

- 2) 谷口博之. 【特発性肺線維症の急性増悪をめぐって】 特発性肺線維症の急性増悪 林総診断基準と問題点 日本胸部臨床. 2005; 1067-1075.
- 3) Hyzy, R., Huang, S., Myers, J., Flaherty, K. & Martinez, F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 132, 1652-8 (2007).
- 4) 玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之, 他. 【ONO-5046・Naの臨床的研究】 好中球エラスターゼ阻害剤 ONO-5046・Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討 第III相二重盲検比較試験 臨床医薬 1998;14;289-318.
- 5) Zeiher, B. G. *et al.* Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 32, 1695-702 (2004).
- 6) 本田亮一, 山口文信, 加藤由加梨, 他. Sivelestatの投与により早期に人工呼吸より離脱し得た肺癌合併慢性間質性肺炎急性増悪の一例 日本呼吸管理学会誌 2003;261
- 7) 妹川史朗, 佐野武尚, 戸舘亮人, 他. シベレスタット及びステロイド剤の併用で改善した間質性肺炎による急性呼吸不全の2例. 本呼吸器学会雑誌 2006 27-33.
- 8) 石井芳樹, 北村 諭. 【ONO-5046・Naの臨床的研究】 好中球エラスターゼ阻害剤 ONO-5046・Naの特発性間質性肺炎の急性増悪に対する有効性, 安全性及び有用性の検討 第III相試験. 臨床医薬 1998;14;421-446.
- 9) 石井芳樹, 北村 諭. 【ONO-5046・Naの臨床的研究】 好中球エラスターゼ阻害剤 ONO-5046・Naの特発性間質性肺炎の急性増悪に対する有効性と安全性の検討 第II相試験. 臨床医薬 1998;14;397-420.
- 10) 佐藤長人, 萩原弘一, 金澤 實, 他. 中球エラスターゼ阻害剤を使用した急性肺傷および間質性肺炎症例の臨床的検討. 日本呼吸器学会雑誌 2007; 237-242.
- 11) Lee, C. T. *et al.* Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 304, 192-6 (1981).
- 12) 濱田泰伸, 坂谷光則, 西岡真輔. 気管支肺胞洗浄液中の好中球エラスターゼ活性が高値を示した特発性間質性肺炎の1例. 日本胸部疾患学会雑誌 1997;1238-1244.
- 13) 海老名雅仁. DAD (diffuse alveolar damage) の病態と新たな治療戦略 急性肺損傷と特発性間質性肺炎の急性増悪の病態の類似性. 日本呼吸器学会雑誌 2006;89.
- 14) Zeiher, B. G., Matsuoka, S., Kawabata, K. & Repine, J. E. Neutrophil elastase and acute lung injury: prospects for sivelestat and other neutrophil elastase inhibitors as therapeutics. *Crit Care Med* 30, S281-7 (2002).
- 15) Kawabata, K. *et al.* Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 161, 2013-8 (2000)

特発性肺線維症に対する NAC 吸入療法施行患者における 副作用中止例および急性増悪例の臨床的検討

坂東 政司 細野 達也 中屋 孝清 大野 彰二
杉山幸比古*

昨年度の本研究報告において、当科における特発性肺線維症 (IPF) に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法の長期効果に関する臨床的検討結果を報告した。その中で NAC 吸入療法を開始した 23 例中 1 年未満での副作用による中止を 4 例、1 年以上継続できた 14 例においても、副作用による中止を 2 例認めた。また、1 年以上継続できた 14 例中 4 例で急性増悪 (AE) を認めた。本年度は、副作用中止 6 例および AE 4 例を対象とし、NAC 吸入療法を継続する上での諸問題について臨床的検討を行った。

副作用による中止 6 例中 5 例は女性で、原因は咳誘発が最も多く 3 例で、食欲低下、呼吸困難、悪臭が各 1 例であった。経時的に肺機能検査を施行しえた 3 例中 2 例は吸入による治療効果を認めていた症例であった。

AE をきたした 4 例の吸入開始前の重症度は I 度 2 例、II・III 度が各 1 例で、AE 非併発 10 例の重症度分布との間に有意差は認めなかった。また、吸入開始前の %FVC、%DLco は AE 非併発例との間に有意差を認めなかったが、経時的に肺機能検査を施行しえた AE 3 例はいずれも吸入継続中に悪化を認めていた。

以上より、NAC 吸入療法は、軽症 IPF の有力な治療法の 1 つと考えられるが、経時的に悪化を認める症例では AE の発症に留意すべきと考えられた。また、有効性を検討する際には、副作用による中止例についても十分考慮する必要があるものと思われた。

Treatment termination due to adverse events and acute exacerbation in cases with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing NAC inhalation

In the report on idiopathic pulmonary fibrosis of the last fiscal year, we demonstrated the results of clinical analysis on the long-term effect of NAC inhalation for the disease. Of 23 cases undergoing NAC inhalation, treatment was terminated in 9 cases within 1 year (4 cases due to adverse effect) and in 2 of 14 cases that continued the treatment for 1 year or longer due to adverse effect. Acute exacerbation (AE) was observed in four of 14 cases that continued the treatment for one year or longer. In this fiscal year, we clinically analyzed the obstacles in continuing NAC inhalation. NAC inhalation was terminated in six cases due to adverse effect and five were female cases. Coughing was the most frequent reason and found in three cases, followed by appetite loss, dyspnea, and foul smell in one case each. Of them, the treatment was effective in two of three cases that underwent pulmonary function tests over time. As pretreatment severity of the 4 cases developing AE, grade I was found in 2 while grade II and III in 1 each, and there was no significant difference in the distribution of severity compared with 10 cases without AE. In addition, pretreatment %FVC and %DLco revealed no significant difference compared with the cases without AE. AE was observed 38.3 months (18 - 88 months) on average after the beginning of the inhalation, and three of four cases developed symptoms despite the continuation of the therapy. Taken together, NAC inhalation is considered one of the most effective treatments for mild IPF. However, prevention of the development of AE during the therapy is difficult, and in analyzing the efficacy, it is necessary to fully take into account the cases that had to stop the therapy due to adverse effect.

はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は、原因不明で、予後不良な進行性疾患である¹⁾。副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬との併用による抗炎症療法のみでは生存期間の改善は困難であり²⁾、肺胞上皮損傷と線維芽細胞の異常制御をターゲットとした新たな治療戦略として、N-アセチルシステイン (NAC) やピルフェニドン、インターフェロン- γ (IFN- γ)、エンドセリン受容体拮抗薬などが注目されている³⁾。

NAC療法については、大量経口投与がステロイド薬およびアザチオプリンの併用において肺活量 (VC) や拡散能 (DLco) の経年的な低下を有意に抑制したとする大規模臨床試験の結果が報告⁴⁾されているが、脱落率が高かった点において、データを解釈する上で若干の問題点を指摘する報告もみられる⁵⁾。

また近年、IPFの自然経過に関し、個々の症例でその進行速度は様々で^{6,7)}、急性増悪 (acute exacerbation; AE) の概念が欧米においても認識され始めている^{7,8)}。このようなIPFの臨床経過の多様性が、新規薬剤による無作為化二重盲検比較臨床試験での有効性の証明や再現性を困難にしている可能性が考えられる。

以上の点を踏まえ、当科で施行したNAC吸入療法例の中で、副作用中止6例およびAE4例を対象とし、NAC吸入療法を継続する上での諸問題を明らかとすることを目的に臨床的検討を行った。

対象および方法

1994年から2006年までの間に当科にて外科的肺生検を施行したびまん性肺疾患113例中、IPFと診断したのは34例であった。NAC単独吸入療法は23例で施行され、1年未満での副作用による吸入中止を4例、1年以上継続できた14例においても、副作用による中止を2例認めた。また、1年以上継続できた14例中4例でAEを認めた。今回、副作用中止6例およびAE4例を対象とし、レトロスペ

クティブに臨床的検討を行った。NACはNAC 1A 352.4 mg (2mL) に生理食塩水 8 mL を加え、1日2回朝・夕に超音波ネブライザーにて吸入した。

結 果

1) 副作用による中止例の検討

表1に副作用によるNAC吸入療法中止6例と1年以上吸入継続が可能であった12例の臨床背景を示す。NAC中止群は6例中5例が女性で、非喫煙者が多かった。原因としては、咳誘発が3例と最も多く、いずれも女性であった。その他、食欲低下、呼吸困難の増悪、悪臭が各1例であった。吸入開始前の肺機能検査値は、NAC中止群で努力肺活量 (FVC) が有意に低値であったが、対標準FVC (%FVC) には差を認めなかった。その他の臨床検査値には両群間で有意差を認めなかった。経時的に肺機能検査が施行可能であった3例中2例はNAC吸入による治療効果を認めていた。図1に経時的に肺機能検査値の推移が評価可能であった1例の臨床経過を示す。%FVCおよび%DLcoはNAC吸入療法中は安定していたが、副作用による中止後に悪化を認めた。

表1 副作用によるNAC吸入療法中止6例と吸入継続12例の臨床背景

	NAC中止群	NAC継続群
Subjects n	6	12
Age yrs	63.2 (45-72)	62.8 (50-74)
Sex		
Male	1	9
Female	5*	2
Smoking status		
Current	1	4
Former	1	4
Never	4	4
KL-6 U/mL	1632 ± 598	2606 ± 1282
SP-A ng/mL	102 ± 31	112 ± 151
SP-D ng/mL	420 ± 109	389 ± 73
LDH IU/L	429 ± 54	476 ± 142
FVC (L)	1.93 ± 0.74**	2.62 ± 0.55
%FVC (%)	76.0 ± 19.1	85.3 ± 12.3
%DLco (%)	41.8 ± 16.9	39.3 ± 16.2
PaO ₂ (Torr)	86.3 ± 4.8	83.6 ± 12.5

* p<0.02 ** p<0.05

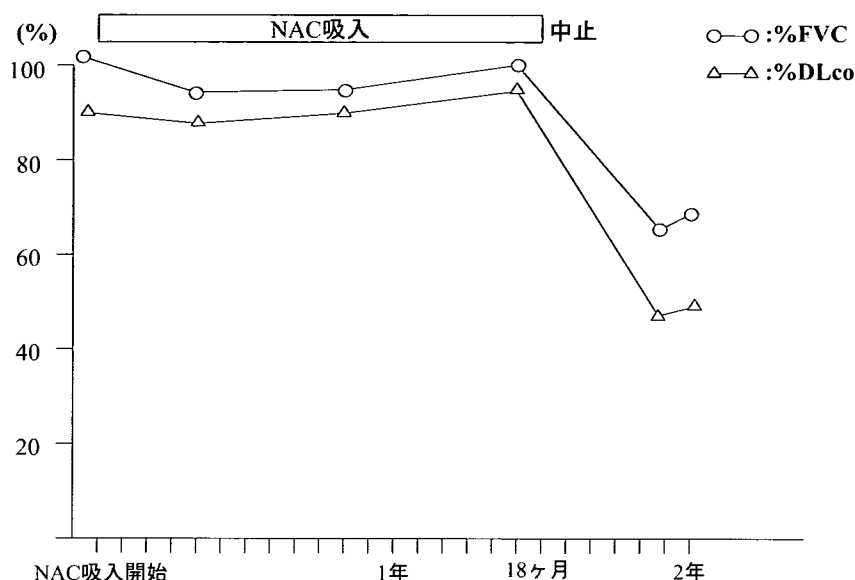


図1 副作用により中止した1例の経時的肺機能検査値の推移

2) AE をきたした症例の検討

AE 4例は、NAC 吸入開始後平均 38.3 ヶ月(18 ~ 88 ヶ月)で発症し、全例死亡した。4例中3例はNAC 吸入療法継続中にAEを発症した。表2にAEをきたした4例の臨床背景を示す。重症度はI度2例、II・III度が各1例で急性増悪非併発例10例の重症度分布との間に有意差を認めなかった。また、吸入開始前の間質性肺炎血清マーカーや肺機能検査値は両群間で有意差を認めなかった。経時的に肺機能検査を施行しえた3例はいずれもAEを発症する前から悪化を認めていた。図2にNAC吸入療法継続中にAEをきたした1例の肺機能検査値の推移を示す。NAC吸入継続中に%FVCおよび%DLcoは悪化しており、約1年後にAEを発症した。

表2 急性増悪発症4例および非発症10例の臨床背景

	急性増悪併発 (n=4)	急性増悪なし (n=10)
重症度		
I	2	6
II	1	1
III	1	2
IV	0	1
M/F	4/0	5/5
Age	55.8±9.2	64.7±8.9
PaO ₂	86.1±15.9	83.8±10.6
PaCO ₂	43.3±4.5	40.8±4.0
Smoking (+)	4 (100%)	5 (50%)

考 察

今回、副作用中止6例およびAE4例を対象とし、NAC吸入療法を継続する上での諸問題について臨床的検討を行った。

NAC吸入療法の実施における諸問題としては、副作用などによる脱落中止や吸入アドヒアランス、吸入方法や量などがあげられる。また、NAC吸入療法を中止・中断する理由としては、①治療効果を認めない場合、②咳誘発などの副作用により継続が困難な場合、③AEにより吸入が不可能となる場合、④IPFの進行や他の病因により死亡した場合、⑤定期受診の自己中断や転院に伴う転帰不明、⑥新しい臨床試験に参加した場合、などが考えられる。今回の検討では、副作用による脱落例を6例(26.1%)認めた。IPFに対するNAC療法は、経口NAC大量療法での有用性が報告されているが⁴⁾、NAC群80例中16例(20%)、プラセボ群75例中16例(21%)の脱落例を認めた点において、その臨床的有用性を解釈する上で若干の問題点を指摘する報告⁵⁾もあり、すべてのIPF患者に対する標準的治療法とは認識されていないのが現状である。IPFを対象とした新規治療薬

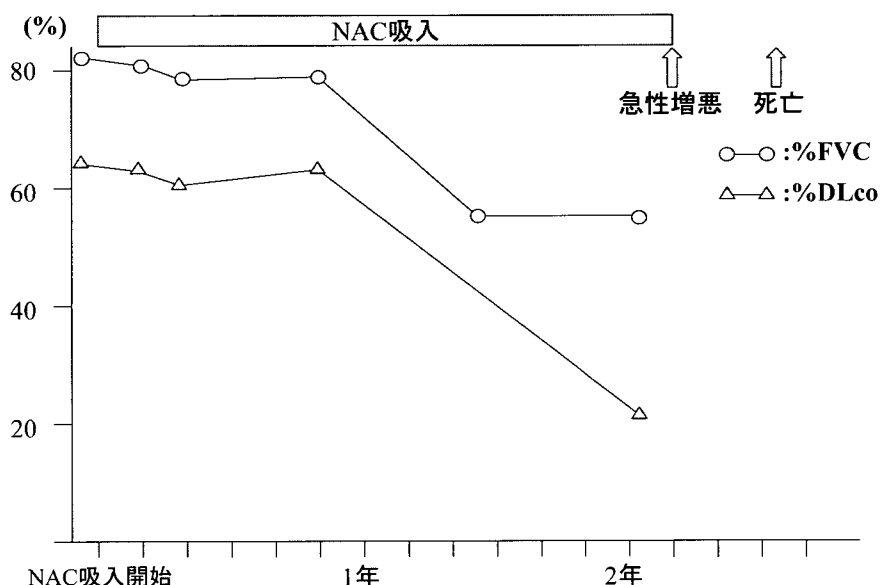


図2 急性増悪を発症した1例の経時的肺機能検査値の推移

による臨床試験での脱落率は、IFN- γ で162例中33例(20.4%)、ピルフェニドンで73例中16例(22%)、エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン)で74例中25例(33.8%)と報告^{9,11)}されているが、これらの臨床試験におけるプラセボ群においても16~29%の脱落症例を認めていることから、IPFを対象とした臨床試験ではNACに限らず約3~5人に1人は脱落する可能性があり、その取り扱いについては十分考慮する必要があるものと考えられる。NAC吸入療法に関しては、本邦のTomioakaらの報告¹²⁾においてNAC吸入群15例中3例(20%)の脱落例が報告されているが、副作用による中止例はなかったとしている。今回の検討では、副作用中止群は6例中5例が女性で、咳誘発による3例はいずれも女性であったことから、女性IPFでのNAC吸入療法導入時には、とくに留意すべき注意点である可能性が示唆された。

今回の検討では、1年以上NAC吸入療法を施行した14例中4例(28.6%)でAEが発症した。IPFにおけるAEの発症頻度に関しては、研究デザインや対象者数などにより様々で、5~61%と報告されている⁸⁾。AEの危険因子や発症予防については、まだ不明な点も多く、今回の検討においても、AE発症群と非発症群におけるNAC吸入開始前の臨床背景や検査値に有意差は認めなかった。しかし、経時的に肺機能検査を施行しえたAE3例はいずれもAE発症前から悪化を認めていたことから、NAC

吸入療法継続にもかかわらず悪化する症例では、AE発症の可能性について留意すべきと考えられた。

最後に、本検討は症例数が限られた単一施設でのケースコントロール試験であり、NAC吸入療法中における諸問題の解析には限界があるものと思われる。現在進行中である多施設共同治療研究の結果が期待されるが、その有効性を検討する際には、副作用やAEによる脱落中止例についても十分考慮すべきであると考えられた。

参考文献

- 1) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000.
- 2) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, *et al.* Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-2174.
- 3) Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 330-338.
- 4) Demedts M, Behr J, Buhl R, *et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-2287.
- 5) Bennett L, Crouse R, Feldstein D. Clinical use

- of evidence-based medicine — clinical questions: Acetylcysteine, a new treatment for an old foe? *Wisconsin Med J* 2006; 105: 6-7.
- 6) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 7) Selman M, Carrillo G, Estrada A, *et al.* Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE* 2007; 2: e482.
- 8) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, *et al.* Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-643.
- 9) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, *et al.* A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
- 10) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- 11) King TE, Behr J, Brown KK, *et al.* Build-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
- 12) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, *et al.* A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449-455.

特発性肺線維症に対する N- アセチルシステイン吸入療法の 有用性と効果発現メカニズムに関する検討

山崎 陽子¹ 杉野 圭史¹ 佐野 剛¹ 坂本 晋¹
建部 順子² 盛田 俊介² 本間 栄^{1*}

【目的】特発性肺線維症 (IPF) に対する N- アセチルシステイン (NAC) 単独吸入療法の有用性を明らかにし, その効果発現メカニズムを検討する。【対象および方法】2006年3月から2007年10月までに当科に入院した未治療の IPF 患者 10 例 (男性 7 例, 女性 3 例, 平均年齢 73.2 ± 6.7 歳, clinical IPF 8 例, pathological IPF 2 例) を対象に, NAC (352.4mg × 2/日) を超音波ネブライザーで吸入し, 吸入前および 6 ヶ月後, 12 ヶ月後の臨床症状, 胸部 CT, 呼吸機能ならびに間質性肺炎の活動性マーカーについて比較し, 効果判定を行った。また, 重症度 I, II 度の無治療の IPF 患者 5 例を対照コントロールとして呼吸機能 (FVC, %DLco) の経時的変化について比較した。次に 2007 年 12 月以降に入院し, NAC 吸入療法を導入した IPF 患者 4 例 (全例男性, 平均年齢 75.5 ± 3.8 歳, 全例 clinical IPF) を対象に, NAC 吸入前および 1 ヶ月後における血中総グルタチオン (GSH), 酸化型グルタチオン (GSSG), 尿中 8OHd-G および血中ヒドロペルオキシド (H₂O₂) 量を経時的に測定した。【結果】6 ヶ月後の効果判定は, 10 例中 3 例 (重症度 I 度 1 例, II 度 2 例) で改善, 6 例で不変 (I 度 3 例, II 度 1 例, III 度 1 例, IV 度 1 例), 1 例で悪化 (重症度 III 度) であった。一方, 12 ヶ月後の効果判定は, 4 例すべてにおいて不変であった (I 度 2 例, II 度 1 例, III 度 1 例)。また重症度 I, II 度の NAC 治療群と無治療群との比較では, FVC の減少量が無治療群で多い傾向にあった。次に血中 H₂O₂ 量は, 8 例の健常者と比して IPF 患者 4 例で有意に高く (p = 0.04), 4 例中 3 例で NAC 吸入 1 ヶ月後に低下していた。また尿中 8OHd-G 量は測定可能であった 3 例中 2 例で低下を認めた。一方, 血中 GSH 量は NAC 吸入 1 ヶ月後に増加を認めたが, 還元型 GSH/酸化型 GSH 比は不変であった。【考察】IPF 患者における NAC 吸入療法の短期的および長期的有用性が確認された。一方, NAC 吸入療法により, 血中 GSH 量の増加を認めたが, 還元型 GSH/酸化型 GSH 比の改善までには至らず, 今後さらに症例を蓄積し検討する必要があると考えられた。

An assessment of the clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis

Yoko Yamazaki¹⁾, Keishi Sugino¹⁾, Go Sano¹⁾, Susumu Sakamoto¹⁾
Junko Tatebe²⁾, Shunsuke Morita²⁾, and Sakae Homma¹⁾

1) *Department of Respiratory Medicine*

2) *Department of Clinical Laboratory, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan*

Objectives: The aim of this study was to assess the clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy on lung function and oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Subjects and Methods: We conducted a retrospective study of 10 patients with progressive IPF (7 males, 3 females; mean age 73.2 ± 6.7 y, 8 clinical IPF, 2 pathological IPF) between March 2006 and October 2007. All patients were treated with 352.4 mg of inhaled NAC twice daily for 6 or 12 months. Before and after the inhaled NAC therapy on 6 and 12 months, clinical symptoms (dyspnea on exercise), pulmonary function tests, chest CT scan images, and serum inflammatory parameters (KL-6, SP-D) were evaluated. Furthermore, we compared a change in FVC and % DL_{CO} between 5 patients with untreated IPF and 8 patients who received inhaled NAC therapy for 12 months. In addition, before and after 1 month of inhaled NAC therapy, the level of total GSH, glutathione disulfide (GSSG), and hydrogen peroxide (H₂O₂) in peripheral blood and 8OHd-G in urine were measured in 4 patients (all males; mean age 75.5 ± 3.8 y) with IPF.

Results: After 6 months of inhaled NAC therapy, 3 out of 10 patients were improved (disease severity of stage I in 1 and stage II in 2). Six patients remained unchanged (disease severity of stage I in 3, stage II in 1, and stage III and IV in 1 of each) and one patient deteriorated (disease severity of stage III in 1). On the other hand, after 12 months, all 4 patients remained unchanged (disease severity of stage I in 2, and stage II and III in 1 of each). The reduction rate of FVC during 12 months was smaller in patients with NAC inhalation therapy than that in untreated patients. The H₂O₂ of the peripheral blood in patients with IPF (n=4) revealed significantly higher than that in healthy controls (n=8). There was an increase of total GSH, reduced GSH and oxidized GSH accompanied by a decrease of H₂O₂ in peripheral blood and 8OHd-G in urine after 1 month NAC inhalation therapy in IPF.

Conclusions: This study suggest that inhaled NAC therapy should be considered as an adjunct or initial therapy for progressive IPF.

緒 言

IPFの発症に活性酸素による肺傷害が関与していることが示唆され¹⁾、近年 Demedts ら²⁾は大規模比較試験によるNACの経口併用投与の有用性を報告した。一方、本邦では、NAC単独吸入の有用性が示唆されている^{3,4)}。

そこで今回、IPFにおけるNAC吸入療法の短期および長期効果を検討し、さらにNAC吸入療法の効果発現のメカニズムをオキシダントとの関連性において検討した。

対象および方法

2006年3月から2007年10月までに当科に入院した未治療のIPF患者10例(男性7例、女性3例、平均年齢73.2±6.7歳、clinical IPF 8例、pathological IPF 2例)を対象に、NAC(352.4mg×2/日)を超音波ネブライザー(NE-U07, オムロン)で吸入させ、吸入前、6ヶ月後および12ヶ月後のA)臨床症状(呼吸困難:H-J分類)、B)胸部CT(すりガラス

陰影、蜂巣肺)、C)呼吸機能(FVC)、D)血清中の活動性マーカー(KL-6, SP-D)の4項目を用いて、効果判定を行った。判定は上記4項目中3項目以上改善した場合を改善、3項目以上悪化した場合を悪化、それ以外を不変とした。また判定基準に関しては、厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班の臨床試験基準に準じた(表1)。さらに重症度I、II度8例のFVCおよび%DLcoの経時的変化について、同重症度で無治療のIPF5例と比較した。

次に、2007年12月以降、当院に入院した未治療のclinical IPF 4例(全例男性、平均年齢75.5±3.8歳)を対象に、抗酸化物質である血中GSH量、酸化ストレスマーカーである尿中8OHd-G量および血中ヒドロペルオキシド(H₂O₂)量をNAC吸入前および1ヶ月後に測定した。なお血中GSH量は、Oxis Research社のGSH/GSSG-412 assay kit、尿中8OHd-G量は8OHd-G測定用ELISA kit、血中H₂O₂量は、イタリアWISMERLL社の活性酸素フリーラジカル分析装置(F. R. E. E)を用いて測定した。

<p>A) 臨床症状(呼吸困難)の変化</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 改善: H-J分類で一段階以上改善した場合 2. 不変: H-J分類で段階評価に変化がなかった場合 3. 悪化: H-J分類で一段階以上悪化した場合 <p>B) 胸部CT所見の変化</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 改善: GGOの改善を認める場合 2. 不変 3. 悪化: GGOの悪化を認める場合 	<p>C) FVCの投与開始前からの変化</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 改善: 10%以上の増加 もしくは200ml以上の増加 2. 不変: 10%未満の増加, 減少 3. 悪化: 10%以上の減少 もしくは200ml以上の減少 <p>D) KL-6, SP-Dの変化</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 改善: 20%以上の増加 2. 不変: 20%未満の増加, 変化なし, 20%未満の減少 3. 悪化: 20%以上の減少 <p><u>*2項目で評価が分かれた場合は、1項目でも悪化していれば悪化、悪化の評価がなく、1項目でも改善していれば改善、それ以外を不変とした。</u></p>
---	---

表1 効果判定基準

1: 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2: 同 臨床検査科

* 分担研究者

表 2 患者背景

症例	年齢	性別	S.I.	基礎疾患	診断	重症度	観察期間
1	76	F	800	HT	c-IPF	I	6ヶ月
2	79	M	645	—	c-IPF	I	6ヶ月
3	80	M	360	CI	c-IPF	II	6ヶ月
4	71	M	300	DM	c-IPF	II	6ヶ月
5	75	M	1000	HT	c-IPF	II	6ヶ月
6	71	M	2150	PBC	c-IPF	IV	6ヶ月
7	74	M	1040	Psoriasis vulgaris	p-IPF	I	12ヶ月
8	77	F	200	HT	c-IPF	I	12ヶ月
9	62	F	760	—	p-IPF	II	12ヶ月
10	85	M	500	OMI	c-IPF	III	12ヶ月

結 果

対象症例 10 例の患者背景を表 2 に示す。6 ヶ月後の治療効果判定は、10 例中 3 例(重症度 I 度 1 例, II 度 2 例)で改善, 6 例で不変 (I 度 3 例, II 度 1 例, III 度 1 例, IV 度 1 例), 1 例が悪化 (重症度 II 度)であった。また 12 ヶ月後の効果判定は、4 例全例とも不変であった。これらの結果を重症度別にみると, I 度:4 例中 3 例(75%)で改善, 1 例(25%)で不変, II 度:4 例中 2 例 (50%)で改善, 1 例が不変で 1 例が悪化, III, IV 度:1 例ずつとも不変であった (表 3, 4)。さらに重症度 I, II 度の無治療の IPF 患者 5 例との経時的比較では, 有意差はないものの, FVC の減少量は無治療群で多い傾向にあった。一方, %DLco の減少量は, 両群間で殆ど差は認められなかった (図 1A, B)。

次に 4 例の IPF 患者で血中 H₂O₂ 量を 8 例の健康者と比較したところ, 有意に IPF 患者で高値を示した (図 2)。また NAC 吸入療法 1 ヶ月後には, 4 例中 3 例において血中 H₂O₂ 量が低下した (図 3A)。同様に, 尿中 8OHd-G 量も 3 例中 2 例で低下した (図 3B)。一方, 血中 GSH 量は増加を認めたが, 同時に GSSG も増加した為, 還元型 GSH/酸化型 GSH 比は殆ど不変であった (表 5)。

考 察

肺内で発生したオキシダントが, 直接的あるいは間接的に肺傷害をもたらし, IPF の病態に関与していることが近年明らかとなった⁵⁾。臨床的效果に関しては, 2005 年には IFIGENIA Study Group より NAC の内服治療に関する大規模 RCT が報告され, プラセボ群に比較して 12 ヶ月後の時点で生命予後の改善は得られなかったものの, VC および DLco の低下が有意に抑制されることが明らかとなった²⁾。一方, 本邦では NAC 単独吸入療法の有用性が報告されている^{3,4)}。Tomioaka らの報告³⁾では, 吸入療法 12 ヶ月後の時点で 6MWT での SPO₂ 最低値および血清中の KL-6 値, 胸部 HRCT での GGO score の改善が認められた。今回の検討では, 12 ヶ月間の観察が可能であった症例数は 4 例と少ないものの, 効果判定ではいずれも不変を維持し, さらに呼吸機能上, 無治療群と比べて FVC の減少が抑制されたことより, NAC 吸入療法の有用性が示唆された。

またこれまでに IPF では, 気管支肺胞洗浄液や喀痰中のグルタチオン濃度が低下していることが報告されており^{6,7)}, そのためグルタチオンの補充は, 病態悪化を抑制する有効な手段であると考えられている。しかし IPF 患者では通常, 喀痰量が少なく採取困難なことが多いことや, 気管支肺胞洗浄による著明な低酸素血症の増悪および施行後の急

表 3

症例	重症度	臨床 症状	画像	FVC	活動性 マーカー	総合効果判定
1	I	改善	不変	不変	不変	不変(6ヶ月)
2	I	改善	不変	不変	改善	不変(6ヶ月)
3	II	悪化	悪化	悪化	不変	悪化(6ヶ月)
4	II	改善	改善	不変	改善	改善(6ヶ月)
5	II	改善	改善	改善	改善	改善(6ヶ月)
6	IV	不変	悪化	不変	不変	不変(6ヶ月)

表 4

症例	重症度	症状	画像	FVC	活動性 マーカー	総合効果判定
7	I	改善	改善	不変	改善	改善(6ヶ月)
		改善	不変	不変	改善	不変(12ヶ月)
8	I	不変	不変	不変	不変	不変(6ヶ月)
		不変	不変	不変	悪化	不変(12ヶ月)
9	II	不変	悪化	不変	悪化	不変(6ヶ月)
		不変	不変	不変	悪化	不変(12ヶ月)
10	III	改善	不変	不変	不変	不変(6ヶ月)
		改善	悪化	不変	不変	不変(12ヶ月)

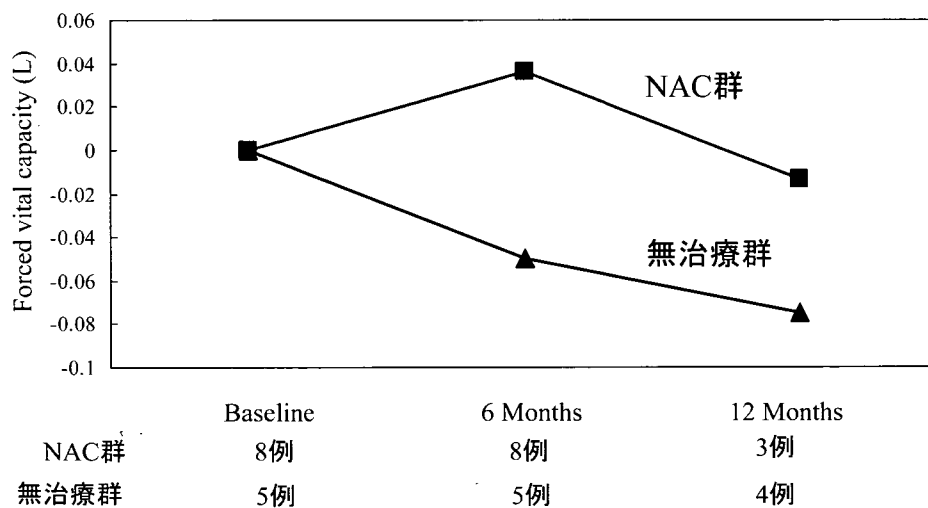


図 1A FVC (重症度 I & II 度)

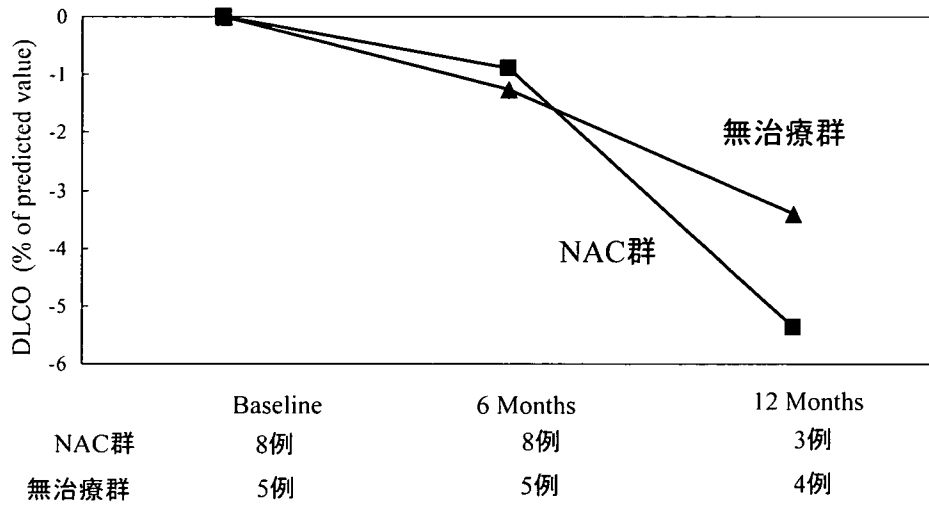


図 1B %DLco (重症度 I & II 度)

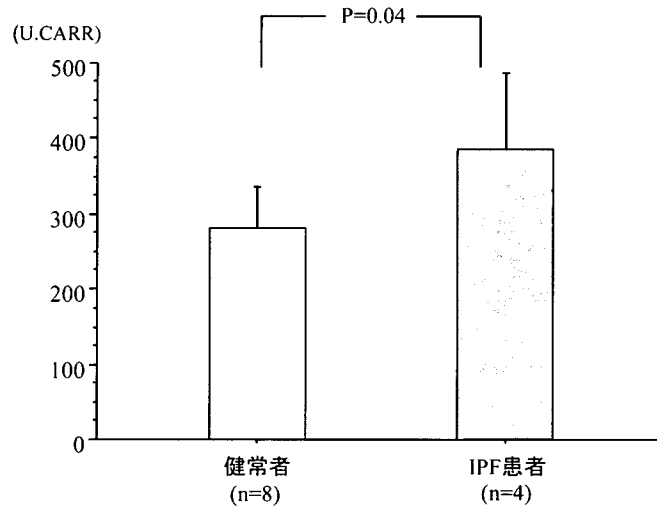


図 2 血中 H2O2 量

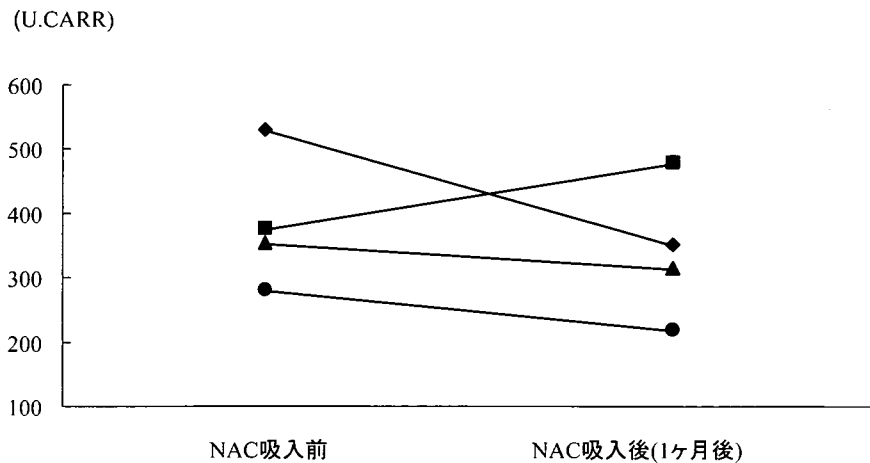


図 3A 血中 H2O2 量の推移 (IPF:n=4)

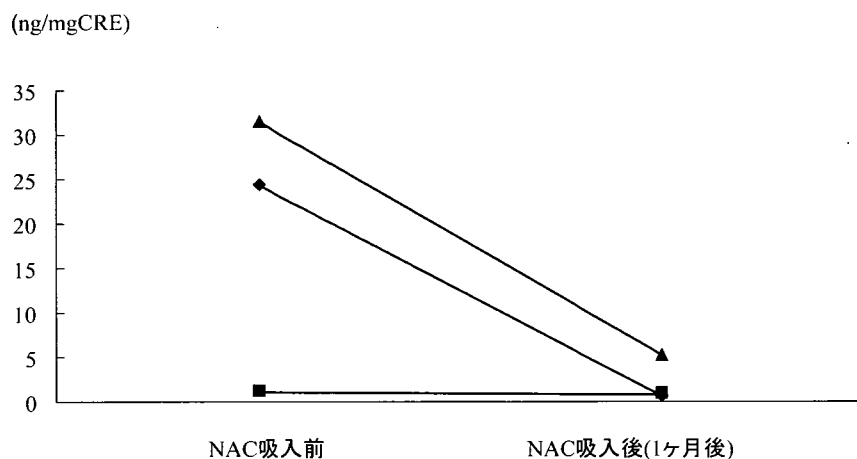


図 3B 尿中 8OHd-G 量の推移 (IPF:n=3)

表 5 血中 GSH 量 (μM)

	IPF (n=4)		Healthy Control (n=8)
	Before NAC therapy	1 month after NAC therapy	Before NAC therapy
*GSH t	826.0 ± 56.8	943.5 ± 83.7	918.9 ± 119.4
†GSSG	1.75 ± 0.1	2.31 ± 0.44	1.75 ± 0.43
‡GSH r	822.5 ± 56.8	938.9 ± 84.0	915.5 ± 118.7

*GSH t: 総GSH †GSSG: 酸化型GSH ‡GSH r: 還元型GSH

性増悪の危険性があることなどから、積極的にこれらの検体を用いて GSH 量を測定するのは難しい。そこで本検討では、検体採取が容易かつ安全な血液、尿を用いたところ、NAC 吸入後の血中 GSH 量の増加、尿中 8OHd-G 量の低下が認められた。このことから NAC 吸入により全身への GSH の補充が可能で、酸化障害の減少をもたらすことが示唆された。しかし総 GSH 量の増加とともに、GSSG 量の増加も認められ、還元型 GSH/ 酸化型 GSH 比は不変であった。これは GSSG の測定値が非常に小さく誤差が生じやすいことも関与しているものと考えられ、今後さらに症例を集積し検討していく予定である。

参考文献

- 1) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG: Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370-372.
- 2) Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen M, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B et al. for the Ifigenia Study Group: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 8: 2229-2242.
- 3) 本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎, 吉村邦彦: 特発性間質性肺炎群 (IIPs) における NAC 吸入療法例に関する全国アンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患

- 克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班, 平成 15 年度研究報告書 2004;27-31.
- 4) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Iwasaki H: A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449-455.
- 5) MacNee W, Rahman I: Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 553-558.
- 6) Beeh KM, Beier J, Haas C, Kornmann O, Micke P, Buhl R: Glutathione deficiency of lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 1119-1123.
- 7) Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-1901.
- 8) Borok Z, Buhl R, Grimes GJ, Bokser A, Hubbard RC, Holroyd K, Roum JH, Czerski DB, Cantin AM, Crystal RG: Effect of glutathione aerosol on oxidant-antioxidant imbalance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 1991; 338: 215-216.

間質性肺炎に対する Cyclosporin A 長期使用例の検討

高橋 弘毅* 白鳥 正典 北田 順也 中村 直人
大塚 満雄 工藤 和実 村上 聖司 千葉 弘文

前回、札幌医科大学附属病院において Cyclosporin A (CyA) を用いて治療を行った間質性肺炎症例の胸部 HRCT と血清マーカーである SP-A, SP-D, KL-6 の変化を検討し報告した。しかしながら、観察期間が3ヶ月と短期間であった。今回、CyA 治療前と1年後の HRCT 所見と血清マーカーの変化を検討した。CyA による治療を行った間質性肺炎症例 19 症例の内訳は IIPs 12 例 (IPF 7 例, fNSIP 5 例), 膠原病肺 7 例 (全身性硬化症 3 例, 多発性筋炎/皮膚筋炎 4 例) であった。そのうち、CyA の副作用により 3 症例が投与中止となり、1年以内の悪化により 4 例が治療方法の変更を余儀なくされたため、CyA により1年以上治療を行いえた症例は 12 例 (IPF 3 例, NSIP 4 例, 膠原病肺 5 例) であり、HRCT 所見の改善例が 5 例、不変例が 4 例、悪化例が 3 例であった。1年間の経過で HRCT 所見が改善した症例では、SP-A, SP-D は治療開始 3ヶ月後には有意に低下したのに対して、KL-6 は3ヶ月後には有意な変化を示さなかったが、1年後には有意に低下した。SP-A, SP-D は HRCT 所見の改善を早期に反映することが示唆された。

Retrospective Study of Cases of Interstitial Pneumonia with Long Term Treatment by Cyclosporin A.

Hiroki Takahashi, Masanori Shiratori, Junya Kitada, Naohito Nakamura
Mitsuo Otsuka, Kazumi Kudo, Seiji Murakami, Hirofumi Chiba.

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

We reported relationship between chest HRCT findings and serum markers, SP-A, SP-D and KL-6, among patients of interstitial pneumonia treated with cyclosporine A (CyA) in Sapporo Medical University Hospital. However, the observation period was only three months. We examined the relationship before and one year after the treatment. Number of the patients applied for this study was 19, twelve cases of idiopathic pneumonias (IIPs) including seven idiopathic pulmonary fibroses (IPF) and five fibrotic nonspecific interstitial pneumonias (fNSIP) and seven cases of interstitial pneumonias associated with collagen vascular diseases (CVD-IP) including three systemic sclerosis and four polymyositis/dermatomyositis. Because administrations of CyA were discontinued in three cases due to its adverse effects and in four cases due to change of the treatment by the reason of deterioration of interstitial pneumonia. Remaining twelve cases (three IPF, four fNSIP, and five CVD-IP) were examined in changes of HRCT findings and the serum markers during a year after the treatment. HRCT findings in five cases were improved, those in four were not changed, and those in three were deteriorated. In cases HRCT findings were improved during a year after the treatment, SP-A and SP-D but not KL-6 was decreased significantly at three months after the treatment. Only KL-6 was decreased significantly at a year from the initiation of the treatment compared to that at three months. These data suggest SP-A and SP-D reflect improvement of HRCT finding earlier than KL-6.

はじめに

近年、特発性間質性肺炎（IIPs）に対して副腎皮質ステロイド剤と cyclosporin A（CyA）の併用が有効であった症例が存在することやステロイド抵抗性の症例に対する CyA の有用性が報告されている^{1,2)}。また、CyA の併用によりステロイド剤の減量を可能とする可能性が報告されている³⁾。

昨年の本研究報告会において、CyA による間質性肺炎治療例 16 例の胸部 HRCT 所見の変化と血清マーカー SP-A, SP-D, KL-6 の推移を検討し報告した。HRCT 所見が改善した症例群では SP-A, SP-D が有意に低下したのに対して、HRCT で悪化した症例群では KL-6 のみが有意に増加し、各々が CT 所見の変化に対するマーカーになることが示唆された。しかしながら、観察期間が 3 ヶ月間と短期間であった⁴⁾。今回、新たに 3 症例を追加し、副腎皮質ステロイド剤と CyA の併用を行った間質性肺炎 19 症例における 1 年間の HRCT 所見と血清マーカーの変化を retrospective に検討した。

対象と方法

対象は 2003 年 4 月以降、札幌医科大学附属病院第三内科で CyA を使用した間質性肺炎症例 19 例。内訳は特発性間質性肺炎（IIPs）12 例（特発性肺線維症（IPF）7 例、非特異型間質性肺炎（NSIP）5 例）と膠原病肺（CVD-IP）7 例。NSIP は全例 fibrotic NSIP であった。CVD-IP 7 例の内訳は全身性硬化症 3 例、多発性筋炎／皮膚筋炎 4 例であった。

CyA の開始時には副腎皮質ステロイド剤が併用された。CyA 投与量はトラフ値で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上になるように調節した。1 年間の観察期間中に副作用で CyA 治療を中止した 3 例と現疾患の増悪により治療変更を行った 4 例を除いた 12 例に関して以下の検討を行った。

CyA 治療前後の HRCT 所見は、気管分岐部レベル、下肺静脈レベル、肺底部レベルの 3 スライスを用いて、治療前、治療 3 ヶ月後および 1 年後の所見を比較し、改善、不変、悪化の 3 群に分類した。血

清マーカーである SP-A, SP-D, KL-6 は、治療前、治療 3 ヶ月後および 1 年後の HRCT 撮像時期に測定された値を用いて治療前後の推移を検討した。

各疾患群における治療前の血清マーカーの比較は non-repeated measures ANOVA で解析した。治療前後の血清マーカー値の比較は repeated measures ANOVA を用いて比較した。

結 果

CyA 使用前の患者背景を表 1 に示す。各疾患群の年齢の比較では CVD-IP 群が有意に若かった。IPF 群は全例男性であったのに対し、NSIP 群、CVD-IP 群では女性が多い傾向にあった。IPF 群は全例既喫煙者であった。酸素投与例は IPF 群で 2 例（28.6%）、NSIP 群で 1 例（20.0%）に対して CVD-IP で 4 例（57.1%）と多い傾向にあった。CyA の使用理由は、IPF 群 7 例中、初回治療が 3 例、ステロイド剤の減量過程での追加が 3 例（全例ステロイドパルス療法後）であったのに対し、CVD-IP ではステロイド剤の減量過程での追加が 7 例中 6 例（85.7%）と多かった。ステロイドパルス療法を行っていない症例のステロイド剤の prednisolone 換算での併用量は IPF, NSIP, CVD-IP で各々 $15.0 \pm 5.8 \text{ mg}$, $17.5 \pm 5.0 \text{ mg}$, $15.8 \pm 4.9 \text{ mg}$ であり差は認めなかった。CyA の副作用による中止例は IPF で 2 例、NSIP で 1 例であり、肝機能障害が 2 例、胃腸障害が 1 例であった。副作用で中止した 3 例を除いた各群の平均観察期間は、IPF 群 10.8 ヶ月、NSIP 群 19.6 ヶ月、CVD-IP 群 20.2 ヶ月であったが有意差は認めなかった。

CyA 投与前の血清マーカー値は、SP-A, KL-6 においては、IPF 群、NSIP 群、CVD-IP 群の間で有意差は認めなかったが、SP-D は 3 群間に差を認め、IPF 群が最も高く CVD-IP 群が最も低かった（図 1）。

1 年間の観察期間中に副作用で CyA 治療を中止した 3 例と現疾患の増悪により治療変更を行った 4 例を除いた 12 例に関して HRCT 所見と血清マーカー値の変化を検討した。1 年後の HRCT が改善したのは、IPF 群と CVD-IP 群で各 1 例ずつ（各 33.3%、20.0%）であったのに対して、NSIP 群では 3 例（60.0%）と多い傾向にあり、悪化した症例は認めなかった（表 2）。

CyA 治療 1 年後の HRCT 所見が改善した 5 症例の

表1 CyA 使用対象症例の背景

	IPF (n=7)	fNSIP (n=5)	CVD-IP (n=7)
Age (range)	67.3 (53-78)	62.6 (55-70)	49.1 (32-72)
Sex (M/F)	7/0	2/3	3/4
Smoking Status			
• Never	0	2	3
• Ex-smoker	6	2	2
• Current	1	1	2
O ₂ 使用症例	2	1	4
使用理由			
• 初回治療	3	3	1
• 他剤からの切替	1	0	0
• PSL減量過程での追加 (うちPulse実施症例)	3 (3)	2 (1)	6 (1)
併用Steroid量 ; PSL換算(mg)	91.4±180.7	20.0±7.1	56.4±107.5
• pulse療法なし	15.0±5.8	17.5±5.0	15.8±4.9
• pulse療法あり	193.3	30.0	300.0
副作用による中止症例 (症状)	1 (肝障害) 1 (胃腸障害)	1 (肝障害)	0

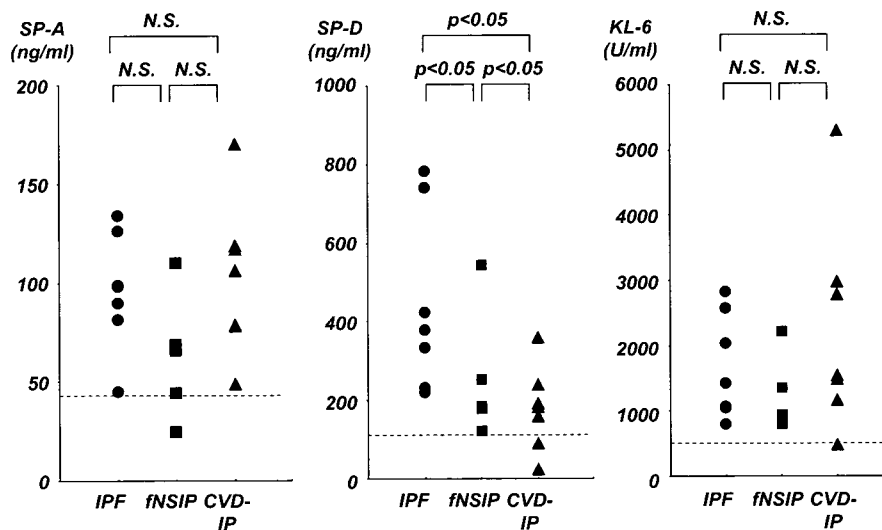


図1 各疾患群における Cyclosporin A 投与前の血清マーカー値

表2 PSL+CyA 治療前および1年後のHRCT 所見の変化

1年後のHRCT 所見の変化	IPF (n=3)	fNSIP (n=4)	CVD-IP (n=5)
改善	1	3	1
不変	1	1	2
悪化	1	0	2

血清マーカーの変化を検討した(図2)。SP-Aは治療前と比較して治療3ヵ月後に有意に低下し、1年後にはさらに低下した。SP-Dは治療3ヵ月後に有意に低下したが、3ヵ月後と1年後の値に有意差は認めず、CyA治療の有効性を早期に示す可能性が示唆された。これに対して、KL-6は治療3ヵ月後には有意な変化を認めなかったが1年後には有意に低下し、SP-AやSP-Dと比較して遅れて推移することが明らかになった。改善例5症例を含む悪化を認めなかった9症例での検討でも同様の結果であった。一方、悪化例は3例のみであり一定の傾向は認められなかった。

HRCT所見の悪化の有無に対する血清マーカーの臨床的有用性を検討した。1年以内に悪化し治療変更を行った4例を含む16例における、3ヵ月後の感度(HRCT悪化例中のマーカー増加症例)は、SP-A 0.40, SP-D 0.60, KL-6 0.80とKL-6が最も優れていた。一方、特異度(HRCT非悪化例中のマーカー減少症例)は各々、0.73, 0.82, 0.73と高い値であった。さらに、1年間治療を継続した12例における、1年後の感度は全て0.67と等しく、特異度は各々、0.78, 0.78, 0.89と何れも高い値であった。

考 察

IIPsに対する治療として副腎皮質ステロイド剤単剤での有効性は明らかでなく、またその副作用

を軽減する観点からも、現時点ではステロイド剤とcyclophosphamideあるいはazathioprineとの併用療法の可能性が示されている⁵⁾。

昨年、我々は札幌医科大学附属病院においてCyAを用いて治療を行った間質性肺炎症例16例に関して、胸部HRCT所見の変化と血清マーカーであるSP-A, SP-D, KL-6の推移をretrospectiveに検討し報告したが、観察期間が3ヵ月間と短期間であったため⁴⁾、今回、新たに3症例を追加した19例の1年間の検討を行った。

CyAの副作用による投与中止は3例(15.8%)で認められ、2例が肝機能障害、1例が胃腸障害であり、腎機能障害は認めなかった。残る16例中、1年以内に間質性肺炎の悪化によりステロイドパルス療法などへの治療法の変更を行った症例は4例(IPF2例、膠原病肺2例)であり、12例(75.0%)は1年以上、治療を継続できた。

前回の検討では、少量副腎皮質ステロイド剤とCyAの併用により治療した間質性肺炎症例のうち、3ヵ月間でHRCT所見が改善した症例群ではSP-A, SP-Dが有意に低下したのに対して、KL-6は有意な変化を認めなかったことを報告した。今回、新たな症例を加えて検討したが、HRCTが改善した症例群の3ヵ月後の血清マーカーの変化は同様であった。さらに治療3ヵ月後と比較して、SP-Aは1年後にさらに低下したのに対し、SP-Dでは有意な変化は認めなかった。治療3ヵ月後に有意な変化を示さなかったKL-6は1年後には有意に低下した。

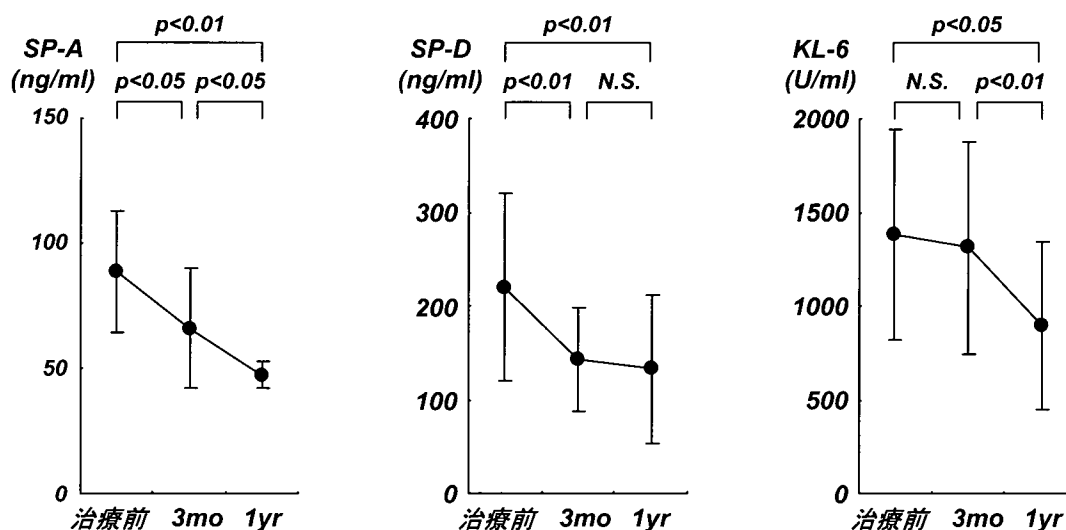


図2 CyA治療1年後にHRCT所見で改善を認めた5症例の血清マーカーの推移

これらの結果から、HRCTで改善する症例群では、SP-A、SP-Dは早期に低下し、疾患活動性や治療効果の指標になり得ること、KL-6は有効例でも遅れて低下することが示唆された。

HRCT所見の悪化の有無に関する各血清マーカーの臨床的有用性を検討した結果、いずれのマーカーも感度よりも特異度が優れていたが、悪化例の症例数が少なかったことが原因のひとつと考えられた。治療3ヶ月後においては、悪化の検出にはKL-6が、悪化しないことの検出にはSP-Dが優れていた。また、治療1年後では、HRCT所見の悪化の検出には全てのマーカーに差はなかったが、悪化しないことの検出にはKL-6が優れており、前述したようにHRCTの変化を遅れて反映することがその理由として考えられた。

今回の検討では、治療効果のひとつとしてHRCT所見の改善の有無を指標として検討した。治療効果判定基準では症状、画像所見、呼吸機能のうち2つの結果が改善したものを有効と判定する⁶⁾。今回、酸素投与症例の存在から呼吸機能検査のデータが全例で揃わなかったが、HRCTで改善した症例では全例に自覚症状の改善を認めた。呼吸機能検査は特に酸素投与例においては実施に危険が伴い困難なことが多い。また、VCが減少することにより、DLco測定に必要なsampling volumeが制限されてしまうため、測定値の信頼性が低くなる可能性がある。今回の検討でHRCT所見の変化を血清マーカーが反映する可能性が示唆されたが、本研究班での臨床試験の結果の解析により、血清マーカーが非侵襲的な治療効果判定の指標になることが期待される。

参考文献

- 1) 坂本 晋, 本間 栄, 高谷久史, 他. 特発性肺線維症の急性増悪例における Cyclosporin A 投与の有用性に関する臨床的研究. 厚生労働科学研究特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究. 平成 16 年度研究報告書. 2005, 581-586.
- 2) 小倉高志. 特発性間質性肺炎 (IIPs) におけるシクロスポリン A の効果について. 厚生労働科学研究特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究. 平成 16 年度研究報告書. 2005, 626-629.
- 3) 大河内真也, 海老名雅仁, 木村雄一郎, 他. 特発性肺線維症に対するプレドニンとサイクロスポリン A の併用効果に関する研究. 厚生労働科学研究特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究. 平成 16 年度研究報告書. 2005, 648-654.
- 4) 高橋弘毅, 白鳥正典, 北田順也, 中村直人, 大塚満雄, 工藤和実, 村上聖司, 千葉弘文. 当院における間質性肺炎に対する Cyclosporin A 使用例の検討. 厚生労働科学研究特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびに N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究, 平成 18 年度研究報告書, 2007, 80-84.
- 5) 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, 161:646-664.
- 6) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.

吸収遅延を伴う間質性肺炎患者における シクロスポリン A 食前投与の有用性

安田 武洋¹ 田口 善夫^{1*} 田中 栄作¹ 櫻本 稔¹
水口 正義¹ 谷沢 公伸¹ 橋本 成修¹ 加持 雄介¹
池添 浩平¹ 岡元 昌樹²

近年、間質性肺炎に対してシクロスポリン A (CyA) の投与が行われている。投与に際して、血中濃度モニタリングが必要とされているが、しばしば吸収遅延を示す症例がある。今回、吸収遅延を呈した 5 症例において、食前投与への変更を行いその有用性を検討した。結果、いずれの症例においても吸収の改善を認め、投与 2 時間後の全血中 CyA 濃度 (C_2) は上昇した。CyA の吸収遅延を示す症例において、食前投与により吸収の改善と、適切な薬物動態の評価ができる可能性が示唆された。

T Yasuda¹, Y Taguchi¹, E Tanaka¹, M Sakuramoto¹
M Minakuchi¹, K Tanizawa¹, S Hashimoto¹, Y Kaji¹
K Ikezoe¹, M Okamoto²

1) Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital, Nara, Japan

2) Division of respiratory, Department of medicine, Kurume University school of medicine, Fukuoka, Japan

Recently, interstitial pneumonia is treated with Cyclosporine A (CyA). Therapeutic drug monitoring is required for administration of appropriate dosage, and lag is manifested in some cases. In order to investigate the effect of preprandial administration of CyA for lessening the absorption delay 5 cases with absorption lag were investigated. As a result, CyA was more rapidly absorbed, and the concentration after 2 hours of administration (C_2) was elevated in all the cases. This result suggests the potential that preprandial administration make absorption promoted and help to estimate adequate pharmacokinetic monitoring.