期間は増悪した 2 例で 6 日間, 28 日間と非増悪例の平均 3.4 日間に比べ有意に長期間を要していた。

(4) 病理所見 (Table 7)

病理所見はいずれも UIP であり, Mallory body の数には差が認められなかったが, fibroblastic foci の平均個数は増悪した 2 症例で, 5.5, 4.2/cm² と多い傾向が見られた。また, リンパ球, 好中球の浸潤も強い傾向が認められた。

Table 4 Clinical characteristics of cases

	Acute exacerbation cases		Non-exacerbation cases (n=7)
	Case 1	Case 2	Mean values (ranges)
Age (yrs)	49	64	60.1 (47-70)
Sex	male	male	M/F: 6/1
Brinkman index	800	190	1,035 (0-1,880)
WBC (/ μ l)	10,100	9,700	7,243 (5,800-9,000)*
CRP (mg/dl)	0.8	0.4	0.9 (0.1-3.1)
LDH (IU/l)	483	559	432 (324-670)
KL-6 (U/ml)	1,030	1,134	685 (435-1,210)
SP-D (ng/ml)	271	320	246 (77-574)
SP-A (ng/ml)	62.4	60.5	93.3 (43.6-214.0)
TP (mg/dl)	8.0	6.0	7.3 (6.5-7.8)
TC (mg/dl)	168	238	217 (190-275)

* = p < 0.05 (Mann-Whitney's U test)

WBC = white blood cell count, CRP = C-reactive protein, LDH = lactate dehydrogenase, SP = surfactant protein, TP = total protein, TC = total cholesterol

Table 5 Arterial blood gas analysis and pulmonary function before operation

	Acute exacerbation cases		Non-exacerbation cases (n=7)
	Case 1	Case 2	Mean values (ranges)
PaO ₂ (torr)	61.7	40.1	82.1 (67.4-100.0)*
PaCO ₂ (torr)	44.5	44.9	42.2 (35.9-50.4)
AaDO ₂ (torr)	32.7	35.8	16.7 (0-43.1)
VC (l)	1.60	1.22	2.78 (1.65-4.76)*
%VC (%)	43.2	47.5	86.8 (59.2-141.7)*
FEV ₁ (l)	1.46	0.98	2.24 (1.32-3.02)
%FEV ₁ (%)	39.5	44.1	88.1 (45.4-118.9)*
FEV ₁ /FVC (%)	94.5	92.5	87.2 (70.4-98.9)
RV/TLC (%)	ND	40.4	37.5 (26.4-65.6)

* = p < 0.05 (Mann-Whitney's U test)

Table 6 Anesthetic and surgical management

	acute exacerbation cases		non exacerbation cases (n=7)
	case 1	case 2	mean values (ranges)
operation time (min.)	145	110	113.4 (45 - 185)
anesthetic time (min.)	230	220	219.7 (145 - 275)
anesthetic type	GOS	GOS + Epi	GO+Epi:1, GOI+Epi:1,
blood loss (ml)	0	0	21.4 (0-100)
total balance (ml/kg/hr)	2.72	4.25	4.84 (2.84 - 8.26)
FiO ₂ = 1.0	165	123	104.1 (0 - 175)
max. airway pressure (cmH ₂ O)	24	25	22.4 (17 - 30)
one lung ventilation time (min.)	95	40	103.6 (40 - 140)
duration of chest drainage (days)	6	28	3.4 (1-8)*

* = p < 0.05 (Mann-Whitney's U test)

Table 7 Pathological findings

	acute exacerbation cases		non exacerbation cases (n=7)
	case 1	case 2	mean values (ranges)
Mallory body (/ all fields)	0	2	0.28 (0 - 1)
Fibroblastic foci (/cm ²)	5.5	4.2	2.07 (0.41 - 5.50)
lymphocyte infiltration	++	+	-/+; 4, +; 2, ++: 1
neutrophil infiltration	++	+	-: 3, -/+; 4

* = p < 0.05 (Mann-Whitney's U test)

grade of cellular infiltration: - = no, -/+ = slightly, + = mild, ++ = moderate

考察・結論

今回の二つのレトロスペクティブ研究を通して、術後急性増悪をおこす症例の危険因子が推測できた。すなわち (1) 病理組織学的に豊富な早期線維化巣の出現が術後急性増悪の危険因子になる可能性、(2) 末梢血白血球数、血清 KL-6 が高い症例すなわち疾患活動性が疑われる症例、動脈血酸素分圧、肺活量、1 秒量が低い症例が危険因子となる可能性である。

IPF 患者に高頻度に合併する肺癌の治療として手術は余儀なくされる。しかし、わが国の IPF 急性増悪に対する認識が諸外国に比べ強いことを考えあわせると、今回の検討は、IPF 症例の外科手術は、これまで認識されてきた以上に危険度の高いものと考えざるを得ない。

これまで、IPF 症例の外科手術の危険度を評価す

る大規模な prospective study はないため、特別な忠告を成文化することは難しい。今後、IPF 症例の外科手術の適応基準ないし除外基準の作成が期待される。

参考文献

- (1) 岡田大輔, 逸見しのぶ, 川本雅司, 福田悠, 小泉潔, 田中茂夫, 吾妻安良太, 吉村明修, 弦間昭彦, 工藤翔二: 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組織学的検討. 肺癌 2002;42:
- (2) 榎本達治, 川本雅司, 功刀しのぶ, 平松久弥子, 榊原桂太郎, 白杵二郎, 吾妻安良太, 平井恭二, 小泉潔, 福田悠, 工藤翔二: 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討. 日呼吸会誌 2002; 40: 806-811

慢性過敏性肺炎の急性増悪についての臨床的検討

稲瀬 直彦 大谷 義夫 近藤 恭子 角 勇樹
海野 剛 白井 裕 三宅 修司 吉澤 靖之*

急性増悪をきたした慢性過敏性肺炎の臨床像について検討した。対象は1999年から2002年までの4年間に急性増悪のため入院となった慢性過敏性肺炎患者6例（慢性鳥飼病が5例、慢性夏型過敏性肺炎が1例）であり、病型は鳥飼病5例が潜在性発症型、夏型1例が再燃症状軽減型であった。急性増悪は慢性過敏性肺炎の症状発現後5年から12年（平均8年2ヶ月）に発症しており、急性増悪の契機は鳥接触の再開が1例、羽毛ふとん使用が1例、肺血栓塞栓症が1例、発症時住宅への転居1例であり他は不明であった。急性増悪後は全例においてパルス療法を含むステロイドの投与がなされたが5例が死亡した。剖検肺が検討できた2例においてはいずれもびまん性肺胞障害（DAD）を認め、1例は特発性肺線維症（IPF）と鑑別が困難であった。

Clinical features of acute exacerbation in chronic hypersensitivity pneumonitis

Naohiko Inase, Yoshio Ohtani, Kyoko Kondoh, Yuki Sumi,
Takeshi Umino, Yutaka Usui, Shuji Miyake, and Yasuyuki Yoshizawa

The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and University

We described the clinical features of acute exacerbation in chronic hypersensitivity pneumonitis (HP). Six patients with chronic HP including chronic bird fancier's lung and chronic summer-type HP were reviewed. In a clinical classification of chronic HP, five patients with chronic bird fancier's lung were categorized as an insidious onset type and one patient with chronic summer-type HP (SHP) as a recurrent fluctuating type. Acute exacerbation developed 5 to 12 years (mean; 8 years and 2 months) after the onset of chronic HP. The causative episodes of acute exacerbation included unrecognized re-exposure to a bird, the use of feather duvet, pulmonary thromboembolism, and moving to the house when SHP developed. In two cases the trigger of acute exacerbation could not be determined. Though steroid administration including pulse-therapy was performed in six patients, five patients died due to respiratory failure. Pathological findings at autopsy in two patients were diffuse alveolar damage (DAD). There was one case whose clinico-pathological findings were identical to those in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

はじめに

慢性過敏性肺炎では抗原回避後も病変が進行することがあり、特発性肺線維症 (IPF) と共通の線維化プロセスを有することが想定されている。また慢性過敏性肺炎の進展例においては、IPF と類似した臨床病理像をとる症例が存在することが知られている¹⁾。さらに慢性過敏性肺炎の経過においては、IPF と同様に急性増悪をきたすことが報告されている²⁾。急性増悪をきたした慢性過敏性肺炎の臨床像を明らかにし、IPF の急性増悪の病態解明の一助とすることを目的とした。

対象と方法

対象は1999年から2002年までの4年間に急性増悪のため入院となった慢性過敏性肺炎患者6例(男性5例, 女性1例; 年齢55-78歳)であり, 急性増悪の診断は厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班による特発性関質性肺炎の急性増悪の定義に準じた。すなわち1ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強, 胸部単純X線に両側性スリガラス影・浸潤影の出現や増加および動脈血酸素分圧の有意な低下のすべてが見られる場合を急性増悪とし, 明らかな肺感染症や心不全を除外した。

結 果

急性増悪をきたした慢性過敏性肺炎の原疾患は慢性鳥飼病が5例, 慢性夏型過敏性肺炎が1例であった。また慢性過敏性肺炎の病型は慢性鳥飼病5例が潜在性発症型であり, 慢性夏型過敏性肺炎1例が再燃症状軽減型であった。急性増悪は慢性過敏性肺炎の症状発現後5年から12年(平均8年2ヶ月)に発症しており, 急性増悪の発症契機は鳥接触の再開が1例, 羽毛ふとん使用が1例, 肺血栓塞栓症が1例, 発症時住宅への転居が1例であり他は不明であった(表1)。急性増悪時のKL-6とSP-Dは測定された5例においていずれも高値をとっており, 安静時との比較ではKL-6は全例で上昇し

表1 急性増悪のため入院となった慢性過敏性肺炎患者

症例	年/性	診断	病型	発症から急性増悪まで	発症契機	予後
1	55 男	鳥飼病	潜在性発症型	8年	鳥接触の再開	死亡
2	67 男	鳥飼病	潜在性発症型	12年	羽毛ふとん使用	生存
3	67 男	鳥飼病	潜在性発症型	6年	?	死亡
4	69 女	鳥飼病	潜在性発症型	5年	肺血栓塞栓症	死亡
5	72 男	鳥飼病	潜在性発症型	8年	?	死亡
6	78 男	夏型	再燃症状軽減型	10年	発症時住宅へ転居	死亡

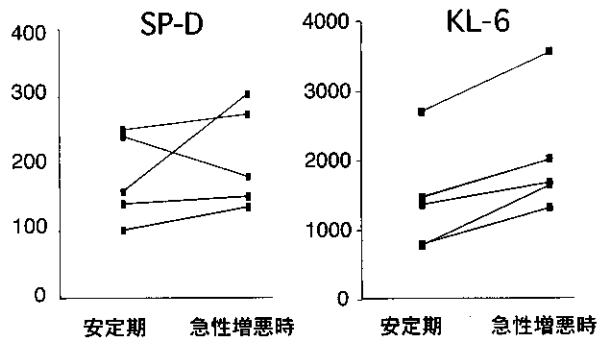


図1 急性増悪時の血清マーカーの変動 (n=5)

SP-D は5例中4例において上昇を認めた(図1)。

急性増悪後は全例においてパルス療法を含むステロイドの投与がなされたが5例が死亡した。剖検肺が検討できた2例においてはいずれもびまん性肺胞障害 (DAD) を認め, 1例は特発性肺線維症 (IPF) と鑑別が困難であった。

考 察

IPFにおける急性増悪は本邦において広く認識されている病態であり³⁾, 治療抵抗性で予後が極めて不良と報告されている⁴⁾。欧米では一般にIPFの急性増悪という概念に乏しく長い間IPFの臨床経過 (natural course) の一部としてとらえられてきたが, 近年急性増悪の病態が欧米においても認められつつある⁵⁾。慢性過敏性肺炎は進展期においてはIPFと類似の臨床像をとりうること, およびIPFと同様の急性増悪をきたすことを報告した。急性増悪の契機は不明な場合もあるが, 慢性過敏性肺炎においては抗原への再曝露が重要と考えられた。治療抵抗性で予後が不良である点もIPFの急性増悪と同様であった。

今後これらの症例の剖検肺を含めた臨床検体を用いて発症の契機としてウイルスや真菌などの感染と感染以外の因子についての分析し, 背景の肺

病変について元素分析やウイルス感染の関与を評価し、さらに急性増悪時の各種サイトカインやケモカインおよび接着分子の発現について検討を進める予定である。

結 論

慢性過敏性肺炎において急性増悪の病態が存在し、多くが致死的な経過をとることが示された。

参考文献

- 1) Ohtani Y, Inase N, Miyake S, Yoshizawa Y, Saiki S. Fatal outcome in chronic bird fancier's lung. *Am J Med* 112: 588-590, 2000.
- 2) Tasaka S, Kanazawa M, Kawai C, Soejima K, Yamaguchi K, Takata A, Torikata C, Hata J. Fatal diffuse alveolar damage from bird fanciers' lung. *Respiration* 64: 307-309, 1997.
- 3) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 103: 1808-1812, 1993.
- 4) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角勇樹, 海野剛, 澤田めぐみ, 三宅修司, 吉澤靖之. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査. 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業) 特発性間質性肺炎の細胞分子病態に基づく疾病の病態に応じた治療法の開発研究 平成 12 年度総括・分担研究報告書: 12-14, 2001.
- 5) Harris NL, McNeely WF, Shepard JO, Ebeling SH, Ellender SM, Peters CC. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 40-2002). *New Engl J Med* 347: 2149-2157, 2002.

IPF 治療効果判定のためのツールとしての呼気凝縮液中 マーカー測定の意義の検討

石井 芳樹* 朝倉 琢磨 知花 和行 岡崎 和美
福田 健

特発性肺線維症 (IPF) の病勢および治療効果を反映するマーカーを見出し、測定法を確立する目的で、IPF 症例および対照健常者より呼気凝縮液 Exhaled Breath Condensate (EBC) を採取し、NO 代謝産物 (nitrate + nitrite) の測定を行った。IPF では、EBC 中 NO 代謝産物は健常者と比較し有意に上昇しており、一部の症例では N-acetylcystein (NAC) 吸入後低下した。EBC により IPF の病勢や活動度、また各種治療薬により変化しうるマーカーを確立できれば各種治療薬臨床治験時の効果判定の一助として有用であると考えられる。

Measurement of NO metabolites in exhaled breath condensate from patients with IPF

Yoshiki Ishii, Takuma Asakura, Kazuyuki Chibana, Kazumi Okazaki
Takeshi Fukuda

Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine

In order to establish a marker reflecting clinical condition and therapeutical effect of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), we measured NO metabolites (nitrate + nitrite) in exhaled breath condensate (EBC).

NO metabolites in EBC obtained from patients with IPF were significantly higher than those from healthy control. In some cases, NO metabolites decreased in EBC after N-acetylcystein (NAC) inhalation.

These findings suggest that NO metabolites in EBC are useful markers to monitor the disease activity and evaluate therapeutical effect.

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) のような慢性進行性疾患に対する治療薬の開発において薬剤の効果判定には長期の観察期間が必要である。肺機能の改善や悪化速度の減少、画像所見の改善など変化に先立って比較的短期間で、病態を反映して変化が確認しうる surrogate marker があれば効果判定の補助として役立つ可能性がある。Bronchoalveolar lavage (BAL) は局所マーカーとして有用であるが、しばしば急性増悪を来すなど侵襲性が高く、繰り返しの施行は困難である。最近、非侵襲的に採取でき肺胞気道系の病態を反映する情報を容易に得られる手段として呼気凝縮液 (Exhaled breath condensate; EBC) が注目されている¹⁾。EBC 中マーカー測定が IPF 症例の病態や治療効果を反映するか否か、またその測定が治療薬の効果判定の一助になりうるか否か検討した。今回、EBC 中の NO 代謝産物である nitrate と nitrite 濃度を測定した。また、IPF 治療法の一つとして NAC (N-Acetylcysteine) 吸入^{2,3)}を行い、吸入前後で EBC 中の nitrite+nitrate が変化するか否か検討した。

対象と方法

慢性安定期の IPF13 例および対象として健常人 11 例より EBC を JAEGER 社 (Wurzburg, Germany) の EcoScreen を用いて採取した。この装置では、一方向弁を使用し、吸気と呼気を分離し、呼気を -20℃ にしたコンデンサーの中を通過させ、EBC を collection vessel に集めた (Fig. 1)。10 ~ 15 分で 1

Fig.1 Sampling of exhaled breath condensate.

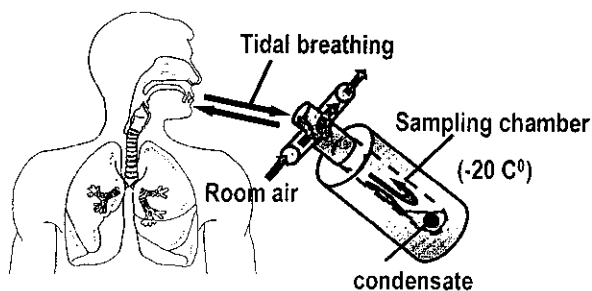


Fig.2 NO metabolites (NO₂+NO₃⁻) in EBC.

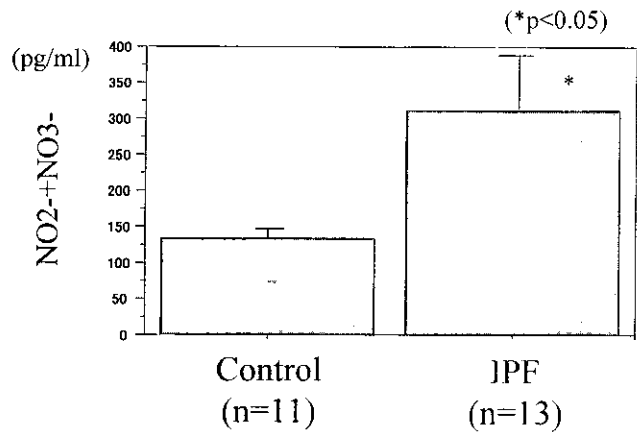
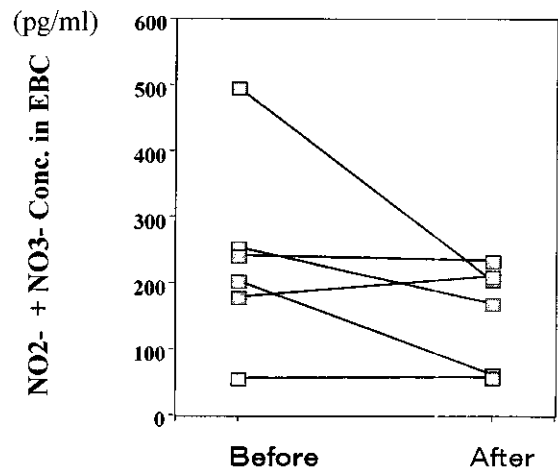


Fig.3 Effect of NAC inhalation for 2 weeks on NO metabolites in EBC.



~ 3ml の EBC が回収可能であった。また、IPF6 症例については NAC 吸入 2 週間前後で EBC を採取して比較した。NO の代謝産物 (NO₂- +NO₃⁻) は、NO、ANALYZER ENO-20 (EiCOM, Kyoto, Japan) を用いて行った。

結 果

EBC 中の NO 代謝産物は健常人と比較し IPF 症例で有意に高値を示した (Fig. 2)。

6 例中 3 例で NAC 吸入後に、EBC 中 NO 代謝産物濃度が低下した (Fig. 3)。

考 察

EBC中のNO代謝産物は健常人と比較しIPF症例で有意に高値を示したことよりEBC中NO代謝産物の測定はIPFの病態を反映するマーカーである可能性が示唆された。呼気ガス中のNO濃度の増加は気管支喘息やCOPDなどの慢性気道炎症性疾患において認められるが、これらの疾患では、同様にEBC中でもNO代謝産物が増加していることが報告されている⁴⁾。NOの産生増加は、気道炎症に伴うマクロファージや気道上皮細胞におけるiNOSの発現の増加によるものと考えられている。

EBC (exhaled breath condensate) は、1980年頃より報告がある検査で、BALF、誘発喀痰などに比べ、短期間に繰り返し行えるうえ、小児や人工呼吸器管理下などでも可能であり、呼出した呼気を収集するだけであるため気道環境に全く変化をあたえず非侵襲的に検体を採取できる利点がある。これまでの報告でH₂O₂、eicosanoids、prostanoids、leukotrienes、isoprostanes、NO関連物質、s-nitrosothiols、nitrotyrosine、nitrite、nitrate、pH、cytokines、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 、adenosineなどが測定されているが、喘息やCOPDが研究の中心であり、IPFについてはほとんど報告が無い。

N-acetylcystein (NAC) は、antioxidantとして作用するほか細胞内に取り込まれグルタチオンとなり、抗酸化作用を発揮する薬剤で、IPFの治療薬として臨床検討が行われている⁵⁾。しかし、慢性進行性疾患であるIPFに対するこのような薬剤の効果を短期間で判定することは困難であり、何らかのsarogate markerが必要とされる。今回、NACの吸入前後でEBC中のNO代謝産物を測定したところ、6例中3例でNO代謝産物の減少が認められた。これは、NAC吸入による気道炎症の改善を介してEBC中NO代謝産物の減少に働いた可能性も考えられ、今後さらに症例を増やして検討するとともに、病態をより正確に反映するマーカーを見出し、治療効果判定の一助として確立していきたい。

参考文献

- 1) Kharitonov SA, Barnes PJ. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7: 1-32.
- 2) Hagiwara S, Ishii Y, Kitamura S: Aerolized administration of N-acetylcysteine attenuates the lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 225-231.
- 3) 石井芳樹, 他: 特発性間質性肺炎 (IIP) に対するN-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法の試み. 平成7年度びまん性肺疾患調査研究報告書. pp121-123, 1996.
- 4) Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Mar; 163: 854-8.
- 5) Berh J, *et al.*: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-1901.

間質性肺炎におけるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤 (ネオーラル)の血中濃度モニタリングに関する検討

井上 哲郎 田中 栄作 加藤 晃史 櫻本 稔
水口 正義 前田 勇司 馬庭 厚 寺田 邦彦
後藤 俊介 田口 善夫*

シクロスポリン (CyA) 治療においては従来、服用前血中濃度 (トラフ値 = C_0) がモニタリングとして用いられてきた。一方、シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤 (ネオーラル) の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は臨床効果、安全性とよく相関し至適投与量のもっともよい指標とされている。現在、移植や皮膚科領域では、トラフ値よりも服用 2 時間後の血中濃度 (C_2) のほうが AUC との相関性が高く、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) の指標として有用であると報告されている。今回われわれは、間質性肺炎 (IP) 症例計 7 例においてネオーラル服用後 4 時間の AUC (AUC_{0-4}) を測定し、至適モニタリングのための採血時間との相関性について検討した。その結果、 AUC_{0-4} と各採血時間における血中濃度との相関は、 C_2 が $r^2=0.71$ ともっとも高く、トラフ値では $r^2=0.33$ にとどまった。IP 症例においても同様に、トラフ値よりも C_2 モニタリングのほうが有用である可能性が示唆された。

Therapeutic drug monitoring of cyclosporine MEPC (Neoral) therapy for interstitial pneumonia

Tetsuro Inoue, Eisaku Tanaka, Teruhumi Kato, Minoru Sakuramoto
Masayoshi Minakuchi, Yuji Maeda, Ko Maniwa, Kunihiko Terada
Shunsuke Goto, Yoshio Taguchi

Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

It is widely recognized that area under the concentration-time curve (AUC) correlates with clinical effect and adverse reaction of cyclosporine MEPC (Neoral) therapy. In this study, we investigated which single blood-level measurement had correlated best with AUC in interstitial pneumonia therapy. Neoral was prescribed in seven cases with interstitial pneumonia. We measured concentration during the 4 hours following administration of Neoral and calculated AUC_{0-4} ($AUC_{0-4\text{ hr}}$). The concentration after 2 hours of administration (C_2) correlated best with AUC ($r^2=0.71$). The result suggests that C_2 monitoring would be a better predictor for AUC than C_0 (trough level) monitoring in interstitial pneumonia therapy.

はじめに

ネオーラルはシクロスポリン (CyA) のマイクロエマルジョン製剤であり、食事や胆汁酸の影響をほとんど受けないことから消化管での吸収が安定し、従来の CyA (サンディミュン) に比べ個体内、個体間の変動が縮小した^{1,2)}。そのため血中動態の再現性が確認され、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) に基づく治療法の確立の可能性が示唆されている。今回われわれは、間質性肺炎 (IP) 症例においてネオーラルの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を測定し、至適モニタリングについて検討した。

対象と方法

対象：当科に入院または通院中の、腎機能障害のない IP 症例計 7 例で、本検討の意義、方法などを説明し、同意が得られた症例において検討を行った。症例の一覧を表 1 に示した。症例 1, 2 は安定期の臨床診断 IIPs に対して CyA 単独で用いた。症例 3, 4 は急性増悪期の臨床診断 IIPs に対してステロイドパルス療法ののちにプレドニゾロン内服に CyA を併用した。症例 5, 6, 7 は膠原病肺で、症例 5 はステロイドパルス療法後に、症例 6 は前治療なしで、症例 7 はステロイドおよびシクロフォスファミドパルス療法後に、ステロイドと CyA を併用した。

内服方法：ネオーラル 3.0 mg/kg/day を朝、夕 2 回に分けて経口投与した。投与後、トラフ値 100 ~ 150ng/ml を目標に投与量を調節した。その結果、

症例 3 は途中で減量 (1, 2 週後 200mg/日, 4 週後 150mg/日), 症例 4 は途中で増量 (1, 2 週後 125mg/日, 4 週後 150mg/日), 症例 6 は途中で増量 (1 週後 100mg/日, 2 週後以降 200mg/日) を要したが、症例 1, 2, 5, 7 においては同じ投与量を継続した。

血中濃度測定：投与開始 1, 2, 4 週間後に、服用前、服用後 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 時間の各 7 ポイントで、全血各 2ml を EDTA 加採血管に採血し血中濃度を測定した。血中濃度の測定には、蛍光偏光免疫測定法 (FPIA) による血中シクロスポリン測定用キット (ダイナボット社) を用いた。各採血点の血中濃度を用いて、ネオーラル服用後 4 時間の AUC (AUC₀₋₄) を台形近似法で算出した。

用語の説明を図 1 に示した。AUC (area under the concentration-time curve) は血中濃度-時間曲線下面積を示し、今回測定した 4 時間の AUC を AUC₀₋₄、服用前血中濃度 (トラフ値) を C₀、服用後 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 時間後の血中濃度をそれぞれ C_{0.5}, C₁, C₂, C₃, C₄, C₈ とした。

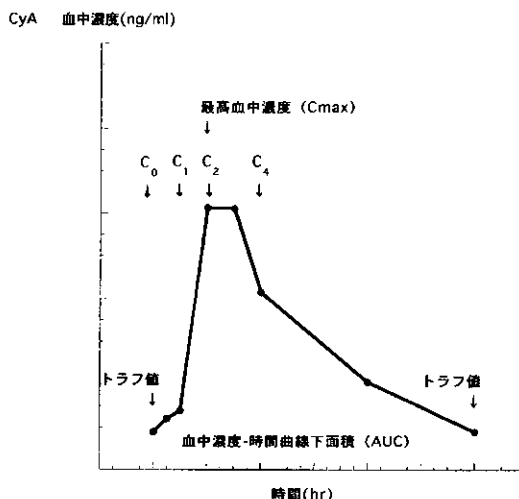


図 1 用語の説明

検討項目：7 症例、各 3 回の血中濃度を対象に、合計 21 回の AUC₀₋₄ を算出し、C₀, C_{0.5}, C₁, C₂, C₃, C₄, C₈ と AUC₀₋₄ の相関性について検討した。なお、相関性の統計には Person の相関係数を用いた。

結 果

各症例の CyA 血中濃度を図 2 に、平均と標準偏差を図 3 に示した。7 症例、21 回の C_{max} (最高血中濃度) に達する時間 (T_{max} = 最高血中濃度到達時

表 1 症例の一覧

症例	年齢性別	疾患名	治療
1	63F	IIPs	CyA 単独
2	63M	IIPs	CyA 単独
3	59M	IIPs	mPSL pulse → PSL+CyA
4	75F	IIPs	mPSL pulse → PSL+CyA
5	59M	膠原病肺	mPSL pulse → PSL+CyA
6	53F	膠原病肺	PSL+CyA
7	76M	膠原病肺	mPSL+EDXpulse → PSL+CyA

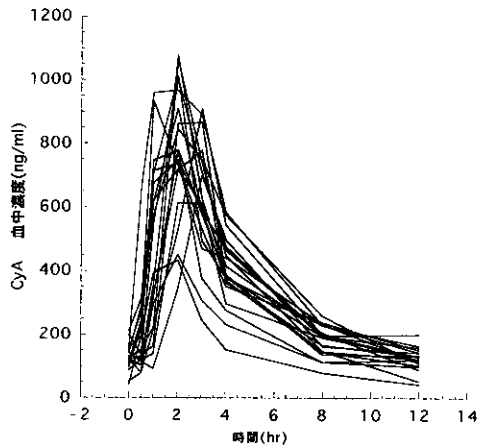


図2 ネオーラル内服後のCyA血中濃度（各症例）

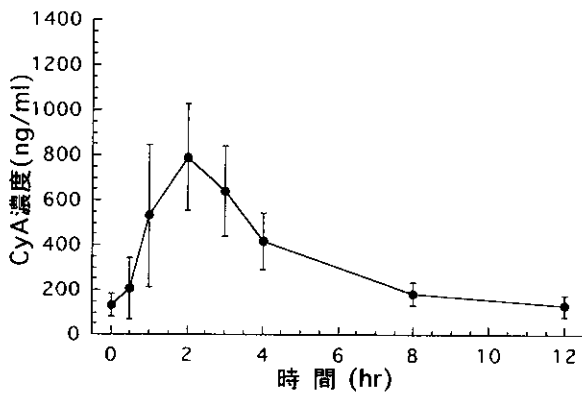


図3 ネオーラル内服後のCyA血中濃度（平均と標準偏差）

間）は内服1, 2, 3時間後のいずれか（平均 2.19 ± 0.60 時間後）であった。また、投与量を変更しなかった症例においては、内服1, 2, 4週間後の血中濃度に差は認めず、再現性が確認された。

全測定値での AUC_{0-4} は 2180.7 ± 634.9 ng · hr/ml であった。また C_0 は 134.2 ± 52.2 ng/ml, $C_{0.5}$ は 276.6 ± 139.9 ng/ml, C_1 は 530.2 ± 318.4 ng/ml, C_2 は 795.4 ± 243.5 ng/ml, C_3 は 641.2 ± 206.8 ng/ml, C_4 は 412.9 ± 120.6 ng/ml, C_8 は 184.2 ± 53.5 ng/ml であった。

各血中濃度と AUC_{0-4} の相関性は C_0 : $r^2=0.33$, $C_{0.5}$: $r^2=0.44$, C_1 : $r^2=0.55$, C_2 : $r^2=0.71$, C_3 : $r^2=0.44$, C_4 : $r^2=0.59$, C_8 : $r^2=0.51$ であり、 C_2 と AUC_{0-4} の間に最も高い相関性を認めた（図4-a, b, c, d）。

考案・結論

膠原病肺や、ステロイド抵抗性ないし急性増悪を呈するIP症例に対するCyA治療の有用性が報告されている³⁻⁷⁾。間質性肺炎におけるCyA使用例は当院でも増加傾向にあるが、その腎毒性や高額な薬剤費からもTDMに基づいた治療法の確立が必

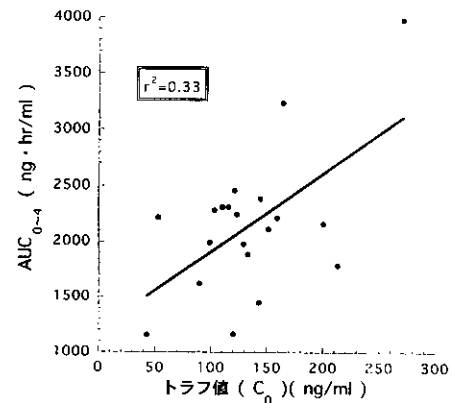


図4-a 血中濃度 (C_0) と AUC_{0-4} の相関性

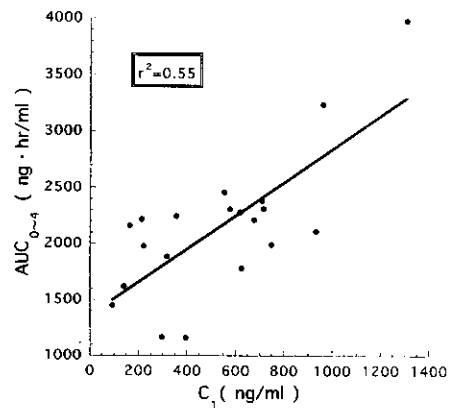


図4-b 血中濃度 (C_1) と AUC_{0-4} の相関性

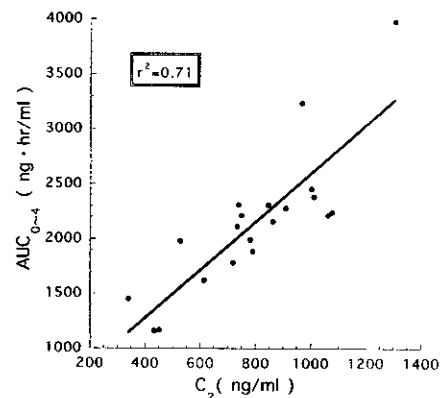


図4-c 血中濃度 (C_2) と AUC_{0-4} の相関性

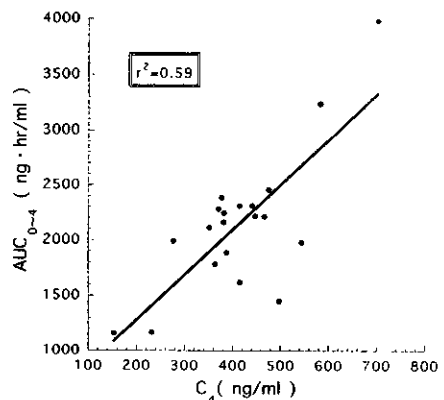


図4-d 血中濃度 (C_4) と AUC_{0-4} の相関性

要である。

CyA 治療においては服用後 12 時間の AUC (AUC_{0-12}) が、臨床効果、安全性の指標としてもっとも信頼性が高いとされてきた⁸⁾。ところが AUC_{0-12} の算出のためには、服用後 12 時間の血中濃度の測定、すなわち 8 回以上の採血が必要であり、コストや患者への侵襲の高さからも日常診療の中で行うことは困難であった。

近年登場したネオーラルは服用後早期に安定した吸収が可能となった^{1,2)}。そのため内服から 4 時間以内に C_{max} (最高血中濃度) が発現するため、 AUC_{0-4} が AUC_{0-12} とほぼ同じ信頼性が得られると報告されている⁹⁾。しかし、 AUC_{0-4} の算出にも 5 回以上の採血が必要となる。

日常診療においては、簡便さ、コスト、侵襲の点から、1 回の採血でのモニタリングがのぞましい。従来の CyA (サンディミュン) は吸収が安定せず、 C_{max} (最高血中濃度) の発現にばらつきがあるため、1 回の採血でのモニタリングにはトラフ値 (C_0) が用いられてきた¹⁰⁾。トラフ値のモニタリングは、簡便さ、コスト、侵襲の点では優れた方法である。ところが、移植^{11,12)} や皮膚科領域¹³⁾ では、トラフ値と AUC_{0-4} との相関性は低く、服用 2 時間後の血中濃度 (C_2) が AUC_{0-4} ともっとも相関性が高いことがあいついで報告されている。すなわち、1 回の採血でのモニタリングにはトラフ値よりも C_2 のほうが採用される方向にある。

IP 症例を対象とした本検討においても、移植や皮膚科領域での報告と同様に、トラフ値よりも C_2 の方が AUC_{0-4} と相関性が高い結果が得られた。 C_2 モニタリングは簡便さの点でトラフ値にやや劣るが、IP 症例においても TDM の指標として有用であると考えられる。

IP に対する CyA の用量については、推奨される投与量は明らかではなく、今回は乾癬やステロイド抵抗性ネフローゼに準じて 3.0 mg/kg/day を初期量として用いた。従来モニタリングとして多用されてきた、トラフ値 100 ~ 150 ng/ml を目標に投与量を調節したが、今後可能な症例においては、 C_2 モニタリングを用いて投与量の調節を行っていきたいと考えている。IP における CyA 療法において、もっとも有効で安全性の高い用量をどのように設定すべきかは今後の課題と考えられるが、乾癬や

ステロイド抵抗性ネフローゼに準じた 3.0 mg/kg/day を初期量として用いるならば、移植の際の AUC_{0-4} と C_2 モニタリングの相関性¹⁴⁾ から推測すると、 AUC_{0-4} は 2000 ng·hr/ml 前後、 C_2 は 800 ng/ml 前後を目標とするのが一つの目安と考えられる。

謝辞

CyA の血中濃度の測定および本検討にご助言をいただきました、天理よろづ相談所病院薬剤部の梶田貴司先生に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Shah MB, Martin JE, Schroeder TJ, *et al.* The evaluation of the safety and tolerability of two formulations of cyclosporine: Neoral and Sandimmune. *Transplantation* 1999; 67: 1411-1417
- 2) 高原史郎, 太田和夫, 大橋靖雄, 他. 腎移植患者におけるシクロスポリン MEPC の薬物動態試験. *今日の移植* 1999; 12: suppl 5-24
- 3) 大谷義夫, 澤田めぐみ, 海野 剛, 他. 間質性肺炎における CyclosporinA の治療効果の検討. 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, 1999 年度研究報告書 2000: p100-103
- 4) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野 剛, 他. 特発性間質性肺炎急性増悪に対する Cyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 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, 1999 年度研究報告書 2000: p104-107
- 5) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角 勇樹, 他. 特発性間質性肺炎急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査. 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, 2000 年度研究報告書 2001: p230-232
- 6) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 他. 間質性肺炎におけるシクロスポリン A の有効性. 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, 2001 年度研究報告書 2002: p238-242
- 7) 田口善夫, 井上哲郎, 種田和清, 他. 間質性肺炎に対するシクロスポリンの使用経験. 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, 1994 年度研究報告書 1995: p87-90
- 8) Schroeder TJ, Hariharan S, First MR.

- Relationship between cyclosporine bioavailability and clinical outcome in renal transplant recipients. *Transplant Proceedings* 1994; 26: 2787-2790
- 9) Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, *et al.* Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation* 1999; 68: 55-62
- 10) 木全 司, 幅 俊人, 富永芳博, 他. トラフモニタリングから absorption profile モニタリングへ. *今日の移植* 2001; 14: 795-797
- 11) Levy GA. Optimizing the use of Neoral in liver and kidney transplantation by C_2 monitoring. *Keio Univ Symp Life Sci Med* 2002; 9: 149-163
- 12) Barama A, Perner F, Beauregard ZL, *et al.* Absorption profiling of cyclosporine therapy for de novo kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69: S162-163
- 13) 梅澤慶紀, 金野美果, 馬淵智生, 他. 乾癬のシクロスポリン療法における TDM (therapeutic drug monitoring) に基づく治療方法の検討. *日皮会誌* 2002; 112: 1367-1370 379-385
- 14) 打田和治, 富永芳博, 幅 俊人, 他. 新規腎移植患者におけるネオーラルの AUC_{0-4} モニタリングの実際. *今日の移植* 2000; 13: 513-521

健康関連 QOL からみた特発性間質性肺炎の重症度分類 —旧重症度分類の妥当性と問題点—

杉山幸比古* 中澤 晶子 大野 彰二

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIP) の現行 (旧) 重症度分類および新重症度分類案の妥当性・問題点を, SF-36 質問表を用いて QOL の面から評価した. 対象は当院外来通院中の IPF 患者 29 例で, SF-36 のスコアは 8 つのサブスケールのうち 7 項目で国民標準値より低値を示し, IPF 患者における身体面・精神面での QOL 低下が示唆された. これらの結果と臨床検査値との相関を検討したところ, %VC, %DLco は多くの項目と相関を認めたが, LDH, KL-6 はいずれの項目とも相関を認めなかった. 安静時の PaO₂ により決定される旧重症度分類およびこれに 6 分間歩行負荷時の SpO₂ 低下, %VC, 画像所見, 血清マーカー (LDH, KL-6, SP-A, SP-D) を加味した新重症度分類案では, 新重症度分類案で SF-36 の結果とより強い相関を認めた. 我々は QOL との関連が弱かった血清マーカーを除外し, 安静の PaO₂, 体動時の SpO₂ の低下, %VC のみで独自に検討を行ったが, 新重症度分類案を上回る結果は得られなかった. 結論として, 主に予後の面から改訂された新重症度分類案ではあるが, QOL の面からも現行のものに比し有用であると考えられた.

The new and old classifications of the degree in idiopathic interstitial pneumonia in terms of health-related QOL

Yukihiko Sugiyama, Shoko Nakazawa, Shoji Ohno

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School

We examined propriety and problems in the present or revised classification of the degree in idiopathic interstitial pneumonia (IIP) in terms of health-related QOL using SF-36 questionnaire. Twenty-nine patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were enrolled. They scored worse than Japanese healthy controls in all subscales but one. We evaluated the correlation between scoring of SF-36 and pulmonary function tests or serological markers of IPF. Both %VC and %DLco significantly correlated with many subscales in SF-36, on the other hand, LDH and KL-6 had no correlation with any of them. The present classification of the degree was determined by values of PaO₂ at rest, and the revised classification was determined by desaturation of SpO₂ after exercise, %VC, radiological findings and serum marker levels additionally to the present classification. All domains of SF-36 were scored stronger correlatively with revised classification than present one. We tried to make a tentative classification excluding serum marker levels and radiological findings from the revised one, because they had little relation with QOL. The correlation between the tentative classification and SF-36 scores were almost the same as those in revised classification. In conclusion, the revised classification was more useful than present one in terms of health-related QOL as well as prognosis of IPF patients.

はじめに

特発性間質性肺炎における重症度分類は、安静時の PaO₂ による現行の分類(旧重症度分類)と、労作時の SpO₂ や肺機能、血清マーカー、画像所見を加味した新重症度分類案がある。新重症度分類案は主として予後の点から 1998 年の当班会議にて貫和らが提唱したものである¹⁾。今回我々は SF-36 質問票を用いて、QOL の面から重症度分類の妥当性と問題点を評価した。

対象と方法

当院外来通院中の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 患者のうち、一般健康関連質問票である SF-36 を送付回収し得た 29 例を対象とした。SF-36 質問票は 8 つのサブスケールから構成され、1) 身体機能 (physical functioning; PF), 2) 身体的な問題による役割機能制限 (limitation of role functioning/physical; RP), 3) 体の痛み (bodily pain; BP), 4) 全般的健康度 (general health perception; GH), 5) バイタリティー (vitality; VT), 6) 社会的機能 (social functioning; SF), 7) 精神的な問題による役割機能制限 (limitation of role functioning/emotional; RE), 8) 精神状態 (mental health; MH) で、1) ~ 4) は身体面の QOL を、5) ~ 8) は精神面の QOL を表している。回収した質問票を決まったスコアリングプログラムによって 100 点満点の連続変数スケールに換算した²⁾。これら QOL の結果と各症例の新・旧重症度の関連性は Spearman's rank correlation の検定で、肺機能検査(%VC, FEV_{1.0}%, %DLco)、血清マーカー値 (LDH, KL-6) との関連性は Pearson's correlation coefficient の検定で検討し p<0.05 を統計学的に有意に関連性ありとした。

結 果

IPF 患者 29 例のうち男性は 21 例、女性は 8 例で、平均年齢は 65.3 ± 6.0 歳、外科的肺生検により病理

自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

組織診断された例は 11 例であり、残りの 18 例は ATS/ERS consensus statement により臨床的に診断された³⁾。臨床検査値については %VC 78.6 ± 26.1%, FEV_{1.0}% 81.8 ± 8.8%, %DLco 40.9 ± 18.7%, LDH 508 ± 222mU/ml, KL-6 1427 ± 860U/ml であった。安静時の PaO₂ 値により決定される旧重症度分類では I 度 10 例, II 度 10 例, III 度 2 例, IV 度 7 例であった。一方、新重症度分類は I ~ V 度の 5 段階となっており、旧重症度分類で I もしくは II 度であっても 6 分間歩行負荷試験で SpO₂ が 90% 未満に低下する例は III 度とし、さらに①肺機能検査で %VC が 70% 未満, ②胸部レントゲンあるいは CT で陰影の拡がり全肺野の 1/2 以上, ③ LDH, KL-6, SP-A, SP-D のうち 2 つ以上が上昇, のうち 2 項目が陽性の場合には重症度を 1 段階重くすることになっている (表 1)。これによると I 度 8 例, II 度 5 例, III 度 6 例, IV 度 7 例, V 度 3 例となり、旧重症度分類より重く分類される結果となった。

SF-36 の各サブスケールの偏差値の平均スコアは、BP 以外の 7 項目で国民標準値を下回っており、IPF 患者の QOL が身体面・精神面ともに低下していることを表していた (図 1)。特に PF, RP の項目で、国民標準に対する偏差値がそれぞれ 36.3, 37.9 と低値が目立った。

SF-36 の各サブスケールと肺機能検査・血清マーカーとの相関を Pearson の相関係数を用いて検討した結果では、%VC は 8 項目中 BP, RE の 2 項目を除いて、%DLco では BP, GH, VT の 3 項目を除いてそれぞれ有意な相関関係を認めしたが、LDH・KL-6 はいずれの項目とも相関を認めなかった (表 2)。

表 1 現行重症度分類および新重症度分類
(●1 つにつき 1 段階重症度を重くする)

基本重症度 (現行分類)	運動負荷後 SpO ₂	・%VC < 70・陰影の広がり > 1/2 ・LDH, KL-6, SP-A, SP-D のうち 2 つ以上上昇	最終重症度
	< 90%		
I (PaO ₂ ≥ 80Torr)		●	I
	●●		II
	●●	●	IV
II (80 > PaO ₂ ≥ 70)		●	II
	●		III
	●	●	IV
III (70 > PaO ₂ ≥ 60)		●	III
		●	IV
IV (60 > PaO ₂)		●	V

各サブスケールと重症度との相関を Spearman 順位相関を用いて解析した結果では、旧重症度分類では PF, RP の 2 項目のみ相関関係を認めただけに対し、新重症度分類においては BP 以外の 7 項目すべてで相関を認め、PF, RP についても旧重症度分類より強い相関を示した(表3)。これらより新重症度分類が IPF 患者の QOL を総合的によく反映していることが示唆された。

我々は以上の結果をふまえて、新重症度分類案のうち前述のように QOL と関連性が弱い LDH・KL-6、また判断が煩雑になりがちな画像所見を除

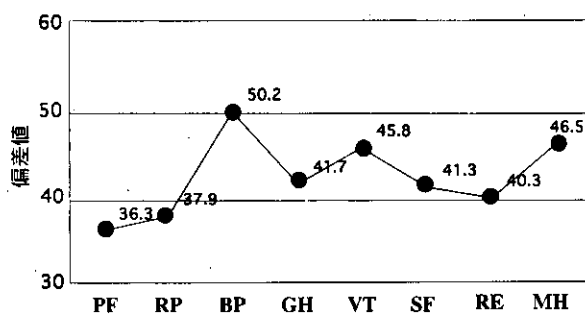


図1 IPF 症例における SF-36 の各スコア (国民標準に対する偏差値)

表2 SF-36 のスコアと臨床検査値との相関 (Pearson の相関係数)

SF-36 components	PFT			LDH	KL-6
	%VC	FEV1.0%	%DLCO		
PF	0.675**	-0.400*	0.680**	-0.024	-0.315
RP	0.422*	-0.291	0.574**	0.287	-0.194
BP	0.368	-0.259	0.199	0.106	-0.193
GH	0.629**	-0.512**	0.319	0.031	-0.326
VT	0.555**	-0.340	0.378	0.153	-0.236
SF	0.510**	-0.349	0.458*	0.226	-0.127
RE	0.324	-0.171	0.482*	0.216	-0.151
MH	0.580**	-0.372	0.426*	0.202	-0.091

**p<0.01, *p<0.05

表3 SF-36 のサブスケールと新・旧重症度の相関 (Spearman 順位相関)

	旧重症度	新重症度	試算
PF	-0.538**	-0.657**	-0.667**
RP	-0.650**	-0.713**	-0.737**
BP	-0.290	-0.253	-0.342
GH	-0.358	-0.611**	-0.562**
VT	-0.305	-0.491**	-0.504**
SF	-0.338	-0.476*	-0.431*
RE	-0.370	-0.579**	-0.476*
MH	-0.366	-0.592**	-0.541**

**p<0.01 *p<0.05

外し、安静時の PaO₂、6 分間歩行時の SpO₂、%VC の 3 項目から独自の QOL 重症度案を策定し検討を試みた。QOL 重症度案では、旧重症度分類の安静時の PaO₂ を基準にして、6 分間歩行時の SpO₂ が 90%未満および%VC が 70%未満の場合、それぞれ 1 段階ずつ重症度を重くした。この重症度と SF-36 のスコアについて Spearman 順位相関で検討したところ、PF, RP において特に強い相関を認め、GH, VT, SF, RE, MH の各項目でも相関が見られたが、結果的に新重症度分類と比べ相関係数に大きな変化はみられなかった(表3)。

考 察

現行(旧)重症度分類は安静時の PaO₂ が予後と関連するといういくつかの報告^{4,6)}から策定されたが、これを再検討し更に疾患の特徴を出すために 1998 年に当班会議で貫和らが新重症度分類案を提案した。新分類を策定するにあたって、PaO₂ が低いほど生存率が低く、また急性増悪までの期間も短いことが再確認され、PaO₂ が基本であることにはかわりがなかった。また LDH や %VC は単独では予後を規定する因子となりにくい、両者の組み合わせで予後を反映しうることが確認され項目に加わった。画像上の陰影の拡がりに関しては近藤らが胸部 X 線写真上肺野の 2/3 以上に陰影を認めるものが予後不良と報告したものをもとに、煩雑さを考慮し 1/2 以上とし取り入れている。また KL-6, SP-A, SP-D は疾患特異性・急性増悪との兼ね合いから、体動時の SpO₂ は日常生活 (ADL) への影響からそれぞれ取り入れられた。

今回我々は、主として予後の面から策定された現行(旧)重症度分類および新重症度分類案の妥当性・問題点を QOL の面から検討した。IPF の QOL を評価する手段として、これまでいくつかの報告があるが、一般質問票では SF-36, WHOQOL-100 が、疾患特異的質問票では SGRQ (St George respiratory questionnaire) が有用とされている⁷⁻⁹⁾。我々も昨年度までに当班会議で IPF やサルコイドーシスの QOL を SF-36 を用いて報告してきた。多臓器疾患であるサルコイドーシスでは SF-36 による QOL はサルコイドーシスの重症度案や臓器障害指数などとの相関があまり良好ではなかった

が、IPF の QOL の評価には SF-36 が有用であることを報告した¹⁰⁻¹¹⁾。

今回の検討でも IPF 症例は SF-36 の 8 項目のうち BP を除いたすべての項目で国民標準値より低く、身体・精神両面での QOL 低下を認めた。これらは %VC、%DLco との相関を認める傾向であったが、LDH や KL-6 とは相関は認めなかった。重症度との相関では、旧重症度分類に比し新重症度分類案でより強い相関を認めていたことから、体動時の SpO₂ 低下および %VC 低下が QOL と大きく関連していることが示唆された。

今回は画像上の陰影の拡がりについては詳細な検討を行っておらず、重症例などで肺機能検査が施行不能な場合のみ、血清マーカーとの組み合わせで重症度を重くする際に考慮に入れた。重症例に限れば、ほぼ全肺野に陰影がひろがっており判断には困らないが、新分類案の「胸部 X 線写真あるいは胸部 CT 写真で陰影の拡がり全肺野の 1/2 以上」という項目は、比較的曖昧で主観が入ってしまう可能性、また判断に迷う例があると考えられた。そのため新重症度分類案において肺機能検査が施行できない症例でのみ画像所見を加味するのが、QOL の面からは妥当ではないか考えた。

疾患の活動性や予後推測においては有用である LDH や KL-6 などのマーカーは、QOL との直接の相関がなかったため、独自に除外して検討してみたが、新重症度分類案を上回る相関係数は得られなかった。この理由として、ひとつにはほとんどの例で「LDH、KL-6、SP-A、SP-D の 4 項目中 2 項目以上が基準値をこえる」という条件を満たしており、%VC と血清マーカーを組み合わせても、実質的には %VC の値により規定されている点が挙げられる。また、SpO₂ 低下や %VC 低下の重みづけが 1 段階か 2 段階かという点も考慮する必要があると考えた。

これらより、QOL の面からは体動時の SpO₂ 低下、肺機能検査 (%VC や %DLco) が重要であったが、予後を主として策定された新重症度分類案は妥当であり、旧重症度分類より有用であると考えられた。今回の結果はあくまでも単施設における、少数例の検討である。また重症度分類策定にあたって、なるべく簡素化されることが広く汎用される利点であることは明白である。今後多施設で QOL

の面からも重症度分類が検討されることを期待する。

結 論

IPF の新・旧重症度の妥当性、問題点を SF-36 を用いて健康関連 QOL の面から評価した。その結果、主に予後の面から改訂された新重症度分類案ではあるが、QOL の面からも現行のものに比して有用と考えられた。そのなかで運動時の低酸素血症や %VC の項目追加は有用と考えられたが、LDH や間質性肺炎マーカーの有用性はさほど高くなかった。

参考文献

- 1) 貫和敏博, 阿部達也, 八重柏政宏他: 特発性間質性肺炎の重症度分類策定と考え方. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺炎患分科会平成 10 年度研究報告書 1998; 36-41
- 2) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 尾藤誠司, 黒川清: SF-36 日本語版マニュアル (ver. 1. 2). (財) パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001
- 3) American Thoracic Society: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664
- 4) 近藤有好, 岩井和郎, 梅田博道他: 特発性間質性肺炎 (IIP) の予後. 厚生省特定疾患間質性肺炎調査研究班昭和 60 年度研究報告 1986; 49-58
- 5) 近藤有好, 中俣正美, 土屋俊品: 特発性間質性肺炎 (IIP) の予後について—第 2 報—. 厚生省特定疾患間質性肺炎疾患調査研究班昭和 60 年度研究報告 1986; 241-248
- 6) 石田幸義, 福地義之助, 山岡実他: IIP の病態, 活動性, 予後の点数化評価に関する試み. 厚生省特定疾患間質性肺炎疾患調査研究班昭和 61 年度研究報告 1987; 96-100
- 7) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, *et. al.*: Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175-1182
- 8) Martinez TY, Pereira CAC, dos Santos ML, *et. al.*: Evaluation of short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with

- idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2000; 117: 1627-1632
- 9) De Vries J, Kessels BLJ, Drent M: Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. Eur Respir J 2001; 17: 954-961.
- 10) 杉山幸比古, 大野彰二; SF-36を用いたサルコイドーシスのQOL評価. 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12年度研究報告書 2001; 42-44
- 11) 杉山幸比古, 大野彰二; SF-36を用いた間質性肺疾患のQOLの評価—特にサルコイドーシスと特発性間質性肺炎との比較. びまん性肺疾患研究班 平成13年度研究報告書 2002; 85-88

Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験成績の第 2 報

(9 ヶ月間の盲検比較) (班共同研究, 国内大規模臨床試験)

吾妻安良太^{1*} 工藤 翔二¹ 菅 守隆^{2*} 阿部 庄作³
貫和 敏博^{4**} 中田紘一郎⁵ 坪井 永保⁵ 長井 苑子⁶
田口 善夫^{7***} 大井 元春⁸ 伊藤 春海⁹ 佐藤 篤彦^{10****}
共同研究者：別紙 参加施設一覧 (表 9)

Pirfenidone (開発番号 S-7701) は米国マルナック社で開発された, 分子量 185.23 の化合物である (図 1)¹⁾. 前臨床試験においては TGF- β をはじめとする線維化因子産生抑制作用を有し, さらに線維芽細胞のコラーゲン産生を抑制することから抗線維化剤として注目されている²⁾. 米国において 54 例の特発性肺線維症を対象とした臨床試験が進められ, 肺機能の改善を指標として慢性の悪化が阻止される成績が示された^{3,4)}. 日本においては塩野義製薬が第 I 相単回投与試験での安全性確認を終了し, 医薬品機構との相談の結果, 特発性間質性肺炎 (慢性型) を対象に希少疾病用医薬品開発として班研究と連動しての第 II 相試験を計画し, 平成 12 年 11 月から平成 13 年 1 月まで 111 症例がエントリーされ, 12 ヶ月間の臨床試験が計画された. その間, 呼吸機能検査で悪化の阻止がみられ, 急性増悪症例が有意に placebo 群に偏る結果が得られたため, 6 ヶ月の時点で効果安全性評価委員会から placebo 群に対しても実薬投与が勧められ, 盲検性の解除を行った. その結果, 一次評価項目とした 6 分間トレッドミル運動負荷試験による酸素飽和度の低下面積は, 歩行試験完結例において, 有意な改善がみられた. VC, TLC にも有意な改善が認められ, SpO₂ 面積改善と矛盾しない結果であった. 副作用は米国の試験結果とほぼ同等の内容で, 服薬量の減量にて十分対応可能であったが, P-ANCA が陽性化した症例が 3 例みられ, 薬剤との因果関係が検討されている. Pirfenidone は IPF 患者の急性増悪を減少させ, かつ歩行運動耐用能を改善し, 呼吸機能悪化の進行を抑制する薬剤である可能性が示唆された⁵⁾.

A Placebo Controlled and Double Blind Phase II Clinical Study of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

Arata Azuma*, E. Tsuboi, S. Abe, T. Nukiwa
K. Nakata, S. Nagai, Y. Taguchi, M. Suga
H. Itoh, M. Ohi, A. Sato and S. Kudoh*

* Nippon Medical School, Tokyo and S-7701 Clinical Study Group, Japan

Pirfenidone (S-7701, MW: 185.23 produced in Marnac CO. LTD) is known to ameliorate bleomycin-induced pulmonary fibrosis in animals and to inhibit TGF- β -induced collagen synthesis and fibroblast growth *in vitro*, and is recognized to be an anti-fibrotic agent. The first clinical trial with the agent was conducted in 54 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and suggested the promising efficacy in these patients without serious adverse events³⁾.

To obtain more concrete evidence that the agent is effective in IPF patients, we started a placebo controlled- and double blinded- phase II clinical study for 1 year in Japan. From 25 centers, one hundred and eleven patients who were diagnosed as IPF were randomized into the study. Pirfenidone group, which consisted of 2/3 of the total randomized patients, was received active drug at the dose of 1800mg/day at maximum. Placebo group, which consisted of the rest of patients, received matching placebo tablets. To evaluate efficacy, pulmonary parameters including VC and TLC were examined. The area formed between the line of 100% SpO₂ and the curve of SpO₂ decline during 6-minute walking exercise at constant speed (de-saturation area) was also employed, where the de-saturation area is larger in a patient whose SpO₂ declines rapidly during the 6 minutes. The study was conducted for 9 months under the blind condition with premature termination due to favorable results.

Most important point of efficacy of Pirfenidone was significantly different frequency for acute exacerbation ratio of pulmonary fibrosis during 9 months. Getting worth of VC and TLC was inhibited in Pirfenidone group whereas those progressed in placebo group. De-saturation area during exercise as a primary end point was significantly improved in IPF patients who received Pirfenidone (n=50) compared with those who received Placebo (n=22) gradually getting worth.

Pirfenidone successfully inhibited the deterioration of VC and TLC, decreased acute exacerbation ratio, and improved de-saturation area during exercise on Treadmill in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. From these efficacy properties together with its safety profile, we concluded that pirfenidone is useful for treating patients with IPF.

研究目的

特発性間質性肺炎の慢性型（特発性肺線維症：IPF）を対象として、プラセボを対照薬とする多施設共同無作為化二重盲検比較試験により有効性および安全性を検討する。有効性評価の検出力を増強するために、6分間トレッドミル運動負荷を用いて、本剤投与前後の末梢血酸素飽和度低下（ Δ SpO₂）面積を主要評価項目として Pirfenidone の臨床効果を検討する。また、安静時呼吸機能ならびに急性増悪の有無を副次評価項目とし、副作用の発現頻度および重症度の調査を行い、本療法の有効性・安全性を検討する。

研究方法

登録基準：

特発性間質性肺炎の慢性型を対象とした（表2）。で20歳以上75歳未満であり、登録前1ヵ月以内の安静時 PaO₂ が 70Torr 以上かつ労作時 SpO₂ が 90% 以下に低下する患者を選択する（表1）。

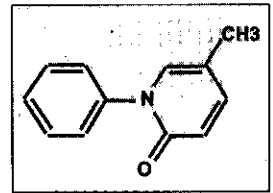
除外基準：

6ヶ月以上前に比較して病勢の改善が認められる患者、免疫抑制剤使用患者、プレドニン換算量として一日量 10mg を超過するステロイド使用患者、有効性に影響を及ぼす疾患を合併している患者を除外する。

- 1 日本医科大学第四内科
- 2 熊本大学医学部附属病院第一内科
- 3 札幌医科大学第三内科
- 4 東北大学加齢医学研究所
- 5 虎の門病院
- 6 京都大学医学部附属病院
- 7 天理よろづ相談所病院
- 8 大阪回生病院呼吸器内科
- 9 福井医科大学放射線科
- 10 京都予防医学センター
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者
- ** 〃 主任研究者
- *** 〃 研究協力者
- **** S-7701 臨床試験グループ

Pirfenidone (S-7701)

化学名: 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone
 (CAS 53179-13-8)
 化学構造: C₁₂H₁₁NO (185.23)
 融点: 103~110°C



【背景】

動物実験でpirfenidoneの線維化モデルに対する有効性が確認されてきた。さらにTNF- α やTGF- β などの肺線維化に関わるサイトカインを抑制することが報告されている。

図1 Pirfenidone の化学構造と作用機序

表1 登録基準・除外基準・評価項目

登録基準

- ・ 慢性の特発性間質性肺炎
- ・ 診断基準項目の少なくともV, VI 項を含む3項目が陽性
- ・ 重症度 安静時 PaO₂ \geq 70 Torr かつ 労作時 SpO₂ \leq 90%

除外基準

- ・ 6ヶ月前に比べて症状の改善した症例
- ・ 過去3ヶ月以内に免疫抑制剤を使用した症例
- ・ 過去3ヶ月以内にステロイド剤を10 mg/day以上使用していた症例

評価項目

- ・ 6分間定速歩行試験によるSpO₂ 低下面積の変化
- ・ 呼吸機能(ATS/ERS International Consensus Statementに基づくcategorized analysis: “改善”, “不変”, “悪化”を以下の基準で評価SpO₂=4%, PaO₂=4Torr, VC, TLC=10%, DLco=15%)
- ・ 急性増悪の有無

表2 慢性の特発性間質性肺炎の診断基準

- I) absence of known cause of interstitial lung disease
- II) presence of clinical signs (at least 2 items must be positive)
dry cough, shortness of breath, clubbing finger, and bibasilar inspiratory crackles
- III) abnormal blood chemistry (at least 1 item must be positive)
increase of ESR, LDH, KL-6, SP-D, and SP-A
- IV) reduced pulmonary functions (at least 2 items must be positive)
decreased lung volume (%VC or %TLC), impaired air exchange (%DLco, %DLco/VA), and hypoxia (PaO₂ or AaDO₂)
- V) abnormal findings of chest in both HRCT and X ray.
presence of fine and coarse reticulation in bibasilar peripheral lobe, minimal ground glass opacities on HRCT, and restriction of the lung.
- VI) pathological findings
lung biopsy showing UIP

治験薬剤：

S-7701 群 (Pirfenidone 200mg 錠), プラセボ群 (プラセボ 200mg 錠)

投与方法：

患者の薬剤に対する忍容性を上げるために7日間かけて増量し、維持量に到達させる（図2）。

- ・ 1回1錠(200mg)を1日3回投与(600mg), 2日間
- ・ 1回2錠(400mg)を1日3回投与(1200mg), 2日間
- ・ 1回3錠(600mg)を1日3回投与(1800mg), 3日間