

特発性肺線維症 (IPF) は原因不明で慢性かつ進行性で高度の線維化を来す疾患である。確定診断基準は、外科的肺生検で UIP 所見、薬剤性・環境暴露・膠原病など既知の疾患の除外、拘束性障害またはガス交換障害、HRCT での両側肺底部の網状陰影である。また臨床診断基準は外科的肺生検の代わりに、TBLB, BAL で他疾患を支持せず、また副診断基準として、年齢 50 歳以上、他の原因では説明し難い労作性呼吸困難の潜伏性の進行、罹患期間が 3 ヶ月以上、両側肺底部で吸気時に crackles を聴取するという 4 項目中 3 項目を満たすことである。しかし IPF と診断されてからの予後は短く¹⁾、2000 年の ATS/ERS の International Consensus Statement の future goal でも早期 IPF の検討の必要性が述べられている²⁾。現時点で早期 IPF とは何かを論じる時に、できるだけ非侵襲性の検査で、IPF になる可能性の疾患を抽出できることが条件であると考えた。HRCT での蜂巢肺病変は UIP である特異性が高いと報告されており³⁾、本研究では、IPF になる可能性の疾患を、1) 薬剤性・環境暴露・膠原病など既知の間質性肺疾患が除外でき (特発性)、2) 肺機能検査または動脈血液ガス分析が正常範囲であり (無症状)、3) HRCT で蜂巢肺の存在がある事と定義し、検討した。

対象と方法

健康診断などの胸部レントゲン写真で偶然に異常陰影を指摘され、HRCT で蜂巢肺を伴う線維化病変のみられた Hugh-Johns1 度の患者 11 人 (無症状群) と咳・息切れを主訴に受診し、HRCT で蜂巢肺を伴う線維化病変のみられた Hugh-Johns2 度の患者 12 人 (有症状群) を対象とし、初診時における血清マーカー (SP-D, KL-6, LDH)、肺機能検査、血液ガス分析について比較検討した。更に血清マーカーである SP-D, KL-6 と HRCT での蜂巢肺の面積比の関連性についても検討した。尚、HRCT の評価は、Kazerooni らの方法⁴⁾ に準じて 3 断面 (Upper area; 大動脈弓, Middle area; 気管分岐部,

Lower area; 横隔膜より 1cm 上) における蜂巢肺の面積比を求めて行った。また剖検肺で IPF/UIP と診断された症例で SP-D, KL-6 の免疫染色を行った。

結 果

無症状群と有症状群における肺機能検査 (%VC, %DLco) 及び動脈血液ガス (PaO₂) の比較を示す (図 1)。%VC は無症状群で 89.3 ± 4.2%, 有症状群で 81.5 ± 6.1, %DLCO は無症状群で 62.4 ± 4.1% と有症状群で 58.1 ± 5.9%, また PaO₂ は無症状群で 84 ± 2.1 torr 有症状群で 78 ± 3.1 torr といずれも有意差はみられなかった。

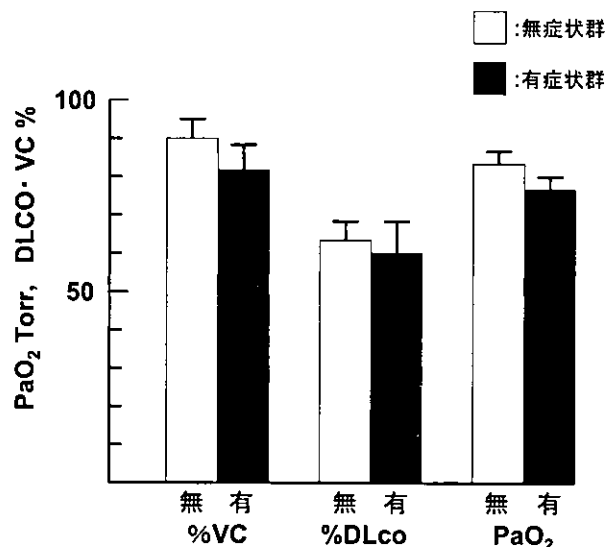


図 1 無症状群と有症状群における呼吸機能検査の差。本研究における有症状群 13 人と無症状群 11 人の間に肺機能的な有意差は認められない。

無症状群と有症状群における血清マーカー (LDH, SP-D, KL-6) の比較を示す (図 2)。SP-D は無症状群で 240.4 ± 36.2 ng/ml, 有症状群で 307.9 ± 31.6 ng/ml と共に上昇していた。KL-6 は無症状群で 353.2 ± 26.8 U/ml, 有症状群で 1263.8 ± 143.2 U/ml と無症状群が有意に低下していた。LDH は無症状群で 403.8 ± 15.6 IU/l, 有症状群で 456.0 ± 26.2 IU/l と有意差はみられなかった。

HRCT における蜂巢肺病変の拡がりについて SP-D のみ上昇している群 (8 人; 無 7 人, 有 1 人) と KL-6 のみ上昇している群 (4 人; 無 2 人, 有 2 人) と SP-D と KL-6 のいずれも上昇している群 (11 人; 無 2 人, 有 9 人) で、面積比の比較を示す (図 3)。大動脈弓; 0.7 ± 0.2% vs 8 ± 0.4% vs 15.4 ± 2.8%, 気

1 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
 2 〃 機能画像医学研究分野
 * びまん性肺疾患研究班 主任研究者

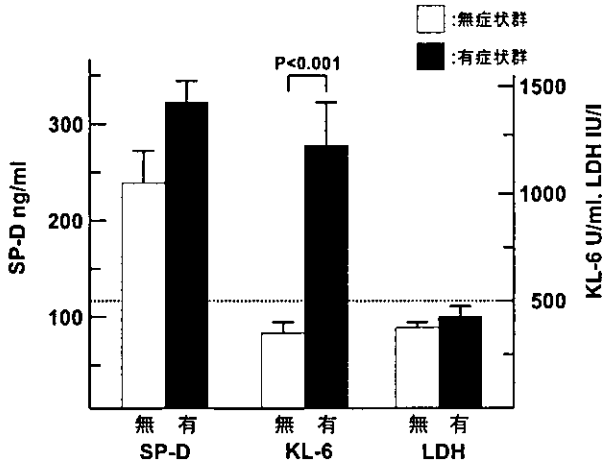


図2 無症状群と有症状群における血清 SP-D と KL-6 の差。SP-D の値に関して両群の差に差はないが、KL-6 の値に関しては有症状群で有意に高い。

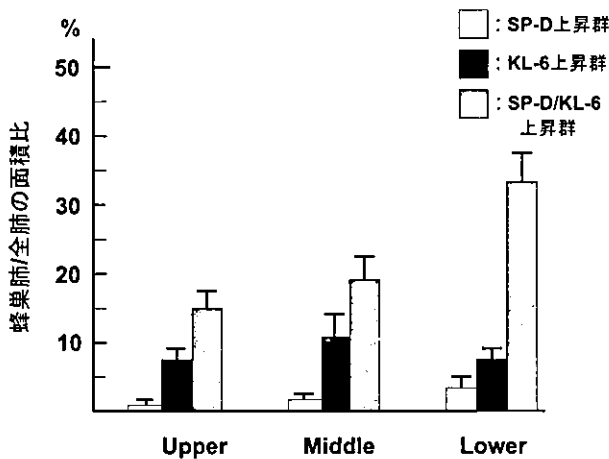


図3 蜂巢肺病変の拡がりや血清マーカーとの関係
蜂巢肺病変をその上肺野・中肺野・下肺野の3箇所における面積比で評価し、それぞれの血清マーカー SP-D、KL-6 と比較した。蜂巢肺病変が広いほど SP-D と KL-6 の両者が上昇し、SP-D のみ上昇している群では蜂巢肺病変が有意に限られている。

管分岐部; $1.9 \pm 0.6\%$ vs $12.0 \pm 3.5\%$ vs $19.8 \pm 3.6\%$, 横隔膜より 1cm 上; $3.7 \pm 1.2\%$ $8.7 \pm 1.5\%$ vs $33.8 \pm 5.8\%$ と SP-D のみ上昇している群と KL-6 のみ上昇している群は SP-D と KL-6 のいずれも上昇している群と比較して有意に低かった。

IPF/UIP 症例での免疫染色は、KL-6 が気管支腺、細気管支の腺腫様増生、蜂巢状の気腔の拡張部分で SP-D は主に細気管支の腺腫様増生部分で発現していた (図 4)。



図4 IPF/UIP 患者肺組織における SP-A の分布
抗 CD34 抗体と抗 SP-A 抗体 (PE-10) の二重免疫染色によって、SP-A の発現は II 型肺胞上皮細胞にのみ限局しており、蜂巢囊胞内腔には発現を認めないことが示される。

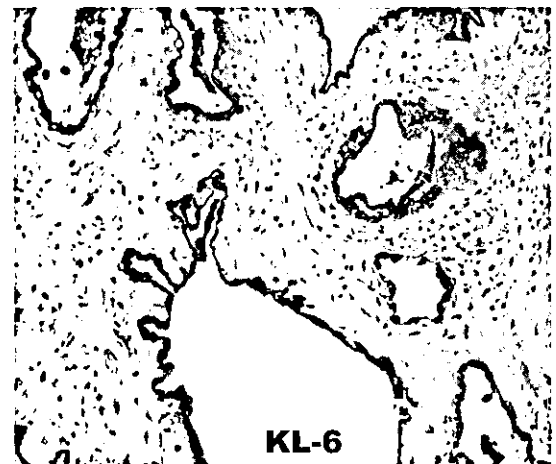


図5 蜂巢肺病変における KL-6
IPF/UIP 患者の抗 KL-6 抗体による免疫染色により、蜂巢囊胞内腔を覆う上皮が KL-6 を強発現していることが示される。

考察・結論

IPF は予後が悪く、2000 年の ATS/ERS の International Consensus Statement でも早期 IPF の検討の必要性が述べられており²⁾、診断基準を満たす以前の早期発見は治療のためにも重要であると考えられている。また HRCT での蜂巢肺病変は UIP である特異性が高いと報告しており³⁾、今回我々は、IPF になる可能性の疾患 (早期 IPF) を、1) 薬剤性・環境暴露・膠原病など既知の間質性肺疾患が除外でき (特発性)、2) 肺機能検査または動脈血液ガス分析が正常範囲であり (無症状)、3) HRCT で蜂巢肺の存在がある事と定義し検討した。本研究の結果において、無症状群は SP-D のみが増加しており、

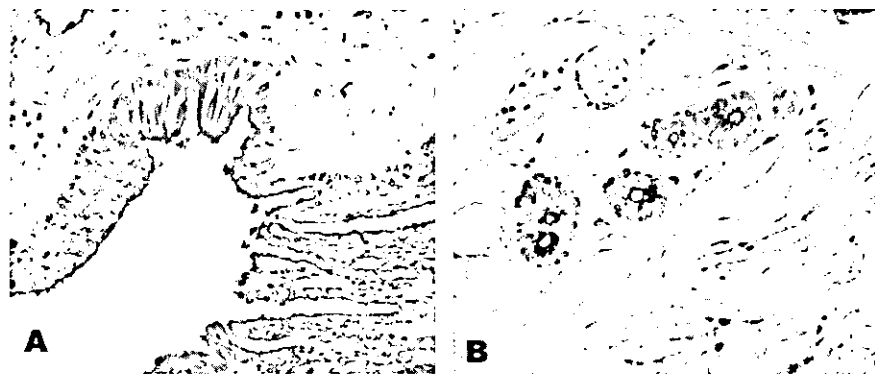


図6 IPF/UIP 患者肺蜂における KL-6 の発現分布
 KL-6 は再生 II 型肺胞上皮細胞に加えて、細気管支上皮細胞 (A) および気管支腺にも抗発現するのを認める。

有症状群では SP-D と KL-6 のいずれも上昇していた。HRCT の蜂巣肺病変は SP-D のみ上昇している群と KL-6 のみ上昇している群では SP-D と KL-6 のいずれも上昇している群に較べて有意に面積比が低かった。SP-D や KL-6 は IPF の活動性や治療効果の指標として有用であると報告されていたが^{5,6)}、本研究の結果から、更に SP-D のみの上昇が限局した蜂巣肺の存在をスクリーニングできる可能性を示唆した。また IPF/UIP 症例の免疫染色では KL-6 が細気管支の腺腫様増生、蜂巣状の気腔の拡張部分と広範囲で発現するが、SP-D は主に細気管支の腺腫様増生部分で発現する傾向がみられ、SP-D が KL-6 より初期の IPF/UIP の所見を特異的に捉えられる可能性が示唆された。今後症例を積み重ねる事で、SP-D の上昇や日本の検診システムにより偶発的に見つかる蜂巣肺が、早期の IPF の発見または IPF 中の新しいカテゴリーの確立に役に立てればと考える。

参考文献

- 1) 貫和 敏博 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成 10 年度研究報告
- 2) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society

(ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.

- 3) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Paine R, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Er Respir J* 2002; 19: 275-83.
- 4) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, Cascade PN, Whyte RI, Lynch JP, Toews G. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-83.
- 5) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-4.
- 6) Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, Nagae H, Mason RJ. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Er Respir J* 2002; 19: 439-46.

早期の特発性間質性肺炎の病態解析のための 胸部 HRCT 値解析と血清マーカー

高橋 弘毅* 藤井 正範 大塚 満雄 佐原 伸
伊藤 峰幸 千葉 弘文 白鳥 正典 阿部 庄作

特発性間質性肺炎において、線維化病巣は非可逆的変化であるため、線維化がまだ軽微な早期の段階での発見と治療対策が重要であろうとの認識が定着しつつある。しかし、多くの症例は自覚症状が出現してから、または、胸部単純 X-p 所見上異常を指摘されてから初めて発見される。この段階まで病期が進むと、肺の線維化病巣が既に拡大してしまっており治療効果が得られにくい状態にあると考えられる。そこで、線維化病巣の拡大する前に早期発見し、病変の特徴を正確に診断し、治療導入の是非を判断するための有用な検査法の確立が望まれる。その候補として、胸部 HRCT 検査と血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) が有望と考え検討した。胸部 HRCT 所見の解析は、CT-DICOM 画像から、CT 値を抽出する解析ソフト (OSIRIS) を用い、評価に客観性を持たせる工夫をした。初年度の予備的検討では、CT 値解析によって、早期病変を定量化できる可能性が示唆された。また、早期の段階ですでに血清マーカーが陽性を示す症例が存在することが示唆された。

Chest HRCT and serum markers as tools for analyzing of early idiopathic interstitial pneumonias

H. Takahashi, M. Fujii, M. Otsuka, S. Sahara
T. Ito, H. Chiba, M. Shiratori, S. Abe

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

A concept is going to be recently recognized that it is important for clinicians to discover the patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and to plan a therapeutic strategy in the time point when their pathological changes, especially extent of lung fibrosis, are still mild. However, the discoveries are usually brought by appearance of respiratory symptoms and/or findings of chest x-ray. The patients discovered are often in the condition of an advanced stage and are less responsible for therapeutic treatments. Therefore, it is meaningful to establish a useful system for high-sensitive detection of mild pathophysiologic changes and precise judgment of necessity of treatments. As its candidates, we studied usefulness of chest high resolution (HR) CT and some serum markers, SP-A, SP-D and KL-6. For the purpose of objective estimation, findings of chest HRCT were analyzed by using an analyzing soft, named OSIRIS, which extracts CT values from CT-DICOM imaging. In a first year of this project, this preliminary study suggest that analyses of CT values enable to quantify CT findings in early stage of IIPs, and that the serum markers are often elevated in the stage.

はじめに

特発性間質性肺炎の病態を形成する主な病理所見は、肺胞間質を主座とする炎症性変化と線維化である。特発性間質性肺炎の中で、最も予後不良とされる特発性肺線維症は、線維化病変を伴うことが診断の必要条件とされている。線維化は非可逆的变化であり、治療効果の望めない病変である。したがって、本疾患の治療戦略を立てる場合、線維化病変が広範囲に広がる前に有効な治療を開始すべきである。しかし、本疾患患者に対して、肺胞間質の炎症性変化を抑制する目的で副腎皮質ホルモン薬や免疫抑制薬が使用される場合があるが、その多くの症例で治療効果が得られず、線維化が進行、あるいは急性増悪によって重度呼吸不全状態に陥る。とは言え、その課題を克服すべく新規薬剤の開発が現在進行中であり、pirfenidone 等、炎症抑制と線維化抑制作用を併せもつ治療薬を基盤とした新規治療法の確立が進められている。それに合わせ、早期症例を確実に検出することのできる診断システムの開発も重要となる。早期症例とは、線維化病変が極く僅かしか存在しない状態を指す。現在、本疾患の発見動機は多くは、自覚症状の出現または検診時の胸部単純 X-p 所見である。したがって、このような症例は発見された時点で既に早期とはいえず、進行期にあると考えられる。早期症例を検出するには、もっと微小な病変を鋭敏に検出できる検査手段が要求される。今回、我々は前年度の結果を踏まえ、CT 値解析による病変の定量化を行い、客観的画像評価法を早期症例に応用すべく検討した。また、早期症例検出における血清マーカー、SP-A、SP-D、KL-6 の有用性についても検討した。

研究方法

前年度の本研究成績¹⁾を基に、健常人 (n=5) および特発性間質性肺炎患者 (n=35) における全肺野の容積 (各領域の容積と予測全肺気量の比) を比較した。また、X-p 所見に異常が無いが、fine crackle

の聴取と胸部 CT 所見によって間質性肺炎を疑われた患者 2 名を対象に、CT 値解析を施行した。

胸部 CT 所見を解析するにあたって、病変の広がり程度を目視的に正確に判定することは難しいため、CT-DICOM 画像から、CT 値を抽出する解析ソフト (OSIRIS) を用い、評価に客観性を持たせる工夫をした。CT 撮像は、HiSpeed advantage (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) を用い、最大吸気位で施行し、1 回の息止めで 5 スライスずつ撮影する axial scan の CT 画像を用いた。CT 値は、再構成関数、スライス厚の影響を受けやすいため、解析には、10mm 間隔、1mm 厚、再構成関数は bone、電圧 140kvp、電流 170mA、撮像時間は 1 スライス 1 秒と統一した。また、表示は 512 × 512 ピクセルの matrix を使用し、FOV は患者体型に合わせ任意に設定した。

CT 値域は前年度報告と同じように、低濃度吸収域 (low attenuation area)、正常肺野吸収域 (normal attenuation area)、淡い肺野濃度上昇域 (ground glass attenuation area : GGA)、高濃度吸収域 (high attenuation area : HAA) の 4 つを設定した。各吸収域に相当する画像所見上の表現、推定される既存構造及び病態を表 1 に示す。

表 1 各 CT 値域に相当する画像所見上の表現と既存構造及び推定される病理学的変化

CT 値域	画像所見上の表現	推定される既存構造と病態
LAA ~-940HU	肺野濃度の低下	気管支内腔、 気腫、蜂巣肺内部
NAA -940HU~-750HU	正常の肺野濃度	正常肺胞領域
GGA -750HU~-400HU	淡い肺野濃度上昇	胞隔の浮腫肥厚、軽度の滲出 軽度の肺胞内線維化
HAA -400HU~	濃い肺野濃度上昇	気管支壁、血管、 肺胞内滲出、肺実質虚脱、 肺線維化、蜂巣肺の壁

HRCT 画像を用いた全肺野の容積は、FOV から算出される単位ボクセル容積とボクセル数との積で算出可能であり、以下の手順に従い測定した。

$(FOVmm/512)^2 mm^2$ が 1 ピクセルに含まれる肺面積であり、これにスライス厚 (10mm) を乗じて 1 ボクセルの肺容積を求めた。つぎに肺尖から肺底部までのスライス毎の肺容積ヒストグラムを描出した CT 値分布図を作成し、これを元に全肺容積 (TLC-ct) を算出した。さらに LAA, NAA, GGA, HAA の容積も CT 画像から測定し、それぞれ LAA-ct, NAA-ct, GAA-ct, HAA-ct (ml) とした。また、

札幌医科大学医学部第三内科

* びまん性肺疾患研究班 研究協力者

各領域の容積の絶対量の評価には、各領域の容積と予測全肺気量 (TLC predicted) の比を算出し、それぞれ %LAA, %NAA, %GGA, %HAA とした。求められたこれらの容積が健常人に比し、どの程度逸脱しているかの基準値として、健常人での平均値 +2SD を使用した。

研究成果

CT 値による全肺容積は、特発性間質性肺炎患者 (3868.2 ± 942.8 ml) では、健常人 (4615.7 ± 399.7 ml) に比し有意に減少していた。CT 値分布図の代表的パターンを (図 1) に示す。CT 値域別の容積 (各領域の容積と予測全肺気量の比) を患者と健常人間で比較した結果を表 2 に示す。特発性間質性肺炎患者では、%NAA の減少、%LAA, %GGA, %HAA の増加がみられた。胸部 X-p 所見上異常が

表 2 CT 値域別の肺容量。各領域の容量と予測全肺気量の比で表わした。正常基準値の上下限地を「健常人平均 ± 2SD」とした。

	健常人(n=5) 平均	平均+2SD	平均-2SD	IPF (n=35)
%LAA	2.51±1.17	4.85	-	5.00±3.69
%NAA	72.07±4.80	81.64	62.47	53.02±15.11
%GGA	6.44±1.01	8.46	-	18.18±5.41
%HAA	2.11±0.33	2.77	-	5.36±2.03



図 2 早期間質性肺炎の CT (代表的症例)

見られず早期の間質性肺炎が疑われた代表例の CT 画像所見を図 2 に示す。肺下部の背外側に僅かな GGA と蜂巣肺を認めるのみである。本患者の胸部 CT 値分布図 (図 3) では、これらの CT 変化がより端的に示されていた。すなわち、各 CT 値域の計測結果では、いずれの症例においても、特発性間質性肺炎患者での解析結果と同様に %LAA, %GGA, %HAA の増加がみられた。特に %GGA は、症例 1 で 15.8%, 症例 2 で 13.5% と、共に健常人の平均値 +2SD (8.46%) を越えていた。

血清マーカーについては、症例 1 で図 3 に示すように、SP-A, SP-D, KL-6 が全てカットオフ値以上の高値を呈していた。症例 2 においても、SP-A 69.6 ng/ml, SP-D 140 ng/ml, KL-6 461 U/ml と前 2 つのマーカーが陽性であった。

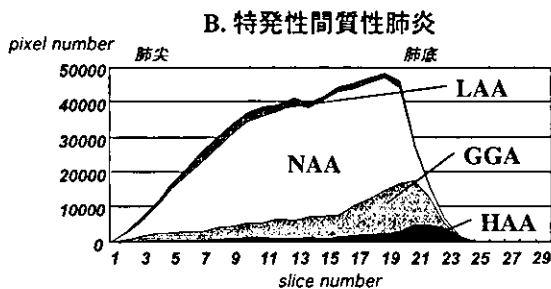
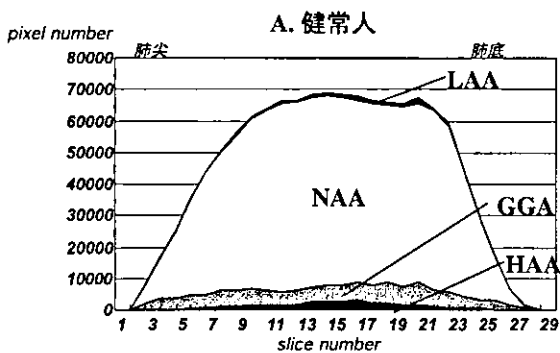
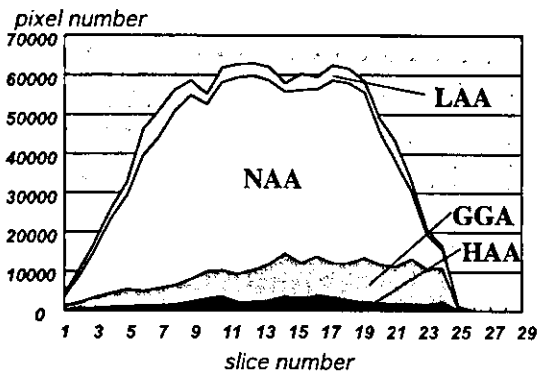


図 1 CT 値分布の代表的パターン



%LAA 7.34%	%VC 96.0
%NAA 72.20%	%TLC 101.0
%GGA 15.80%	%DLCO 66.2
%HAA 4.66%	
SP-A 60.8 ng/ml	PaO2 92.8 torr
SP-D 201 ng/ml	PaCO2 36.0 torr
KL-6 580 U/ml	

図 3 早期間質性肺炎の CT 値分布図と CT 値域別の肺容量

考 察

特発性間質性肺炎患者では、全肺容積の減少、%NAA の減少、%LAA、%GGA、%HAA の増加がみられた。全肺容積の減少にも関わらず、%LAA、%GGA、%HAA の増加がみられた点は、特発性間質性肺炎の CT 値域容積変化の特徴といえる。%GGA (淡い肺野濃度の上昇) 増加は、胞隔の浮腫肥厚、軽度の肺胞内線維化病変の増加を示唆すると考えられる。また、%LAA (肺野濃度の低下) と %HAA (濃い肺野濃度の上昇) の増加は各々蜂巢肺の気腔と壁を反映し、したがってこれらの CT 値域の増加は線維化病変の広がりを表していると考えられる。また、%HAA の増加の原因には、肺実質虚脱病変も関与していると思われる。%NAA (正常肺野の CT 値域) の減少は、全肺容積の減少と病変を反映する CT 値域 (%LAA、%GGA、%HAA) の増加ともよく合致する変化である。早期の間質性肺炎の 2 症例について CT 値解析を行ったところ、CT 画像上の目視的变化が極めて軽度であったにもかかわらず、CT 値解析では、明らかな異常値として算出した。僅か 2 例からの結果であり、現時点で結論を出せる段階にはないが、本法による CT 値解析の有用性が期待される。

最近我が国で開発され臨床応用されるに至った新規血清マーカー、SP-A²⁾、SP-D^{3,4)}、KL-6⁵⁾ は、間質性肺炎の検出に際し、いずれも高い鋭敏性と特異性を有し、かつ著明高値例は予後不良であることが示されており、いずれも特発性間質性肺炎の進展進行状況を判定する有用な検査法である^{6,7)}。今回、間質性肺炎の画像所見が軽度であっても、血清マーカーがカットオフ値以上の高値を示す症例があることが明らかとなり、今後、早期患者についても多数症例で検討を進める意義があると考えられる。

今回の検討から CT 値解析の問題点が幾つか提起された。ひとつには、%HAA だけでは蜂巢肺の気腔壁と肺実質虚脱病変 (濃い肺野濃度上昇) とを区別できない点である。前者は線維化の終末的变化であり、後者は線維化の始まりあるいは進行中の変化であり、治療反応性を推定する上で、両者を区別する分析方法の開発が必要がある。さらに詳細な分析によって鑑別が可能になるか、今後の

課題である。また、CT 値容積が正常からどの程度逸脱しているかの基準値として、今回は健常人での平均値 +2SD を使用したが、この評価方法の信憑性について、さらに検討が必要と思われる。

結 論

初年度の予備的検討では、解析ソフト (OSIRIS) を用いた CT 値解析によって、早期病変を定量化できる可能性が示唆された。また、早期の段階で既に血清マーカーが陽性を示す症例が比較的高い頻度で存在することが示唆された。次年度からは、健診システムと連携し、胸部 CT 所見でのみ異常のある患者を発見し、十分な説明と同意を得た上で、客観的 CT 値解析と血清マーカーの測定を行う予定である。

参考文献

- 1) 阿部庄作, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉, 白鳥正典, 伊藤峰幸. 特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについて—とくに胸部 HRCT 所見との対比—. 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班. 平成 13 年度研究報告 2002, 123-128.
- 2) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, Honda Y, Abe S, Akino T. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 723-729.
- 3) Honda Y, Kuroki Y, Matuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1860-1866.
- 4) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, Nagata A, Ogasawara Y, Abe S, Akino T. Enzyme-linked immunosorbent assay using F(ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta* 1997, 266: 157-171.
- 5) Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108: 311-315.
- 6) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki

Y, Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, 162: 1109-14.

7) 阿部庄作, 小場弘之, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉, 白鳥正典, 大塚満雄, 千田金吾, 横山徹爾. 特発性間質性肺炎における SP-A, SP-D, KL-6 の臨床応用に関する研究. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成 11 年度研究報告書

【平成 14 年度】

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際にプレドニゾン内服に 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。

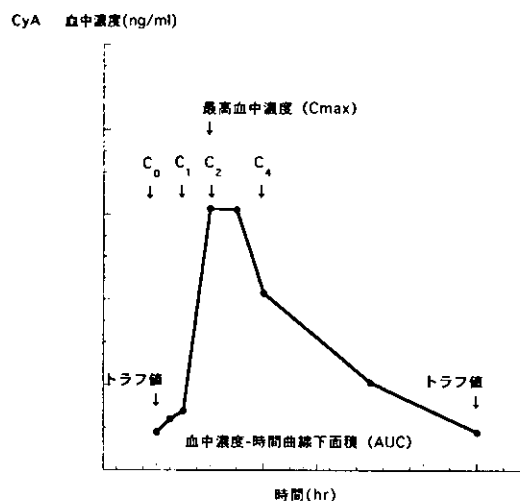


図 1 用語の説明

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 Cmax (最高血中濃度) に達する時間 (Tmax = 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 + EDX pulse → PSL + CyA

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

* びまん性肺疾患研究班 研究協力者

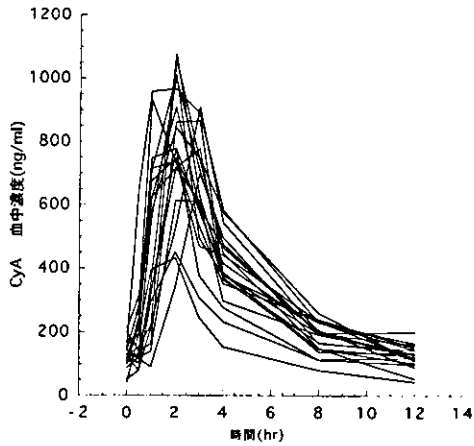


図2 ネオール内服後の CyA 血中濃度 (各症例)

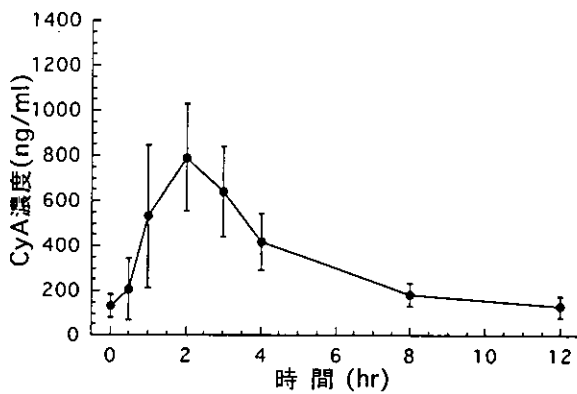


図3 ネオール内服後の CyA 血中濃度 (平均と標準偏差)

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

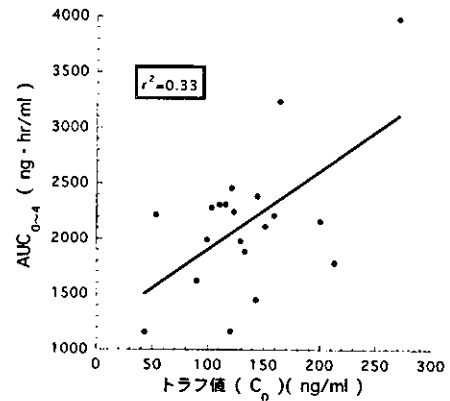


図4-a 血中濃度 (C_0) と AUC_{0-4} の相関性

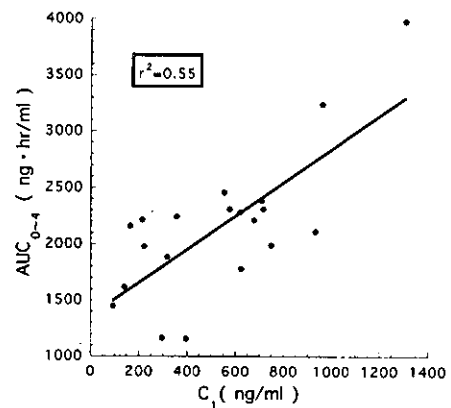


図4-b 血中濃度 (C_1) と AUC_{0-4} の相関性

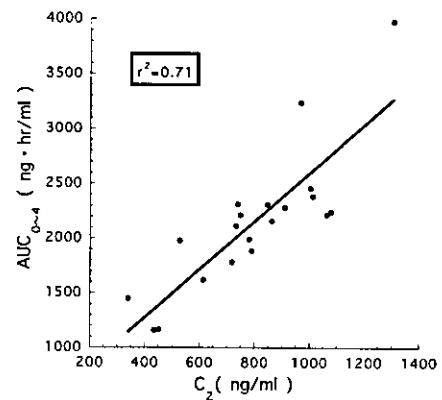


図4-c 血中濃度 (C_2) と AUC_{0-4} の相関性

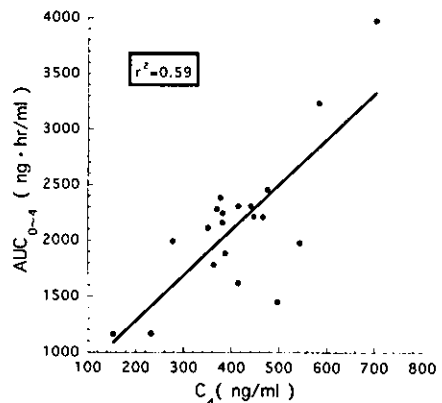


図4-d 血中濃度 (C_4) と AUC_{0-4} の相関性

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. 今日の新移植 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 C₂ 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 AUC₀₋₄ モニタリングの実際. *今日の移植* 2000; 13: 513-521

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**} 中田絃一郎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共同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及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)。

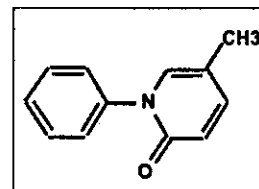
除外基準：

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 ≥70 Torr かつ 労作時 SpO₂ ≤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

Study design:

A multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study
 ratio of randomization : 2 for PFD and 1 for placebo
 medication: pirfenidone tablet or placebo tablet

Concomitant therapy:

Allowed steroid <10 mg/day, immunosuppressant prohibited

Medication schedule

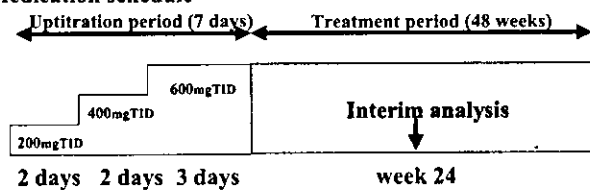


図 2 試験デザインと投薬スケジュール

但し, Grade 2 以上の胃腸症状, 中枢神経症状, または皮疹 (光線過敏症) が発生した場合には用量を減量または中止し, 患者毎に治療用量を選択する。

観察・検査項目:

服薬状況, 臨床症状, 自覚症状・他覚所見, 臨床検査, 肺機能検査, 胸部 X 線検査, 胸部高解造度 CT (HRCT) 検査

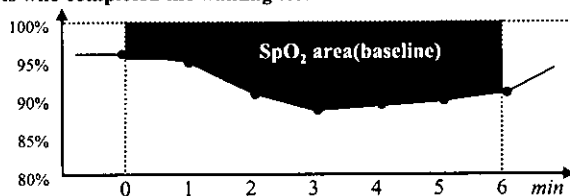
有効性の評価項目: (表 1)

主要評価項目は, トレッドミルを用いた 6 分間定速歩行試験における SpO₂ 経時変化を desaturation area (酸素不飽和面積) として算出し, の薬剤投与前後で比較検討する。(3 ヶ月ごと実施する) (図 3)

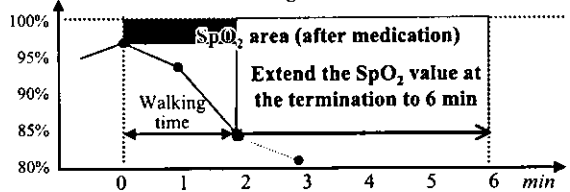
Primary endpoint : 6-min walking test on treadmill

(SpO₂ area : Area between SpO₂ curve and 100% SpO₂)

Patients who completed the walking test



Patients who discontinued the walking test



SpO₂ area(after medication) - SpO₂ area(baseline)
 Condition improves ⇔ Area decrease

図 3 6 分間定速歩行試験による酸素飽和度低下面積

副次的評価項目としては, 安静時の PaO₂, 肺機能検査値 (VC, TLC, DL_{CO}), マーカー (KL-6, SP-D), 画像所見 (胸部 X 線, 高解造 CT), HR-QOL 指標および自他覚所見を設定する。

目標症例数:

S-7701 群 60 例, プラセボ群 30 例 合計 90 例

参加施設数:

25 施設 (表 3)

表 3 試験登録患者数

	Pirfenidone	Placebo	Total
Patients enrolled	74	37	111
Medicated patients	73	36	109
Full analysis set	72	35	107
6 min-walking test			
Baseline completed	55	25	80
Baseline discontinued	17	10	27

実施期間:

2000 年 6 月 ~ 2002 年 3 月

投与観察期間は 1 年としたが, プラセボ服用患者への倫理的配慮から中間解析を 6 ヶ月時点でを行い, 早期の有効性判断が出来るように配慮した。その結果, 9 ヶ月の時点で key open を行い, 盲検性を解除し placebo 投与群にも希望に応じて実薬の服用を提供した。(図 4)

Time schedule of phase 2 study

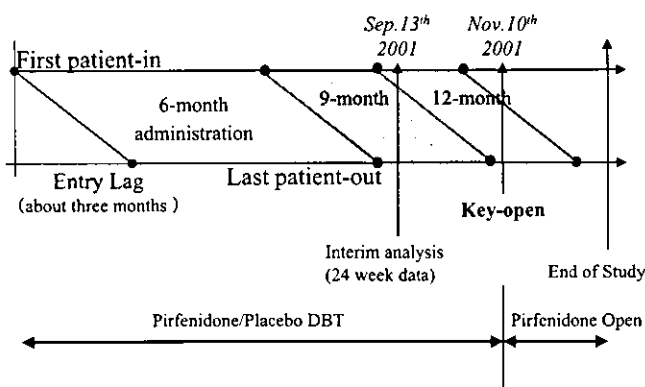


図 4 第 II 相試験の時間経過

研究結果と考察

本試験に適合する患者のスクリーニングを的確に行い、111 例の IPF 患者(臨床診断)がエントリーされた(Pirfenidone 群 74 名, placebo 群 37 例)(表 3)。6 ヶ月間の試験を経て急性増悪症例が 5 例発生したため、緊急開鍵会(緊急キーオープン)が施行された。Pirfenidone 群 0 名, placebo 群 5 例に急性増悪例が偏って発症したことが確認されたため(p<0.0031)(表 5)、効果安全性評価委員会の答申を受けて、9 ヶ月の時点で key open し、全症例の解析を行うこととなった。

トレッドミルを用いた定速 6 分間歩行試験(主要評価項目)では、エントリー時のトレッドミル歩行試験の歩行完結例において、6 ヶ月後の酸素飽和度低下面積が実薬群で有意に改善した(p<0.025)(表 4, 図 5)。9 ヶ月では二群間の有意差はなく、しかし差のある傾向は認められた。9 ヶ月より 6 ヶ月に有意差が認められた理由は、1) トレッドミル歩行に慣れの現象が有る可能性、2) 増悪例が歩行非完結症例として評価対象からはずれたため、などが関与している可能性が示唆された。酸素飽和度最低値(nadir of SpO₂)はプラセボ群に比べて悪化しない傾向はあるものの、有意な差にはいたらず、測定条件によるばらつきが大きいものと推測された。一方、ATS の基準に従い、肺機能の変化を半定量(改善, 不変, 悪化)で評価すると、全症例解析(FAS)では 6 ヶ月で VC, TLC が有意に、さらに 9 ヶ月で P 値が改善した(図 6)。歩行完結例では VC, TLC, SpO₂ に有意な改善が認められた。特にプラセボ群に比べて「悪化」する症例が減少した。

また、画像解析結果から蜂巢肺の減少または消失を認めながったが、すりガラス陰影が減少する症例が認められ、Pirfenidone が構築の改変した線維化を還元する作用は有しないものの、「先行する炎症期」あるいは「早期の線維化期(幼若な線維化)」に対して抑制的に働いている可能性が示唆され、結果的に運動耐用能の悪化を抑制したものと考えられた。

従来の安静時呼吸機能解析において、FAS 解析では minimal SpO₂, VC, TLC の悪化が阻止された可能性を示唆している(図 6)。トレッドミル 6 分間歩行試験の評価法に改善の余地は有るものの、歩

表 4 6, 9 ヶ月治験期間の酸素飽和度低下面積群間比較

	6 months LS mean ± SD	P-Value	9 months LS mean ± SD	P-Value
Full analysis set				
Pirfenidone	8.13 ± 0.03	0.0892	8.12 ± 0.04	0.0923
Placebo	8.23 ± 0.05		8.23 ± 0.06	
Patients completed baseline walking test				
Pirfenidone	8.00 ± 0.04	0.0242**	7.98 ± 0.05	0.0656
Placebo	8.18 ± 0.06		8.15 ± 0.07	

Values were shown as natural logarithmic scale.
Statistical analysis was conducted by ANCOVA using baseline value as covariance.

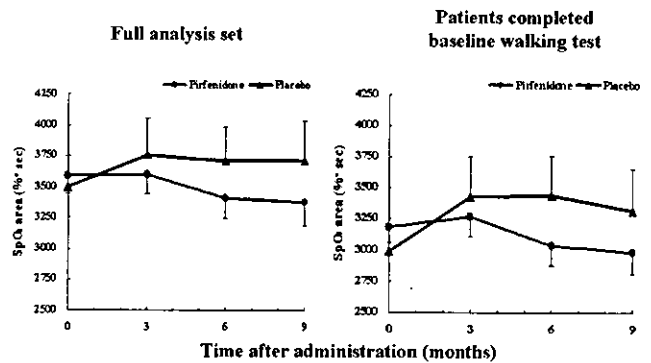


図 5 6, 9 ヶ月治験期間の酸素飽和度低下面積の推移群間比較

表 5 急性増悪の群間比較

	Number of patients		P-value
	total	acute exacerbation (%)	
Pirfenidone	72	0 (0)	P=0.0031
Placebo	35	5 (14.3)	

P-Value obtained using Fisher exact test comparing variance between PFD and placebo.

Note:
One patient in PFD group experienced acute exacerbation 42 weeks after the initiation of the treatment. During the double blind period, the number of patients with acute exacerbation were 0 for PFD and 5 for placebo group. Statistically significant difference between the groups (p=0.0031).

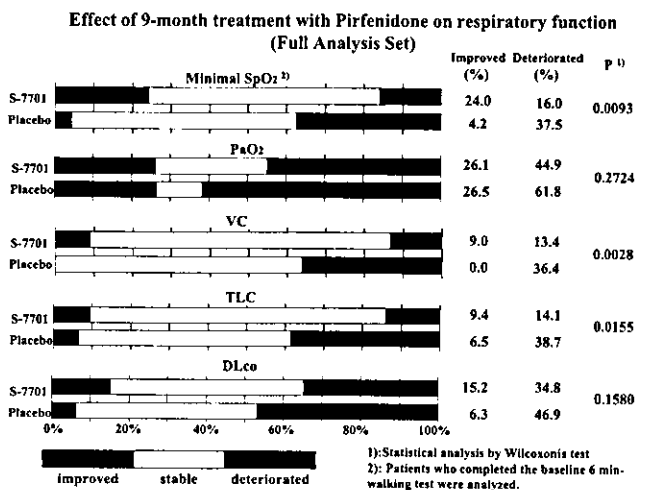


図 6 9 ヶ月安静時呼吸機能変化の群間比較解析

表 6 酸素飽和度低下面積と安静時呼吸機能の相関

Parameter	PaO ₂	Minimum SpO ₂	VC	TLC	DLco
SpO ₂ area	-0.13133 ¹⁾ 0.2021 ²⁾ 96 ³⁾	-0.90321 0.0001 96	-0.48408 0.0001 95	-0.42873 0.0001 90	-0.29281 0.0044 93
Minimal SpO ₂	0.15470 0.1303 97	/	0.43965 0.0001 96	0.39011 0.0001 91	0.24281 0.0184 94
PaO ₂	/	/	0.04840 0.6360 98	0.05758 0.5835 93	-0.05439 0.5987 96

1): Correlation coefficient
2): P value
3): Number of patients.

行試験非完遂例は Pirfenidone の効果が反映されにくい群である可能性が示唆された。歩行非完遂例は歩行試験当初より SpO₂ が著明に低下する例が多く、線維化病態のみならず、肺の血行動態と換気との不均衡を反映している可能性が考えられ、Pirfenidone が血流・換気不均衡の是正には効果が乏しいことを伺わせる。したがって今回の臨床試験エントリー時の歩行試験において、歩行が完遂できないような症例は、Pirfenidone の肺機能改善に関する有効性が期待しにくいと考えられた。

一方、安静時呼吸機能検査項目と、トレッドミル定速歩行試験成績との相関は VC, TLC, DLco で高く、PaO₂ との相関は乏しかった (表 6)。その理由は外来診療における PaO₂ の測定が同一の安静時に行われていないことが反映した可能性を示唆していた。また、歩行試験の完結例と非完結例とを分けて相関を比較してみると、SpO₂ 低下面積ならびに最低値と VC, TLC, DLco との相関は歩行完結例においてのみ認められ、非完結例では相関が認められなかった (表 7)。このことは非完結例では酸素飽和度低下面積が過小評価されており、試験開始時の呼吸機能を正確に反映していない可能性を意味している。一方、間質性肺炎マーカーとの相関は、完結例で酸素飽和度低下面積と SP-D との相関があり、KL-6 の相関は認められなかった。この結果の意味づけは難しいが、両者の分子量が 10 倍程度異なるため、血中への移行性が直線的であるか否かに依存している可能性が示唆された。

本剤の副作用については、米国における臨床試験と同様に、光線過敏症が 49.3%、胃部不快感 25.3%、食思不振 25.3%、嘔気 17.3% に認められたが、いずれも服薬の減量により治験続行が可能であった (表 8)。また、3 症例に p-ANCA 上昇例が

表 7 歩行試験完結例と非完結例の酸素飽和度低下面積あるいは最小値との相関

Primary endpoint		Secondary endpoint					
		PaO ₂	VC	TLC	DLco	KL-6	SP-D
Area of SpO ₂	Correlation	-0.12370	-0.54602	-0.50589	-0.37838	0.21329	0.25516
	P value	0.3006	0.0001	0.0001	0.0015	0.0741	0.0350
	n	72	71	68	71	71	70
Minimum of SpO ₂	Correlation	0.12964	0.50868	0.49458	0.31045	-0.21066	-0.21627
	P value	0.2778	0.0001	0.0001	0.0084	0.0778	0.0596
	n	72	71	68	71	71	70

Patients uncompleted baseline walking test

Primary endpoint		Secondary endpoint					
		PaO ₂	VC	TLC	DLco	KL-6	SP-D
Area of SpO ₂	Correlation	-0.20325	0.00415	0.17471	0.19283	0.04699	-0.31392
	P value	0.3408	0.9846	0.4368	0.3899	0.8274	0.1352
	n	24	24	22	22	24	24
Minimum of SpO ₂	Correlation	0.26986	0.00587	-0.15607	-0.09765	-0.28850	0.01726
	P value	0.1920	0.9778	0.2383	0.6576	0.1619	0.9347
	n	25	25	23	23	25	25

表 8 副作用発現頻度

	Number of patients (%)	
	Pirfenidone (n=73)	Placebo (n=36)
Photosensitivity	36 (49.3)	0 (0.0)
Discomfort of stomach	17 (23.3)	2 (5.6)
Heartburn	10 (13.7)	1 (2.8)
Anorexia	20 (27.4)	2 (5.6)
Nausea	16 (21.9)	2 (5.6)
Sleepiness	11 (15.1)	5 (13.9)
Fatigue	12 (16.4)	1 (2.8)
γ-GTP	20 (27.4)	2 (5.6)

認められ、一例は血管炎の組織診断が腎臓で得られたが、薬剤との因果関係は申請書類を介して検討されている。

結 論

これらの結果より、1) Pirfenidone は急性増悪を有意に抑制した。2) 主要評価項目としたトレッドミル定速 6 分間歩行試験において、6 ヶ月後の酸素飽和度低下面積がプラセボ群と実薬群で有意差があった (p<0.025)。3) 安静時呼吸機能においても VC, TLC, DLco において悪化が抑制された。以上の結果から、本剤は IPF の進展阻止ならびに急性増悪の阻止を介して、QOL や予後の改善に貢献していると考えられた。

表9 治験参加施設および責任医師一覧

	医療機関名	科名	責任医師
5)	札幌医科大学医学部附属病院	第三内科	高橋 弘毅
6)	東北大学医学部附属病院	遺伝子・呼吸器内科	海老名雅仁
7)	新潟大学医学部附属病院	第二内科	鈴木栄一
8)	自治医科大学附属病院	呼吸器内科	杉山幸比古
9)	虎の門病院	呼吸器科	中田紘一郎
10)	日本医科大学付属病院	第四内科	吾妻安良太
11)	東京医科歯科大学医学部附属病院	呼吸器科	吉澤 靖之
12)	帝京大学医学部附属病院	内科	大田 健
13)	順天堂大学医学部附属順天堂醫院	呼吸器内科	福地義之助
14)	東京女子医科大学大学院	第一内科	永井 厚志
15)	公立昭和病院	呼吸器科	松岡 緑郎
16)	日本赤十字社医療センター	第一呼吸器科	折津 愈
17)	埼玉県立循環器・呼吸器病センター	呼吸器内科	金澤 實
18)	天理よろづ相談所病院	呼吸器内科	田口 善夫
19)	京都大学医学部附属病院	呼吸器内科	長井 苑子
20)	公立陶生病院	呼吸器・アレルギー内科	谷口 博之
21)	浜松医科大学附属病院	第二内科	千田 金吾
22)	神戸市立中央市民病院	呼吸器内科	片上 信之
23)	国立療養所近畿中央病院	内科	井上 義一
24)	国立姫路病院	内科	望月 吉郎
25)	広島大学医学部附属病院	第二内科	河野 修興
26)	愛媛大学医学部附属病院	第二内科	濱田 泰伸
27)	熊本大学医学部附属病院	第一内科	菅 守隆
28)	長崎大学医学部附属病院	第二内科	門田 淳一
29)	大分医科大学附属病院	第三内科	津田 富康

参考文献

- 1) Margolin, S. B. and Lefkowitz, S: A novel pharmacologic agent for prevention and resolution (removal) of lung fibrosis. FASEB J. 8 (4) ; A382. 1994.
- 2) Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, Hata S, Iwasaki Y, Nemoto M, Shirai K, Yamauchi S, Margolin SB, Shimizu F, Kurokawa K: Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. Kidney International 63; S239-243, 1997.
- 3) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone -Results of prospective, open-label phase II study-. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1061-1069.
- 4) L P Nicod: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 354: 268-269, 1999,
- 5) Azuma A, Tsuboi E, Abe S, Nukiwa T, Nakata K, Nagai S, Taguchi Y, Suga M, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. 22: A Placebo Controlled and Double Blind Phase II Clinical Study of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2002, Abstract of Int. Conference (Atlanta). 729.

【平成 14 年度】

膠原病関連間質性肺炎における **Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)** の臨床像および予後の検討

千田 金吾* 中村祐太郎 須田 隆文 榎本 紀之

原因不明の間質性肺炎における nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) は usual interstitial pneumonia (UIP) に比し予後良好な臨床病理学的概念とされている。しかし、膠原病関連間質性肺炎における NSIP については、その頻度や予後は未だ明らかとなっていない。今回我々は膠原病関連間質性肺炎における NSIP の臨床像および予後の検討を行った。対象と方法:最終的に 43 例の IP-CVD 症例の外科的肺生検所見を組織型別に分類し、IP-CVD における NSIP の臨床的特徴および予後を比較検討した。また同時に IIP 症例 98 例とも比較を行った。結果:IP-CVD では 26 人 (57%) が NSIP, 17 人 (35%) が UIP であった。一方 IIP では 76 人 (65%) が UIP, 22 人 (19%) が NSIP であった。予後については IP-CVD では UIP と NSIP の間に有意差は認めず ($p=0.3863$), IIP において NSIP が UIP に比し有意に良好であった ($p=0.022$)。結論: NSIP は IP-CVD においては最もよくみられる組織型であり、予後については UIP との間に差はみられなかった。これらより IP-CVD の病理組織型別の臨床像および予後は、IIP での結果とは異なり、臨床における病理組織型分類の意義について今後更に検討して行く必要があると考えられた。

Nonspecific Interstitial Pneumonia in Collagen Vascular Diseases: Its Clinical Features and Prognostic Significance

Kingo Chida, Yutaro Nakamura, Takafumi Suda, Noriyuki Enomoto

Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Background: Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) has recently been described as a distinct clinicopathological entity among idiopathic interstitial pneumonias (IIP), having more favorable prognosis than usual interstitial pneumonia (UIP). Although NSIP was initially reported to also occur in patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (IP-CVD), the prevalence of NSIP and its prognostic significance in IP-CVD remains to be determined. Thus, we attempted to clarify clinical characteristics and prognostic significance of NSIP in IP-CVD. *Methods:* We histologically examined surgical lung biopsies from 43 patients with IP-CVD based on a current classification of interstitial pneumonias, and assessed the clinical characteristics and prognostic significance of NSIP in IP-CVD. We also studied 98 patients with biopsy-proven IIP, and compared the prognostic significance of histopathologic subclassification in IIP with that in IP-CVD. *Results:* In IP-CVD, twenty-six patients (60%) were classified as NSIP, 17 (40%) as UIP, and none as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Of the patients with IIP, 76 (65%) were categorized into UIP and 22 (19%) into NSIP, and 19 (16%) into BOOP and desquamative interstitial pneumonia (DIP) / respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease (RB-ILD). No significant difference in survival rates was observed between UIP and NSIP in IP-CVD ($p=0.3863$), while, in IIP, NSIP has a significant better survival than UIP ($p=0.022$). *Conclusions:* These results suggest that NSIP is the most common histologic patterns seen in IP-CVD and, unlike in IIP, the prognosis of NSIP patient may not be different from those of UIP patients in IP-CVD.