

目的および背景

カルシニューリン阻害剤であるサイクロスポリン A は T 細胞のサイトカイン産生を選択的に抑制しその効果を表す¹⁾。線維性肺疾患に対するサイクロスポリン A の臨床的効果は認められているものの、その直接的な線維化抑制効果の機序については不明な点が多い。今回我々は、進行性肺線維症で重要な役割を担うとされている肺線維芽細胞を筋線維芽細胞に分化させ、サイクロスポリン A を作用させることによる変化を検討した。また、このときの遺伝子変化についてもマイクロアレイ法を用いて網羅的に解析した。

方 法

ヒト胎児性肺線維芽細胞株 MRC-5 に TGF- β (2ng) を投与し筋線維芽細胞に分化させたのち、サイクロスポリン A (1 μ g) を加えた。その線維化抑制効果について半定量的 RT-PCR を用い、 α SMA、Type 1 collagen により mRNA レベルで確認した。同様に 72 時間後の発現量の差異について、realtime PCR を用い確認した。さらに、この際の遺伝子変化について、Agilent 社マイクロアレイ Whole Human Genome 4 \times 44K を用い、解析ソフト Gene Spring GX 10[®] によるプロファイリングを行った。

結 果

α SMA の発現量はサイクロスポリン A 投与により経時的に減少した (図 1-A)。また、TGF- β で増加した α SMA の 72 時間後の発現量は、サイクロスポリン A 投与により低下を認めた (図 1-B)。同様に Type1 collagen の発現も抑制された (図 2-A, B)。マイクロアレイの解析により、TGF- β で発現が増加したのは全体で 467 個の遺伝子があり、サイクロスポリン A によってそのうち 5 個の遺伝子が減少したことがわかった。また逆に TGF- β によって発現の減少をみた遺伝子は 823 個であり、そのう

ちサイクロスポリン A によって増加した遺伝子は 8 個であった (図 3, 表 1-A, B)。

考 察

今回我々は、線維性肺疾患において重要な役割を示す肺線維芽細胞を用い、サイクロスポリン A の抗線維化作用および筋線維芽細胞への分化抑制作用について *in vitro* で示した。サイクロスポリン A は T 細胞内のカルシニューリンを選択的に阻害することにより、転写因子 NFAT の転写を抑制し、各種サイトカインの産生を低下させることにより免疫抑制効果を表すことが知られている²⁾。近年、この古典的な作用に加え、肝線維化抑制作用³⁾、ネフローゼにおける抗蛋白尿効果⁴⁾、急性冠症候群で

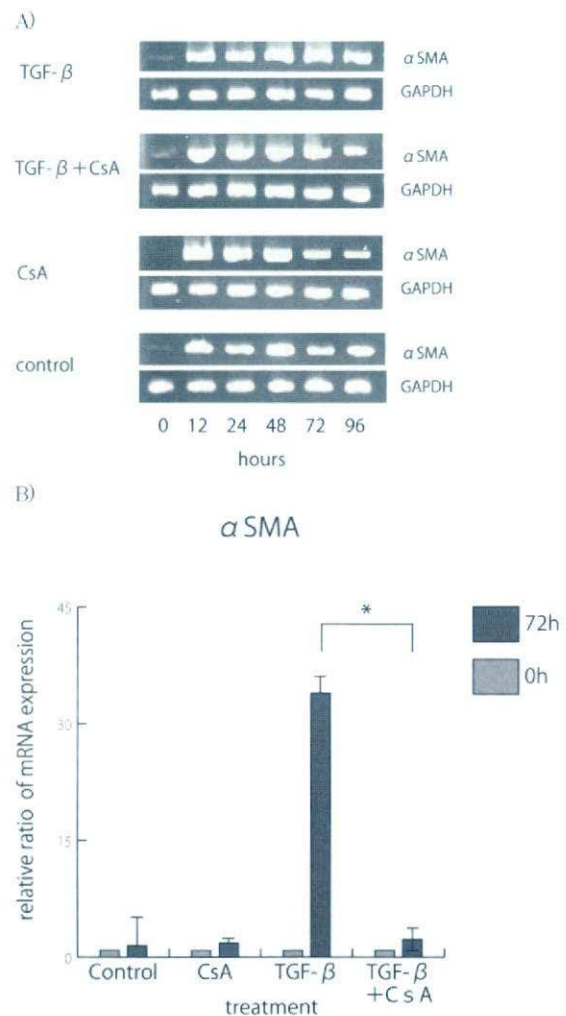


図 1 A) 経時的な α SMA 発現量の変化 (Semi-quantitative RT-PCR)。B) 72 時間後の α SMA の発現量 (real time PCR) n=3, *p<0.01. サイクロスポリン投与により、 α SMA の発現量が有意に減少した。

1) 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野

2) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

* 研究分担者

の心筋障害領域の縮小作用⁵⁾など、従来とは異なる作用機序を介した作用の報告がなされている。サイクロスポリン A の肺線維芽細胞に対する作用については、Eickelberg らが報告しており、この中で著者らは TGF- β により誘導される転写因子 AP-1 を阻害することにより細胞外マトリックスのコラーゲン産生が低下するとしている⁶⁾。しかし、筋線維芽細胞への分化については言及しておらず、今回の実験において、あらためてそれらが証明されたといえる。また、AP-1 を介した線維化抑制効果についてはその作用経路の一部と考えられ、その全体像および、網羅的な遺伝子プロファイリングについての報告は見られない。今回は肺線維芽細胞の中の 1 種類 (MRC-5) のみ示したが、同様に IMR-90, WI-38 の細胞株でも同様な結果を得てい

る (data not shown)。また、投与量については、多くの文献で採用されている投与量を参考に決定した。これは実際の臨床で多く用いられている血中トラフ値と比較し、投与量が多くなっているため、臨床的な濃度でも同様な効果が得られるかについてもさらなる検討が必要である。今回得られた遺伝子のアノテーションについては細胞外マトリックスの構成成分や、炎症性サイトカインに関するものが多く見出された。この結果はある程度予測されたものではあったが、未知の遺伝子も複数見られ、これらを詳細に検証することが新たな線維化メカニズム解明の一助となるであろう。

結 論

肺線維芽細胞に対するサイクロスポリン A の抗線維化作用、筋線維芽細胞への分化を抑制する作用が認められた。また、この際に反応する遺伝子群のプロファイリングについての情報も得られた。これらのメカニズム解明により新たな肺線維症治療法としての可能性が示唆された。

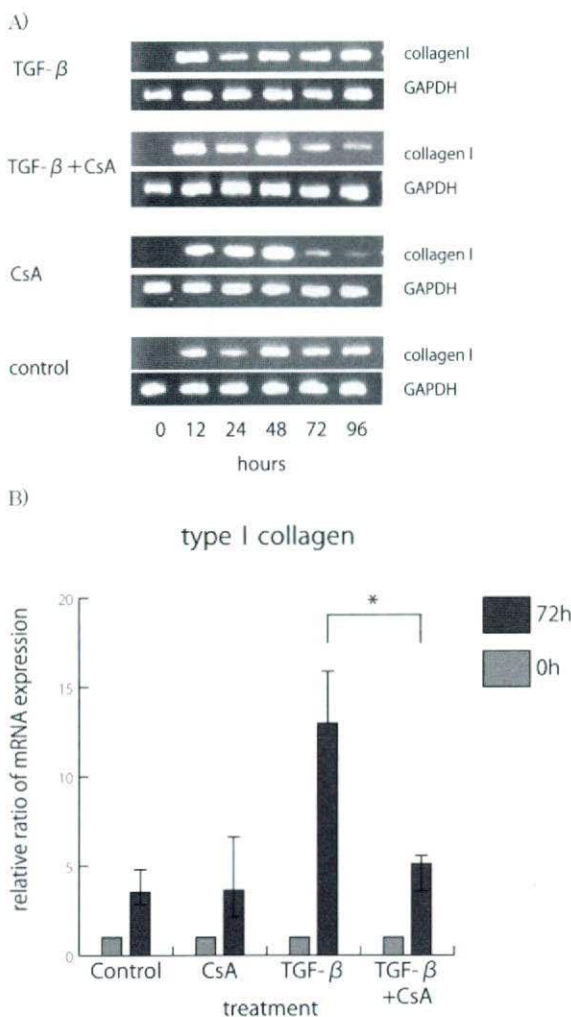


図2 A) 経時的な type 1 collagen 発現量の変化 (Semi-quantitative RT-PCR)。B) 72 時間後の type 1 collagen 発現量 (real time PCR) $n=3$, $*p<0.01$ 。サイクロスポリン投与により、type 1 collagen の発現量が有意に減少した。

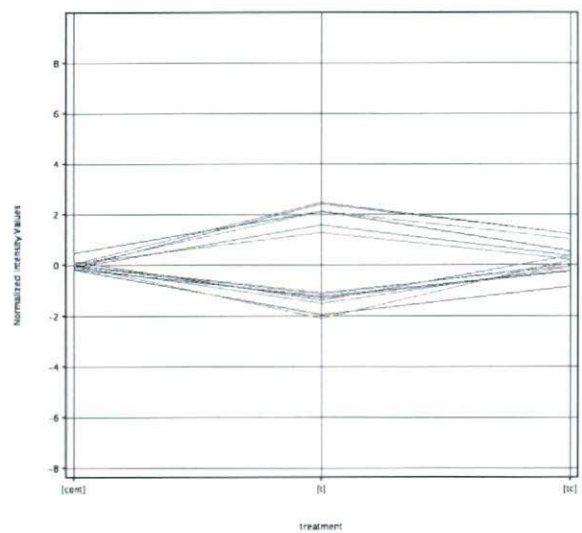


図3 TGF- β 投与群、TGF- β + CsA 投与群および対照群間の遺伝子発現量の変化
縦軸は遺伝子発現量の倍数変化を表しており、今回は 2 倍以上の変化を認めたものを選択した。グラフに示されたとおり、TGF- β により増加、減少した遺伝子が、サイクロスポリン投与によってそれぞれ減少、増加している。

表 1 A TGF-β により発現が増加し, CsA 投与にて発現が減少した遺伝子

Gene Symbol	Description
SPSB4	Homo sapiens sPLA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 4 (SPSB4), mRNA [NM_080862]
BC013657	Homo sapiens cDNA clone IMAGE:4152983, partial cds. [BC013657]
CDH6	Cadherin-6 precursor (Kidney-cadherin) (K-cadherin). [Source:Uniprot/SWISSPROT;Acc:P55285] [ENST00000382216]
ID1	Homo sapiens inhibitor of DNA binding 1, dominant negative helix-loop-helix protein (ID1), mRNA [NM_002165]
ANXA8	Homo sapiens annexin A8, mRNA (cDNA clone MGC:10405 IMAGE:3958020), complete cds. [BC008813]

B TGF-β により発現が減少し, CsA 投与にて発現が増加した遺伝子

Gene Symbol	Description
AK123264	Homo sapiens cDNA FLJ41270 fis, clone BRAMY2036387. [AK123264]
RTN1	Homo sapiens reticulon 1 (RTN1), transcript variant 1, mRNA [NM_021136]
LOC91316	Homo sapiens cDNA FLJ43820 fis, clone TEST14002202, moderately similar to Lambda L-chain C region. [AK125808]
GALNAC4S-6ST	Homo sapiens B cell RAG associated protein (GALNAC4S-6ST), mRNA [NM_016892]
CD743044	Homo sapiens cDNA clone UI-H-FT1-bjxe-03-0-UI 3', mRNA sequence [CD743044]
TSLP	Homo sapiens thymic stromal lymphopoietin (TSLP), transcript variant 1, mRNA [NM_033035]
HKDC1	Homo sapiens hexokinase domain containing 1 (HKDC1), mRNA [NM_025130]
GAB3	Homo sapiens GRB2-associated binding protein 3 (GAB3), transcript variant 2, mRNA [NM_080612]

参考文献

- 1) Schreiber, S. L., and G. R. Crabtree: The mechanism of action of cyclosporine A and FK506. *Immunol. Today* 13: 136-142. 1992.
- 2) Crabtree, G. R. & Olson, E. N. : NFAT signaling: choreographing the social lives of cells. *Cell* 109 Suppl, S67-S72. 2002
- 3) Kohjima, M *et al.* : NIM811, a nonimmunosuppressive cyclosporine analogue, suppresses collagen production and enhances collagenase activity in hepatic stellate cells *Liver Int.* Nov; 27 (9) : 1273-81. 2007
- 4) Faul, C *et al.* : The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nature Med.* Sep;14(9) :931-8. 2008
- 5) Christophe, P *et al.* Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* Jul 31; 359 (5) : 518-20. 2008
- 6) Eickelberg, O *et al.* : Molecular mechanisms of TGF-b antagonism by interferon γ and cyclosporine A in lung fibroblasts. *FASEB J.* Mar;15 (3) : 797-806. 2001

特発性肺線維症に対する レシチン化 SOD の安全性・有効性に関する検討

研究分担者 吾妻安良太 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門教授

研究要旨 IPF 又はステロイド不応性 f-NSIP と診断された症例のうち、安静時 PaO₂<70Torr 又は 6 分間歩行試験後の SpO₂<90% で肺活量が測定可能な症例を対象にミジスマーゼ(遺伝子組換え) JAN 登録 (PC-SOD) 40mg/日, 80mg/日の多施設二重盲検試験により IIP 進行例に対しての安全性と有効性を検討した。その結果、安全性に関しては、有害事象発生症例、副作用発生症例、死亡例に関して、プラセボ群と比較して偏りは認められず、呼吸不全の強い IIP 進行例においても PC-SOD はプラセボと同等に安全であると考えられた。有効性に関しては、80mg/日投与群で副次評価項目のマーカーが改善し、主要評価項目とした FVC 評価でも 3/17 例に有効症例が得られた。今回の試験では投与期間は 1 ヶ月であったが継続投与すれば有効症例が増え、プラセボとの間に有意差が得る可能性が示唆された。

共同研究者

工藤 翔二(日本医科大学)
大田 健(帝京大学)
杉山幸比古(自治医大)
貫和 敏博(東北大学)

研究分担施設

海老名雅仁(東北大学加齢医学研究所)
吾妻安良太(日本医科大学附属病院)
長瀬 洋之(帝京大学医学部附属病院)
坂東 政司(自治医科大学附属病院)
山口 哲生(JR 東京総合病院)
川島 辰男(東邦大学医療センター佐倉病院)
谷口 博之(公立陶生病院)
田口 善夫(天理よろづ相談所病院)
井上 義一(近畿中央胸部疾患センター)
菅 守隆(済生会熊本病院)

A. 研究目的

IPF 又はステロイド不応性 f-NSIP と診断された症例の内、安静時 PaO₂<70Torr 又は 6 分間歩行試験後の SpO₂<90% で VC 測定可能な症例を対象に、遺伝子組換えレシチン化 SOD の安全性

ならびに有効性を検討した。

B. 研究方法

国内 10 施設においてステロイド不応性 IIPs と診断され、文書で同意が得られた患者に対して多施設無作為二重盲検比較試験を実施した。

FVC を主要評価項目に指定し、治験薬投与開始前、28 日目、56 日目の値を評価した。副次的評価項目は、%VC, TLC, %DLco, 安静時 SpO₂, 血清 KL-6, SP-D, SP-A, LDH, Borg Scale を治療前、28 日目、56 日目の値を評価した。登録は性別、重症度、施設を水準として最小化法による動的割り付けを実施、PC-SOD 40mg 群、PC-SOD 80mg 群及びプラセボ群(1:1:1)とに割り付けた。この割り付け結果は施設の調製担当薬剤師のみに連絡され調剤された。治験薬の溶解は 5%キシリトール注射液 200mL を用いた。調製後、識別不能性を確保するため輸液バッグを添付の着色ポリフィルムでカバーした。

統計解析

有効性は Full Analysis Set: FAS と Per Protocol Set: PPS を設け、主要な解析集団は FAS とした。

FAS は 70%以上投与された症例（28 日間の投与期間中 20 日以上投与が行われた症例）を採用した。安全性評価に関しては、本剤を 1 回でも投与された患者は全て採用した。

解析手法に関しては、28 日目、56 日目の各評価項目変化量の平均値について一元配置分散分析を行い、40mg 群及び 80mg 群とプラセボ群との比較は LSD 法によって行った。なお 28 日目及び 56 日目の値が欠測となった場合は、直前の値を用い、有意水準は両側 5%で判定した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づいた治療試験要項を作成し、IRB 審査を通過した全国 10 専門施設で個人情報保護の立場に基づき、臨床試験を実施し。独立データモニタリング委員会（IDMC）を外部に設置して有害事象の即時評価、伝達を行った。

C. 研究結果

IPF と診断されたものは 47 例、f-NSIP と診断されたものは 8 例であった。40mg 群 17 例、80mg 群 17 例、プラセボ群 16 例の計 50 症例を FAS として解析した。FVC の投与開始前から 28 日目及び 56 日目の変化量の平均値の 40mg 群及び 80mg 群とプラセボ群との比較では、有意差は認められなかった。

間質性肺炎マーカー（LDH, SP-A, SP-D, KL-6）の投与開始前から 28 日目、56 日目の変化量の平均値の 40mg 群、80mg 群とプラセボ群との比較では、80mg 群が 28 日目 LDH と SP-A においてプラセボ群に対し有意に改善していた。その他の項目では有意差は認められなかった。

有害事象及び副作用の発現率及び 95%信頼区間を推定した。また有害事象発現率、副作用発現率は 3 群間に有意差はなかった。

D. 考察

28 日間の実薬投与とさらに 28 日間の観察期間によりレシチン化 SOD の安全性・有効性を評価した。

安全性については、83.3 ~ 100%の患者に有害事象・副作用が発生したが、群間での有意差はな

く、重篤な有害事象・副作用も同様であった。原疾患の急性増悪または合併症により 9 例死亡したが、同様に群間での有意差はなかった。各種副作用が報告されたが、PC-SOD に固有のものではなく、特発性間質性肺炎の患者に対して PC-SOD を 80mg 投与することについては安全性の面から問題ないと考えられた。

有効性については主要評価項目とした FVC の改善は 3/17（80mg/d 投与群）に限られたが、副次評価項目とした間質性肺炎マーカーの推移が投与期間中に改善し、終了後に元に戻る傾向が有った。このことはレシチン化 SOD が生物学的間質性肺炎の活動性を沈静化していることを証明した。呼吸機能の改善にはより長期の治療が必要と考えられた。

E. 結論

特発性間質性肺炎の中等症以上の重症例を対象に PC-SOD を 1 ヶ月間投与し、プラセボを対照として比較試験を実施した。その結果有効性では 80mg/日投与群で間質性肺炎マーカーが改善し、主要評価項目の FVC 評価でも有効症例が 3 例得られた。1 ヶ月以上長期の継続投与により有効症例が増え、プラセボとの間に有意差が取れる可能性が示唆された。

実薬群での有害事象の増加はなく、安全な薬剤と理解された。

G. 研究発表

1. 論文発表

業績リストを本報告書巻末に掲載した。

2. 学会発表

1) HIV 感染合併 / 非合併によるニューモシスチス肺炎患者臨床像の比較検討

Author：榎本達治（東京都立広尾病院 呼吸器科）、四方田真紀子、河野あゆみ、金子和代、植戸律子、齊藤均、渋谷泰寛、吾妻安良太、工藤翔二、中村清一

Source：日本呼吸器学会雑誌（1343-3490）46 巻増刊 Page328（2008. 05）

2) 関節リウマチの治療中に合併した呼吸器疾患に関する検討

Author：藤田和恵（日本医科大学 呼吸器・感染・腫瘍内科），瀬尾宜嗣，服部久弥子，齊藤好信，阿部信二，臼杵二郎，吾妻安良太，工藤翔二

Source：日本呼吸器学会雑誌（1343-3490）46 卷増刊 Page109（2008. 05）

3) サルコイドーシスにおける組織診断群と臨床診断群との比較

Author：森本泰介（日本医科大学 内科学講座），吾妻安良太，阿部信二，臼杵二郎，工藤翔二

Source：日本呼吸器学会雑誌（1343-3490）46 卷増刊 Page106（2008. 05）

4) 間質性肺炎の治療法をめぐる臨床研究の展望 ピルフェニドン 臨床試験に基づく位置づけ

Author：臼杵二郎（日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門），吾妻安良太，工藤翔二

Source：日本呼吸器学会雑誌（1343-3490）46 卷増刊 Page27（2008. 05）

5) 特発性間質性肺炎

Author：吾妻安良太（日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門）

Source：日本呼吸器学会雑誌（1343-3490）46 卷増刊 Page9（2008. 05）

6) 重篤副作用疾患別対応マニュアルの公表を受けて日本人に多い薬剤性肺障害 抗癌剤，抗リウマチ薬を中心に

Author：吾妻安良太（日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門）

Source：臨床薬理（0388-1601）39 卷 3 号 Page29S-30S（2008. 05）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

共同研究事業報告

早期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に 関する前向き多施設共同治療研究 一経過報告 2 一

研究分担者 本間 栄 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

研究要旨 本研究は平成 16 年度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」（主任研究者：工藤翔二教授）として計画されたものである。本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし、N-アセチルシステイン（NAC）吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2007 年 2 月 9 日、全国 28 施設中 27 施設より 100 例の症例登録が完了し、現在、結果を解析中である。

共同研究者

村松 陽子¹⁾、石田 文昭¹⁾、杉野 圭史¹⁾
坂本 晋¹⁾、吾妻安良太²⁾、工藤 翔二²⁾

- 1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
- 2) 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

A. 研究目的

近年、Ifigenia Study Group は IPF 155 例における NAC 内服の有用性を報告した。NAC はグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に、直接活性酸素のスキャベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生を抑制することで、抗線維化作用を発揮すると考えられている。しかしながら早期 IPF に対して、Ifigenia Study Group とは投与経路の異なる NAC 単独吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。そこで早期の IPF を対象とし、NAC 単独吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

B. 研究方法

【試験の概略】

(1) 目的

早期の IPF を対象とし、NAC 吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行

群間比較試験により検討する。

(2) 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

(3) 主要評価項目

努力肺活量（FVC）の投与開始前からの変化量、変化率および安定率。

(4) 予定症例数

NAC 吸入群（A 群）：50 例

無治療群（B 群）：50 例

(5) 選択基準（抜粋）

- 1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満である患者
- 2) 性別：不問
- 3) 入院／外来：不問
- 4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している
- 5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巢肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の IPF である患者
- 6) 重症度分類判定表に基づき、重症度が I 度もしくは II 度、かつ 6 分間歩行試験時の最低 SpO₂ が 90% 以上と判定されている患者
- 7) NAC 吸入療法歴のない患者

【進捗状況】

2007 年 2 月 9 日、国内 27 施設より 100 例の

症例登録が完了した。

C. 研究結果

症例の内訳は、適格例 100 例中、A 群 51 例、B 群 49 例であった。被験者背景因子は年齢、性別、喫煙歴、%FVC、重症度、罹病期間において 2 群間で有意差は認められなかった。FVC、SpO₂ 最小値、歩行距離、VC、TLC、DLco、血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) における変化量、変化率の経時的変化ならびに FVC、SpO₂ 最小値、血清マーカーの安定率 (改善 + 不変) を検討した。画像所見の変化は両群共に不変が最も多かった。自覚症状の変化は両群共に悪化が最も多かった。現在データが未入力施設があり、クリーニング中の症例もあることより、有効性データにつき解析中である。

【投与中止理由】

経過中、100 例中 24 例が投与中止されたが、その理由は、(1) A 群で NAC 吸入療法が継続できない、または総計 4 週間を超えて休薬した：2 例 (A: 2 例) (2) 急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任 (分担) 医師が判断した：5 例 (A: 1 例、B: 4 例) (3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任 (分担) 医師が判断した：4 例 (A: 2 例、B: 2 例) (4) 被験者が同意を撤回：6 例 (A: 4 例、B: 2 例) (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した：5 例 (A: 3 例、B: 2 例) (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した：2 例 (A: 1 例、B: 1 例) であった。

【有害事象】

肺結核、急性上気道炎、細菌性肺炎が 1 例ずつ報告されたがいずれも本試験とは因果関係なしと判断された。

D. 考察

IPF における NAC の臨床的有効性について Ifigenia Study Group は、最近 IPF 155 例における NAC 内服 (1800mg/日) の有用性を報告した。その概要は IPF 155 例中、12 カ月間の観察期間を完遂できた NAC 群 (prednisone+azathioprine+NAC)

57 例とプラセボ群 (prednisone+azathioprine) 51 例の呼吸機能の低下率の比較において VC (L) は 9%、DLco (mmol/min/kPa) は 24%、NAC 群の方が有意に良好であった。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で、既存の治療薬への上乗せ効果であった。吸入による有効性の評価に関しては Tomioka らは NAC 吸入群とプラセボ群を 12 カ月間観察比較し、6 分間歩行試験時の最低酸素飽和度、血清 KL-6 値、CT 画像所見において NAC 吸入群が有意に良好であったと報告した。平成 15 年度の全国調査の結果からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得られたため、今回、未治療の早期 IPF を対象として海外の臨床試験とは投与経路が異なる NAC 単独吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を非投与群との比較において全国レベルで検討した。

E. 結論

本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2007 年 2 月 9 日、全国 28 施設中 27 施設より 100 例の症例登録が完了し、現在、最終データの入力、解析中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Hebisawa A, Motoi N, Yoshimura K: Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 73:481-487, 2006
- 2) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Nakata K, Yoshimura K: High-Resolution Computed Tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 30: 95-99, 2006.
- 3) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K: Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Resp Med*

- 100: 807-812, 2006.
- 4) Homma S: Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *Helix Review Series 3 (1)* : 17-20, 2006.
 - 5) Homma S: Vasculitis: Overview. In: *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. (Eds) Laurent GL, Shapiro SD p418-422. Elsevier Ltd., UK, 2006
 - 6) 本間 栄: N-アセチルシステイン治療学 40: 77-78, 2006
 - 7) 本間 栄: NACによるIPF治療: 抗酸化薬の効果と臨床試験. *分子呼吸器病* 11: 10-15, 2007
 - 8) 磯部和順, 秦 美暢, 杉野圭史, 佐野 剛, 高井雄二郎, 木村一博, 長谷川千花子, 笹本修一, 高木啓吾, 本間 栄: 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. *肺癌* 47: 849-854, 2007
 - 9) 杉野圭史, 山崎陽子, 後町杏子, 鍋木教平, 岩田基秀, 石田文昭, 宮崎泰斗, 佐藤大輔, 阪口真之, 佐野 剛, 草野英美子, 磯部和順, 坂本 晋, 高井雄二郎, 本間 栄: 肺高血圧症を合併した特発性肺線維症の臨床的検討. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 18: 156-159, 2008
 - 10) 本間 栄: 特発性間質性肺炎の診断と最新治療. *東邦医学会雑誌* 330-336, 2008
- associated vasculitides. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto Japan, 2006. 11
- 2) Sugino K, Yamazaki Y, Kikuchi N, Enomoto T, Sano G, Isobe K, Homma S: Assesment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. 2007 American Thoracic Society International Conference San Francisco USA, 2007. 5
 - 3) 本間 栄: 閉塞性細気管支炎症候群: オーバービュー (臨床から). 第47回日本呼吸器学会総会特別シンポジウム, 東京, 2007. 5
 - 4) 本間 栄: 「特発性肺線維症」治療における呼吸機能の評価法. 第47回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 東京, 2007. 5
 - 5) 本間 栄: 間質性肺炎の治療法をめぐる臨床研究の展望 N-アセチルシステインー基礎と臨床ー. 第48回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム, 神戸, 2008. 6
 - 6) 本間 栄: 特発性間質性肺炎の診断と最新治療. 第131回東邦医学会総会特別講演, 東京, 2008. 2
 - 7) Yamazaki Y, Sugino K, Sano G, Isobe K,, Kusano E, Sasamoto S, Takai Y, Homma S: Assesment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. 2008 American Thoracic Society International Conference Toronto, Canada, 2008. 5

2. 学会発表

- 1) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Motoi N, Yoshimura K: Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary fibrosis in MPO-ANCA-

H. 知的財産権の出願・登録
なし

早期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に関する前向き多施設共同治療研究—経過報告 2—

本間 栄^{1**} 村松 陽子¹ 石田 文昭¹ 杉野 圭史¹
坂本 晋¹ 吾妻安良太^{2**} 工藤 翔二^{2*}

本研究は平成 16 年度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」(主任研究者:工藤翔二教授)として計画されたものである。本試験では早期の特発性肺線維症を対象とし、N-アセチルシステイン(NAC)吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。本研究は難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。2007 年 2 月 9 日、全国 28 施設中 27 施設より 100 例の症例登録が完了し、現在、データを解析中である。

An assessment of clinical efficacy of inhaled N-Acetylcysteine in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan

Sakae Homma¹, Yoko Muramatsu¹, Keishi Sugino¹, Fumiaki Ihsida¹,
Susumu Sakamoto¹, Arata Azuma², Shoji Kudoh²

1) Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine.

2) Department of Internal Medicine, Nippon Medical School.

We have planned the prospective, randomized, double-blind, multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Japan during the period from January 2005 through February 2007.

Fifty-one patients as a NAC-treated group with the early stage of IPF (disease severity classified as grade I or II and more than 90% of SpO₂ during 6 minute walking test) will be treated with inhaled 352.4 mg of NAC two times daily, and another forty-nine patients as a non-NAC-treated control group will not receive any treatment, with a duration of 48 weeks. The effects of NAC on primary end point FVC, and on secondary endpoints such as 6 minute walking test, pulmonary function tests such as TLC, DLco, serum inflammatory parameters including KL-6, SP-D and SP-A, chest CT images and subjective symptoms such as dyspnea will be statistically evaluated.

A total of 100 patients were randomly assigned to treatment by February 9, 2007.

背景

近年、Ifigenia Study Group は IPF 155 例における NAC 内服の有用性を報告した¹⁾。NAC はグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に、直接活性酸素のスキャベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生を抑制することで、抗線維化作用を発揮すると考えられている。しかしながら早期 IPF に対して、Ifigenia Study Group とは投与経路の異なる NAC 単独吸入療法がその進行を抑制しうるか否かは全く不明である。

試験の概略

(1) 目的

早期の IPF を対象とし、NAC 吸入療法の有効性および安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。

(2) 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

(3) 主要評価項目

努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率および安定率。

(4) 予定症例数

NAC 吸入群 (A 群) : 50 例

無治療群 (B 群) : 50 例

(5) 選択基準 (抜粋)

- 1) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 80 歳未満である患者
- 2) 性別 : 不問
- 3) 入院 / 外来 : 不問
- 4) 自由意思による試験参加の同意を患者本人から文書にて取得している
- 5) HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巢肺、緩徐な発症、3 ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療の IPF である患者
- 6) 重症度分類判定表に基づき、重症度が I 度

1 : 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2 : 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

* 研究代表者

** 研究分担者

もしくは II 度、かつ 6 分間歩行試験時の最低 SpO₂ が 90% 以上と判定されている患者

7) NAC 吸入療法歴のない患者

進捗状況

2007 年 2 月 9 日、国内 27 施設より 100 例の症例登録が完了した。

結果

症例の内訳は、適格例 100 例中、A 群 51 例、B 群 49 例であった。被験者背景因子は年齢、性別、喫煙歴、%FVC、重症度、罹病期間において 2 群間で有意差は認められなかった (表 1)。FVC、SpO₂ 最小値、歩行距離、VC、TLC、DLco、血清マーカー (KL-6、SP-D、SP-A) における変化量、変化率の経時的変化を表に示す (表 2 ~ 4)。FVC、SpO₂ 最小値、血清マーカーの安定率 (改善 + 不変) を表に示す (表 5 ~ 7)。画像所見の変化は両群共に不変が最も多かった (表 8)。自覚症状の変化は両群共に悪化が最も多かった (表 9)。現在データが未入力施設があり、クリーニング中の症例もあることより、有効性データにつき解析中である。

投与中止理由

経過中、100 例中 24 例が投与中止されたが、その理由は、(1) A 群で NAC 吸入療法が継続できない、または総計 4 週間を超えて休薬した : 2 例 (A 群 : 2 例) (2) 急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任 (分担) 医師が判断した : 5 例 (A 群 : 1 例、B 群 : 4 例) (3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任 (分担) 医師が判断した : 4 例 (A 群 : 2 例、B 群 : 2 例) (4) 被験者が同意を撤回 : 6 例 (A 群 : 4 例、B 群 : 2 例) (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した : 5 例 (A 群 : 3 例、B 群 : 2 例) (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した : 2 例 (A 群 : 1 例、B 群 : 1 例) であった。

表 1 被験者背景

投与群			A群(NAC吸入群)		B群(無治療群)		p値
			51例		49例		
背景因子			例数	%	例数	%	
1	年齢	55歳未満	2	3.92	2	4.1	p=0.8362 (Wilcoxon検定)
		55-59	4	7.84	4	8.2	
		60-64	13	25.5	11	22.4	
		65歳以上	32	62.7	32	65.3	
		平均±SD	67.2±6.5		68.4±7.4		
2	性別	男	40	78.4	39	79.6	p=1.0000 (Fisher検定)
		女	11	21.6	10	20.4	
3	喫煙歴	非喫煙	13	25.5	14	28.6	p=0.9423 (Fisher検定)
		喫煙中	3	5.9	3	6.1	
		喫煙歴あり	35	68.6	32	65.3	
4	%FVC	60%未満	3	5.9	3	6.1	p=0.9470 (Wilcoxon検定)
		60-64	2	3.9	2	4.1	
		65%-69	2	3.9	2	4.1	
		70-74	2	3.9	2	4.1	
		75-79	6	11.8	6	12.2	
		80-84	6	11.8	5	10.2	
		85-89	5	9.8	4	8.2	
		90-	25	49.0	25	51.0	
平均±SD	88.96±17.19		87.74±16.03				
5	重症度	I	34	66.7	35	71.4	p=0.2342 (Fisher検定)
		II	9	17.6	4	8.2	
		(未入力)	8	15.7	10	20.4	
6	罹病期間	1年未満	11	21.6	6	12.2	p=0.0797 (Wilcoxon検定)
		1-2	10	19.6	8	16.3	
		2-3	11	21.6	8	16.3	
		3-4	2	3.9	5	10.2	
		4-5	2	3.9	2	4.1	
		5年以上	9	17.6	9	18.4	
		(未入力)	6	11.8	11	22.4	
		平均±SD	3.1±3.3		3.1±2.4		

表 2 両群における FVC, SpO₂ 最小値, 歩行距離の変化量, 変化率

			投与開始前	12週	24週	36週	48週
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n	45	32	29	32	31
		実測値(平均±SD)	2.697 ± 0.736	2.606 ± 0.722	2.603 ± 0.678	2.647 ± 0.752	2.545 ± 0.738
		変化量(平均±SD)		-0.03 ± 0.234	-0.06 ± 0.261	-0.06 ± 0.231	-0.12 ± 0.242
	B群 (無治療群)	n	39	34	32	31	30
		実測値(平均±SD)	2.629 ± 0.665	2.633 ± 0.637	2.565 ± 0.679	2.577 ± 0.665	2.559 ± 0.649
		変化量(平均±SD)		-0.07 ± 0.205	-0.09 ± 0.177	-0.11 ± 0.156	-0.16 ± 0.175
			変化率(平均±SD)	99.11 ± 9.011	98.26 ± 9.629	97.79 ± 8.331	95.25 ± 10.59
SpO ₂ 最小値 (%)	A群 (NAC吸入群)	n	45	29	30	28	31
		実測値(平均±SD)	92.51 ± 2.353	91.6 ± 3.323	90.77 ± 3.9	90.07 ± 4.441	90.56 ± 4.198
		変化量(平均±SD)		-1.17 ± 2.73	-2.17 ± 3.436	-3 ± 3.423	-2.42 ± 3.241
	B群 (無治療群)	n	39	29	27	26	27
		実測値(平均±SD)	91.74 ± 2.529	91 ± 3.639	89.63 ± 4.244	88.67 ± 4.651	88.67 ± 7.883
		変化量(平均±SD)		-1.03 ± 3.449	-2.26 ± 3.438	-2.42 ± 3.597	-3.19 ± 7.298
			変化率(平均±SD)	98.89 ± 3.756	97.53 ± 3.793	97.34 ± 3.978	96.51 ± 8.098
歩行距離 (m)	A群 (NAC吸入群)	n	44	29	30	28	31
		実測値(平均±SD)	419.6 ± 132.1	472 ± 129	464.7 ± 132.9	473.4 ± 127.4	485.6 ± 123.2
		変化量(平均±SD)		41.28 ± 100.4	43.83 ± 111	36.16 ± 96.06	61.94 ± 118.9
	B群 (無治療群)	n	38	29	27	26	27
		実測値(平均±SD)	414.7 ± 122.1	455.9 ± 115.7	440 ± 128	454.5 ± 128.8	436.6 ± 118.5
		変化量(平均±SD)		30.38 ± 69.53	25.15 ± 68.7	39.15 ± 67.88	19.56 ± 65.28
			変化率(平均±SD)	110.7 ± 23.81	108.2 ± 21.88	112.1 ± 22.26	107.6 ± 20.44

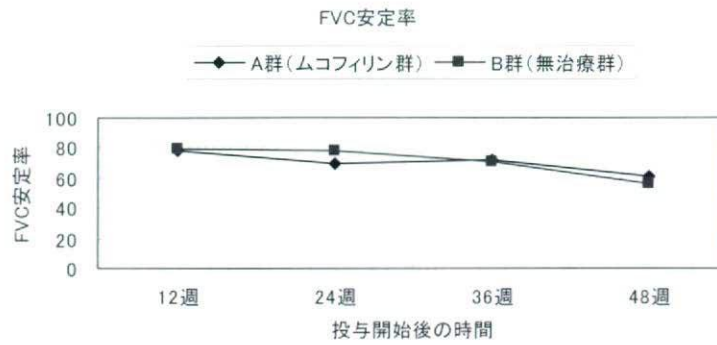
表3 両群におけるVC, TLC, DLcoの変化量, 変化率

			投与開始前	12週	24週	36週	48週
肺活量(VC) (L)	A群 (NAC吸入群)	n	45	32	29	32	31
		実測値(平均±SD)	2.741 ± 0.74	2.64 ± 0.708	2.686 ± 0.693	2.674 ± 0.771	2.578 ± 0.72
		変化量(平均±SD)		-0.02 ± 0.195	-0.05 ± 0.214	-0.06 ± 0.216	-0.11 ± 0.218
				99.59 ± 7.556	98.24 ± 7.431	97.77 ± 8.342	95.73 ± 9.486
	B群 (無治療群)	n	39	34	32	31	30
		実測値(平均±SD)	2.669 ± 0.672	2.683 ± 0.656	2.612 ± 0.711	2.606 ± 0.684	2.628 ± 0.665
		変化量(平均±SD)		-0.06 ± 0.198	-0.09 ± 0.174	-0.13 ± 0.174	-0.14 ± 0.163
				97.33 ± 7.659	96.02 ± 7.395	94.68 ± 7.222	94.62 ± 6.526
	TLC (L)	A群 (NAC吸入群)	n	45	31	29	31
実測値(平均±SD)			4.084 ± 0.984	3.924 ± 0.971	3.844 ± 0.979	3.801 ± 1.012	3.838 ± 1.075
変化量(平均±SD)				-0.17 ± 0.315	-0.21 ± 0.641	-0.26 ± 0.577	-0.23 ± 0.389
				96 ± 7.987	96.11 ± 14.41	94.19 ± 11.9	94.16 ± 10.5
B群 (無治療群)		n	39	32	29	29	29
		実測値(平均±SD)	4.028 ± 0.967	3.993 ± 0.857	3.891 ± 0.845	3.819 ± 0.9	3.819 ± 0.804
		変化量(平均±SD)		-0.12 ± 0.444	-0.18 ± 0.351	-0.23 ± 0.295	-0.28 ± 0.439
				97.82 ± 10.01	95.99 ± 8.008	94.72 ± 6.464	94.23 ± 10.26
DLco (ml/min/torr)		A群 (NAC吸入群)	n	45	32	29	32
	実測値(平均±SD)		11.85 ± 4.482	11.03 ± 3.574	11.31 ± 3.704	14.26 ± 18.48	10.67 ± 4.029
	変化量(平均±SD)			-0.55 ± 2.228	-0.36 ± 3.462	2.357 ± 18.01	-1.04 ± 2.875
				97.2 ± 17.1	101.1 ± 35.39	116.8 ± 130.8	91.99 ± 23.13
	B群 (無治療群)	n	39	34	31	31	30
		実測値(平均±SD)	12.39 ± 11.45	10.52 ± 3.082	10.63 ± 3.344	10.4 ± 3.251	10.05 ± 3.116
		変化量(平均±SD)		-2.33 ± 11.21	-2.39 ± 12.44	-2.75 ± 12.25	-3.21 ± 12.46
				95.56 ± 20.89	96.87 ± 23.19	92.98 ± 21.39	89.5 ± 19.84

表4 両群における血清マーカーの変化量, 変化率

			投与開始前	12週	24週	36週	48週
KL-6 (U/mL)	A群 (NAC吸入群)	n	44	32	28	29	27
		実測値(平均±SD)	980.1 ± 441.2	995.2 ± 404.3	1012 ± 452.7	950.5 ± 352.6	1016 ± 436.5
		変化量(平均±SD)		-10.8 ± 216.4	4.293 ± 334.9	-33.2 ± 273.2	9.185 ± 269.8
				102.5 ± 20.42	103.3 ± 32.9	101.5 ± 25.19	103.3 ± 23.84
	B群 (無治療群)	n	38	32	33	31	30
		実測値(平均±SD)	1099 ± 809.9	1194 ± 929.4	1202 ± 940.2	1110 ± 729.6	1044 ± 731.4
		変化量(平均±SD)		79.19 ± 319.5	61.39 ± 473.8	-65 ± 442	-104 ± 363
				109.4 ± 23.15	111.2 ± 29.95	107.4 ± 35.76	101.1 ± 26.94
	SP-D (ng/mL)	A群 (NAC吸入群)	n	35	26	21	24
実測値(平均±SD)			175.4 ± 90.72	164 ± 85.7	179.3 ± 94.46	177.7 ± 113	174.9 ± 104.8
変化量(平均±SD)				-14.5 ± 67.82	-3.33 ± 83.06	2.479 ± 77.08	-2.27 ± 71.14
				104.4 ± 52.03	115 ± 63.84	106 ± 40.04	107 ± 50.19
B群 (無治療群)		n	33	27	26	26	26
		実測値(平均±SD)	199.7 ± 102.6	213.9 ± 96.88	211.2 ± 86.65	214.8 ± 111.3	210.3 ± 101.4
		変化量(平均±SD)		12.65 ± 58.72	5.346 ± 67.64	9.385 ± 65.68	2.638 ± 46.44
				110.6 ± 24.15	111.4 ± 30.83	107.8 ± 24.94	104.3 ± 22.69
SP-A (ng/mL)		A群 (NAC吸入群)	n	30	23	20	23
	実測値(平均±SD)		81.46 ± 54.43	78.85 ± 50.06	80.48 ± 52.39	74.78 ± 41.17	75.39 ± 47.08
	変化量(平均±SD)			-8.67 ± 56.74	-9.44 ± 62.26	-11.4 ± 54.34	-11.2 ± 55.38
				99.83 ± 27.77	102 ± 33.68	101.6 ± 36.85	98.27 ± 30.95
	B群 (無治療群)	n	24	17	17	17	17
		実測値(平均±SD)	81.21 ± 35.27	84.06 ± 44.55	78.84 ± 25.54	82.38 ± 29.17	77.89 ± 30.23
		変化量(平均±SD)		6.041 ± 16.04	-1.32 ± 22.75	-6.54 ± 23.22	-2.88 ± 24.5
				107.3 ± 19.43	102 ± 20.32	95.52 ± 26.05	99.57 ± 28.16

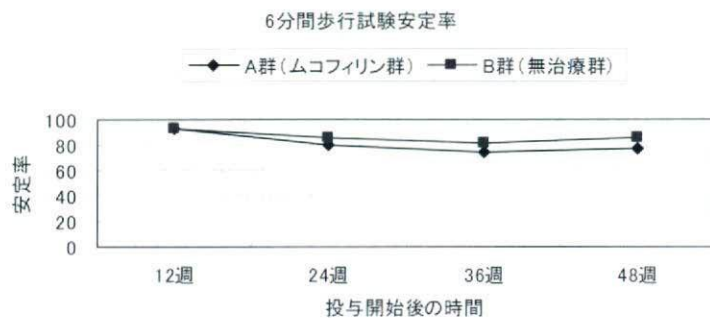
表5 両群におけるFVC安定率



		12週	24週	36週	48週
A群 (ムコフィリン群)	評価				
	改善	4	4	2	2
	不変	21	17	21	17
	悪化	7	9	9	12
	安定率(%)	78	70	72	61
B群 (無治療群)	評価				
	改善	0	0	0	0
	不変	27	25	22	17
	悪化	7	7	9	13
	安定率(%)	79	78	71	57

※安定率は未入力を除いて計算

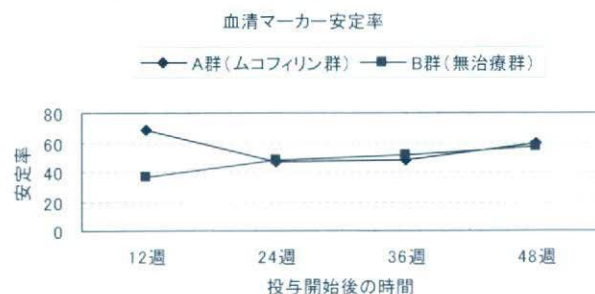
表6 両群におけるSpO₂最小値安定率



		12週	24週	36週	48週
A群 (ムコフィリン群)	評価				
	改善	0	0	0	0
	不変	27	24	21	24
	悪化	2	6	7	7
	安定率(%)	93	80	75	77
B群 (無治療群)	評価				
	改善	0	0	0	0
	不変	27	23	21	23
	悪化	2	4	5	4
	安定率(%)	93	85	81	85

※安定率は未入力を除いて計算

表7 両群における血清マーカー安定率



	評価	12週	24週	36週	48週
A群(ムコフィリン群)	改善	7	3	7	5
	不変	15	10	7	11
	悪化	10	15	15	11
	(未入力)	19	23	22	24
	安定率(%)	69	46	48	59
B群(無治療群)	改善	5	7	6	9
	不変	7	9	10	8
	悪化	21	17	15	13
	(未入力)	15	15	17	18
	安定率(%)	36	48	52	57

※安定率は未入力を除いて計算

表8 両群における画像所見の変化

	評価	12週後	24週後	36週後	48週後
A群(ムコフィリン群)	消失	0	0	0	0
	改善	0	1	1	3
	不変	27	21	22	18
	悪化	0	3	1	4
	(未入力)	24	26	27	26
	計	51	51	51	51
B群(無治療群)	消失	0	0	0	0
	改善	1	0	0	0
	不変	28	26	24	23
	悪化	0	2	0	2
	(未入力)	19	20	24	23
	計	48	48	48	48
総計		99	99	99	99

※改善・不変・悪化の割合は未入力を除いて計算した

表9 両群における自覚症状の変化

	評価	12週後	24週後	36週後	48週後
A群(ムコフィリン群)	改善	2	1	2	1
	不変	5	6	6	6
	悪化	27	25	24	25
	(未入力)	17	19	19	19
	計	51	51	51	51
B群(無治療群)	改善	0	1	1	1
	不変	2	3	4	4
	悪化	33	28	26	25
	(未入力)	13	16	17	18
	計	48	48	48	48
総計		99	99	99	99

※改善・不変・悪化の割合は未入力を除いて計算した

有害事象

肺結核，急性上気道炎，細菌性肺炎が1例ずつ報告されたがいずれも本試験とは因果関係なしと判断された。

結 語

IPFにおけるNACの臨床的有効性について Ifigenia Study Group は，最近 IPF 155 例における NAC 内服（1800mg/日）の有用性を報告した¹⁾。その概要は IPF 155 例中，12 ヶ月間の観察期間を完遂できた NAC 群（prednisone+azathioprine+NAC）57 例とプラセボ群（prednisone+azathioprine）51 例の呼吸機能の低下率の比較において VC（L）は 9%，DLco（mmol/min/kPa）は 24%，NAC 群の方が有意に良好であった。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で，既存の治療薬への上乗せ効果であった。吸入による有効性の評価に関しては Tomioka らは NAC 吸入群とプラセボ群を 12 ヶ月間観察比較し，6 分間歩行試験時の最低酸素飽和度，血清 KL-6 値，CT 画像所見において NAC 吸入群が有意に良好であったと報告した²⁾。平成 15 年度の全国調査の結果³⁾ から短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得られたため，

今回，未治療の早期 IPF を対象として海外の臨床試験とは投与経路が異なる NAC 単独吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を非投与群との比較において全国レベルで検討した。

現在，最終データを入力，解析中である。

参考文献

- 1) 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; 2229-2242.
- 2) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, *et al.* *Respirology* 2005; 10: 449-455.
- 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 吸入療法施行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.

特発性肺線維症に対するサイクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究報告

研究分担者 吉澤靖之 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学

研究要旨 「特発性肺線維症に対するサイクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」に関するプロトコルの再確認、進捗状況および中止症例／有害事象の確認を平成 20 年度研究報告会にて行った。平成 21 年 1 月 14 日の時点で、登録症例数は 99 例と目標症例 100 例まであと 1 例となった。

共同研究者

宮崎泰成¹、稲瀬直彦¹、工藤翔二²

- 1) 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学
- 2) 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

A. 研究目的

本研究事業の目的である IPF の新規治療の開発の 1 つである「特発性肺線維症に対するサイクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」の試験責任医師として試験の計画および実施を行った。

B. 研究方法

- 目的:特発性肺線維症を対象とし、サイクロスポリンとステロイド併用時の有効性及び安全性をシクロホスファミドとステロイド併用群を対

照として並行群間比較試験により検討する。

- 試験デザイン:中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験
ー主要評価項目:努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量, 変化率及び安定率
ー予定症例数:

サイクロスポリン+プレドニゾロン群 (N 群):

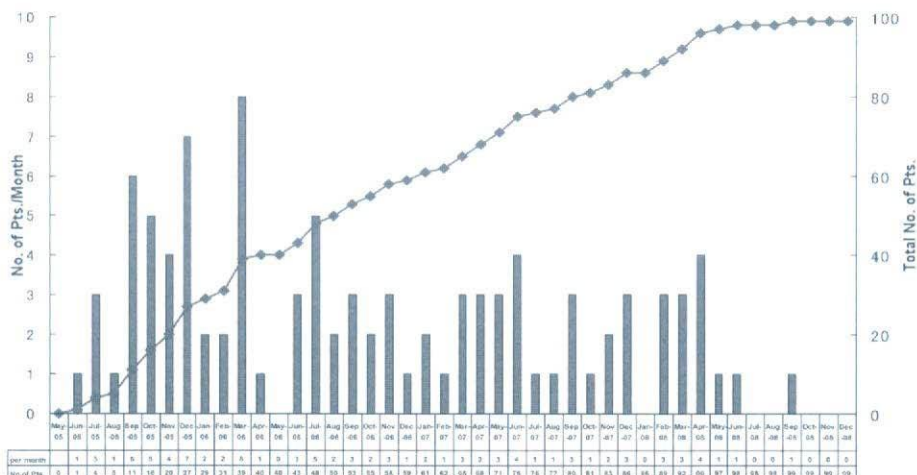
50 例

シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E 群):

50 例

C. 研究結果

研究結果進捗状況:これまでに 99 例の症例登録 (平成 21 年 1 月 14 日現在) が完了している。進捗状況をグラフに示す。



被験者背景のまとめ

エントリーした99例の被験者背景を下記に示す。N群とE群の間で、年齢、性別、喫煙歴、%FVC、併用ステロイド量、罹病期間に有意差を認めなかった。

中止症例及び有害事象：これまでの中止症例は、99例中26例（N群12例、E群14例）で、全体の27%に及んだ。昨年の報告会では、中止例の割合は26%であったのでほぼ同程度であった。内訳は、有害事象によるものが11例、原病の悪化によるものが13例、被験者の都合1例、対象として不適切が1例であった。重篤な有害事象の内訳を表に示す。

背景因子	投与群	N群 (ネオフル群) 50例		E群 (エンドキサン群) 49例		p値	
		例数	%	例数	%		
1	年齢	55歳未満	2	4.00	2	4.08	p=0.9369 (Wilcoxon検定)
		55-59	6	12.00	6	12.24	
		60-64	13	26.0	12	24.5	
		65歳以上	29	58.0	29	59.2	
		平均±SD	65.3±5.9	65.5±6.0			
2	性別	男	37	74.0	35	71.4	p=0.8240 (Fisher検定)
		女	13	26.0	14	28.6	
3	喫煙歴	非喫煙	13	26.0	12	24.5	p=1.0000 (Fisher検定)
		喫煙中	2	4.0	2	4.1	
		喫煙歴あり	35	70.0	35	71.4	
4	%FVC	60%未満	21	42.0	21	42.9	p=0.9942 (Wilcoxon検定)
		60-64	6	12.0	5	10.2	
		65%-69	4	8.0	4	8.2	
		70-74	6	12.0	6	12.2	
		75-79	3	6.0	4	8.2	
		80-84	2	4.0	1	2.0	
		85-89	2	4.0	2	4.1	
		90-	6	12.0	6	12.2	
平均±SD	66.83±19.20	65.46±18.29					
5	併用ステロイド (プレドニゾン)	10mg以下	31	62.0	31	63.3	p=1.0000 (Fisher検定)
		10mgより大	19	38.0	18	36.7	
6	罹病期間	1年未満	5	10.0	4	8.2	p=0.8380 (Wilcoxon検定)
		1-2	2	4.0	3	6.1	
		2-3	4	8.0	7	14.3	
		3-4	4	8.0	2	4.1	
		4-5	8	16.0	5	10.2	
		5年以上	13	26.0	13	26.5	
		(未入力)	14	28.0	15	30.6	
		平均±SD	4.9±4.2	4.6±3.8			

D. 考察

「特発性肺線維症に対するサイクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」は、症例のエントリーが終わり、追跡調査および投与完了症例のデータ入力の促進および解析を行っている。

E. 結論

現在、データの集積および解析中であるが、特発性肺線維症に対するサイクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」の共同臨床試験により、IPFの治療におけるサイクロスポリンの有用性の有無が間もなく示される。

G. 研究発表：予定なし

H. 知的財産権の出願・登録：なし

特発性肺線維症に対する シクロスポリン併用ステロイド療法に関する 前向き多施設共同治療研究報告

吉澤 靖之^{1**} 宮崎 泰成¹ 稲瀬 直彦¹ 工藤 翔二^{2*}

1. はじめに

「特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究」に関するプロトコルの再確認、進捗状況および中止症例／有害事象の確認を平成20年度研究報告会にて行った。平成21年1月14日の時点で、登録症例数は99例と目標症例100例まであと1例となった。

2. 本研究のプロトコル再確認

1. 目的

特発性肺線維症を対象とし、シクロスポリンとステロイド併用時の有効性及び安全性をシクロホスファミドとステロイド併用群を対照として並行群間比較試験により検討する。

2. 試験デザイン

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験

(ア) 主要評価項目

- 努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率及び安定率

(イ) 予定症例数：

- シクロスポリン+プレドニゾロン群 (N 群) : 50 例
- シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E 群) : 50 例

(ウ) 選択基準 (抜粋)

- 50 歳以上 75 歳未満である患者
- 厚生労働省研究班第四次改訂診断基準に基づき特発性肺線維症 (IPF) と確定診断された患者

- 登録前1ヵ月以内の安静時動脈血酸素分圧 (PaO₂) が 60Torr 以上 70Torr 未満である、あるいは安静時 PaO₂ が 70Torr 以上 80Torr 未満かつ労作時 SpO₂ が 90% 未満である患者

(エ) 除外基準 (抜粋)

- 登録前3ヵ月以内に、ステロイド剤 (外用薬を除く) をプレドニゾロン換算量として 20mg/day を超過する用量で使用している患者

(オ) 試験薬剤、用法用量 (抜粋)

- 《シクロスポリン+プレドニゾロン群 (N 群)》
シクロスポリンの初回投与量は、100mg/day で血中トラフ値が 100 ~ 150ng/mL となるよう投与量を調整する。併用するプレドニゾロンの投与量は 10 ~ 20mg/day とする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とする。

- 《シクロホスファミド+プレドニゾロン群 (E 群)》
シクロホスファミドの初回投与量は 50mg/day で治験責任 (分担) 医師の判断により 100mg/day まで増量可能。併用するプレドニゾロンの投与量は 10 ~ 20mg/day とする。併用するプレドニンは治験責任 (分担) 医師の判断により試験期間中 10 ~ 20mg/day の間で増減が可能とする。

3. 進捗状況

これまでに 99 例の症例登録 (2009 年 1 月 14 日現在) が完了している。進捗状況をグラフに示す。

1: 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学

2: 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

* 研究代表者

** 研究分担者