

## 原 著

## 間質性肺炎症例に対するシクロスポリン使用経験と血中濃度モニタリング

榎本 紀之 須田 隆文 橋本 大 内藤 立暁  
 藤澤 朋幸 三輪 清一 中野 秀樹 鈴木研一郎  
 横村 光司 井手協太郎 千田 金吾

**要旨：**近年，ステロイド抵抗性の間質性肺炎症例に対しシクロスポリン(CsA)の効果が期待されているが，CsA 投与においては安全性と効果の指標として血中濃度モニタリングが不可欠である．当院において CsA を投与した全 58 例において，投与前の血中濃度 C0，投与 2 時間後の血中濃度 C2 および投与 5 時間までの area under the concentration-time curve (AUC): AUC0-5 を測定し検討したところ，治療効果の指標となる AUC0-5 と最も良い相関を示したのは C2 であった．また CsA を投与し効果判定が可能であった間質性肺炎症例 11 例において，CsA 投与にも関わらず増悪した 5 例のうち 3 例は C2 および AUC0-5 が低値であり，吸収遅延型や吸収不良型と考えられた．間質性肺炎においても CsA の吸収遅延型や吸収不良型を示す症例が認められるため，CsA 投与後も悪化した症例においては治療効果判定の前に C2 による血中濃度モニタリングを行うことが重要であると考えられた．

**キーワード：**シクロスポリン，血中濃度モニタリング，間質性肺炎

Cyclosporin, Monitoring of serum concentration, Interstitial pneumonia

## 緒 言

近年，多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) を中心にステロイド抵抗性の間質性肺炎に対するシクロスポリン (CsA) の効果が多く報告されている<sup>1)~3)</sup>．さらに，ステロイド抵抗性の特発性間質性肺炎 (IIPs) に対する有効性も多く検討されている<sup>4)~10)</sup>．CsA 投与にあたっては，その安全性と有効性の評価のため血中濃度モニタリングが必要であるが，近年その剤型がマイクロエマルジョン製剤 (ネオラル<sup>®</sup>) に変更されたことにより薬物吸収がより安定し，モニタリングの方法も変化してきている．今回我々は CsA 投与例における血中濃度および CsA 無効の間質性肺炎症例における血中濃度との関連を検討した．

## 対象と方法

(I) 当院にて，CsA を投与し血中濃度を測定した血液疾患や腎疾患など全 58 症例において，CsA 投与前の血中濃度 C0，投与 2 時間後の血中濃度 C2 および投与 5 時間までの area under the concentration-time curve (AUC): AUC0-5 を測定しそれぞれの相関性を検討した．AUC0-5 は台形近似法により算出した．また CsA

測定は EDTA 添加全血にて行い，測定方法は affinity column mediated immunoassay : ACMIA (デイドベリング社) を用いた．

(II) 当院において CsA を投与した間質性肺炎症例 13 例において C0，C2，AUC0-5 と臨床効果および副作用との関連性を検討した．CsA は 2~4 mg/kg/day より開始し，目標血中濃度を 80~120 ng/ml として投与量の調整を行った．臨床効果判定は (1) 呼吸器症状，(2) High Resolution Computed Tomography (HRCT) 所見，(3) 呼吸生理機能の変化 (FVC 10% or DLCO 10% or PaO<sub>2</sub> 10 Torr) の 3 項目中 2 項目以上の改善を改善例，2 項目以上の悪化を悪化例，それ以外を安定例とした．2 週間以上 CsA 投与が可能であった症例を対象とし，投与 3 カ月にて判定した．

相関関係の検定は Pearson の相関係数を用いた．

## 結 果

(I) 全投与例における CsA 血中濃度の評価

投与量と C0 および C2 間に強い相関性は認められなかった (Fig. 1(a):  $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ,  $n=377$  (b):  $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ,  $n=156$ ). また C0 と C2 間も同様であった (Fig. 1(c):  $r=0.44$ ,  $p<0.001$ ,  $n=125$ ). AUC0-5 と C0 間には比較的良好な相関性がみられたが C0 高値にも関わらず AUC0-5 低値の症例が散見された (Fig. 1(d):  $r=0.78$ ,  $p<0.001$ ,  $n=154$ ). AUC0-5 と C2 間に

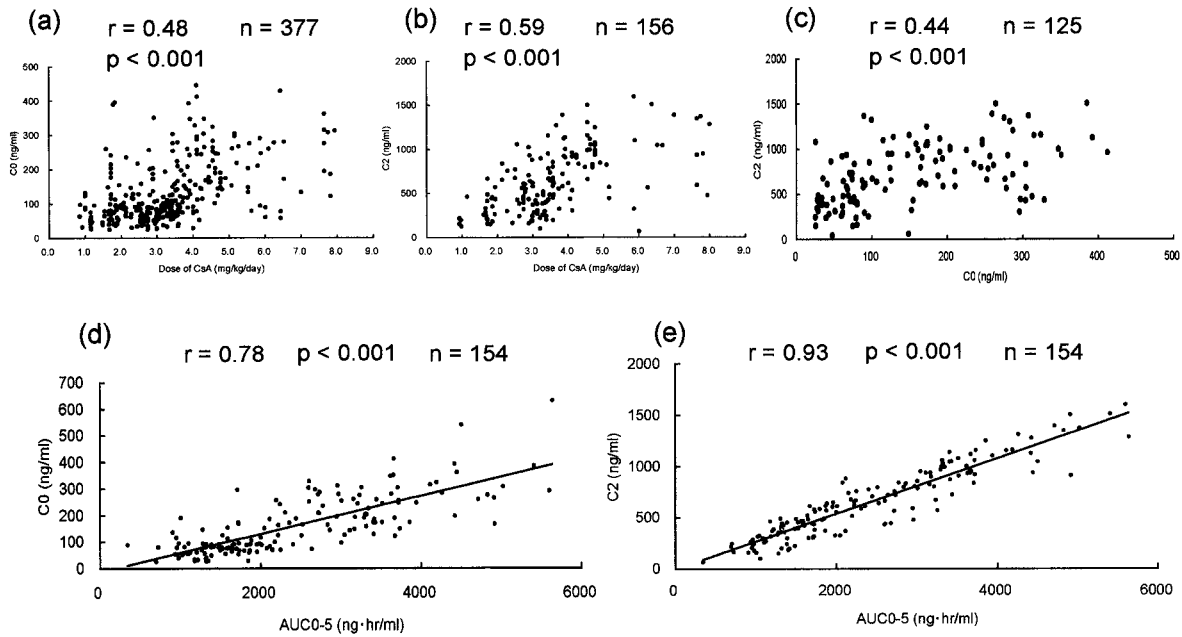


Fig. 1 Serum concentration of cyclosporin. No strong correlation was found between cyclosporin dose and C0 (a) or C2 (b) or between C0 and C2 (c) However, there was a significant correlation between AUC 0-5 and C0 (d) and AUC 0-5 and C2 (e) AUC 0-5 and C2 (e) had a stronger correlation than AUC 0-5 and C0 (d)

Table 1 Cases of interstitial pneumonia treated with cyclosporin

Case No.	Age	Sex	Disease	Histological pattern	Prior therapy
1.	62	F	DM		PSL 40 mg
2.	51	F	DM		PSL 40 mg
3.	59	F	DM	NSIP (G2)	PSL 20 mg
4.	44	F	ADM	NSIP (G2)	PSL 60 mg
5.	53	F	ADM		PSL 20 mg + CsA 125 mg
6.	66	M	ADM + RA	UIP	
7.	79	M	IPF	UIP	
8.	74	F	IPF	UIP	PSL 20 mg
9.	61	M	Clinical IPF		PSL 60 mg + CPA pulse
10.	50	M	Clinical IPF		PSL 60 mg + CPA pulse
11.	72	M	IIPs		PSL 12.5 mg + CPA 100 mg
12.	65	M	ANCA-related vasculitis	UIP	PSL 20 mg + CPA pulse
13.	53	M	Occupational lung disease (rubber)	UIP Bronchiolitis	PSL 15 mg + CPA pulse

DM, dermatomyositis; ADM, amyopathic dermatomyositis; RA, rheumatoid arthritis; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IIPs, idiopathic interstitial pneumonias; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia; PSL, prednisolone; CPA, cyclophosphamide

はC0よりも更に強く有意な相関性が認められた (Fig. 1(e):  $r = 0.93$ ,  $p < 0.001$ ,  $n = 154$ ).

(II) 間質性肺炎症例におけるCsA血中濃度と効果および副作用の検討

CsAを投与した間質性肺炎13例 (Table 1)の内訳は皮膚筋炎 (DM) 5例, DM + 関節リウマチ1例, 組織型不明のIIP 1例, 特発性肺線維症 (IPF) 4例, ANCA

関連血管炎1例, ゴムの吸入による職業性肺疾患1例であった. DM 6例のうち3例が筋炎所見の乏しい amyopathic DM (ADM) であった. 前治療として11例がステロイド単独またはステロイド + 免疫抑制剤の投与を行っていたが, 全例が悪化したためCsAへ変更または追加した. 2例は当初からCsAとステロイドの併用療法を開始した (Table 1: case No. 6, 7). 効果判定が可

Table 2 Serum concentration of cyclosporin

Case No.	Disease	CsA (mg/day)	C0 *	C2 *	AUC0-5 **	Side effect	Efficacy	Outcome
1.	DM	125	130	721	2,519	Hirsutism	improved	alive
2.	DM	200	206	797	2,951		worsened	dead
3.	DM	200	96	854	3,002		stabilized	alive
4.	ADM	200	135	686	2,463	Hirsutism	stabilized	alive
5.	ADM	175	80	163	724		worsened	alive
6.	ADM + RA	150	161	786	2,735	Hypertension	stabilized	alive
7.	IPF	125	125	371	1,718		improved	alive
8.	IPF	75	55	464	1,776	Liver dysfunction	worsened	unknown
9.	Clinical IPF	100	113	444	1,054			dead
10.	Clinical IPF	200	108					dead
11.	IIPs	200	131	630	2,263		worsened	dead
12.	ANCA-related vasculitis	150	125	118	936		worsened	alive
13.	Occupational lung disease (rubber)	125	125	653	2,216		stabilized	alive

C0, concentration just before administration; C2, concentration at 2 hours after administration; AUC0-5, area under the concentration-time curve from administration to 5 hours later.

\* ng/ml, \*\* ng · h/ml

能であった 11 例中 6 例が改善または安定となり有効例と考えられた (Table 2 : case No. 1, 3, 4, 6, 7, 13). 有効 6 例のうち 4 例が DM 症例であり, DM 症例に高い有効性が認められた. また死亡例は 4 例 (Table 2 : case No. 2, 9, 10, 11) であったが, 改善または安定例において死亡例は認められなかった. 副作用は肝障害 1 例, 高血圧 1 例, 多毛 2 例であり肝障害例は投与を中止し, 高血圧例は CsA 減量により改善した. 副作用の出現した 4 例のうち C0 高値の症例はなかった. これに対し副作用が出現しなかった 9 例のうち 1 例のみ C0 が 206 ng/ml とやや高値であった (Table 2 : case No. 2). 改善または安定となった 6 例のうち 5 例は C2, AUC0-5 共に十分な上昇が認められた (Table 2 : case No. 1, 3, 4, 6, 13). 残る 1 例は C2, AUC0-5 共にやや低値であったが当初から CsA とステロイドの併用療法を開始した症例であった (Table 2 : case No. 7). これに対し悪化 5 例のうち 3 例が C2, AUC0-5 共に低値であった (Table 2 : case No. 5, 9, 12). 以下にこの 3 例の血中濃度の変遷を提示する.

悪化例 1 : clinical IPF, 61 歳, 男性 (Table 1, Table 2 : case No. 9). 当初 CsA 200 mg/day より開始したが C0 197 ng/ml と高値であったため CsA 100 mg/day へ減量した. しかし C0 は目標値となったが C2 444 ng/ml, AUC0-5 1,054 ng · h/ml と低値となってしまった. 血中濃度曲線を描くと C0 は保たれているが 2 時間後のピーク (C2) が低い吸収遅延型 (slow absorber) と考えられた (Fig. 2a)). この間にも間質性肺炎は増悪し呼吸不全により永眠された.

悪化例 2 : ANCA 関連血管炎, 65 歳, 男性 (Table 1,

Table 2 : case No. 12). CsA 200 mg/day より開始したが C2 175 ng/ml, AUC0-5 1,625 ng · h/ml と低値であった. しかし C0 182 ng/ml と高値であったため CsA 150 mg/day へ減量したところ C2 118 ng/ml, AUC0-5 936 ng · h/ml と更に低下してしまった. 血中濃度曲線を描くと C0 は保たれているが低いピークが内服 5 時間後に出現する吸収遅延型 (slow absorber) と考えられた (Fig. 2b)). 副作用の合併を恐れ CsA の増量は行わず, その後も肺病変は徐々に増悪したため在宅酸素療法を開始した.

悪化例 3 : amyopathic DM, 53 歳, 女性 (Table 1, Table 2 : case No. 5). CsA 125 mg/day を継続していたが C0 80 ng/ml, C2 163 ng/ml, AUC0-5 724 ng · h/ml といずれも低値であり, ピークが著しく低い吸収不良型 (low absorber) と考えられた (Fig. 2c)). CsA 200 mg/day へ増量し食前の内服に変更したところ高いピークが出現し C0 126 ng/ml, C2 948 ng/ml, AUC0-5 3,042 ng · h/ml と良好な血中濃度が得られ間質性肺炎も改善が認められた (Fig. 2c)).

## 考 察

CsA はその剤型がマイクロエマルジョン製剤 (ネオラル®) に変更されて以降, 測定方法が変遷し, また血中濃度モニタリングの研究も腎移植, 肝移植などを中心に行われている<sup>11)-18)</sup>.

測定方法に関しては近年 radioimmunoassay (RIA) や fluorescence polarization immunoassay (FPIA) が多く用いられてきたが, 代謝物との交叉反応が問題となっている<sup>19)-21)</sup>. 全血中の CsA 未変化体はわずか 27% であ

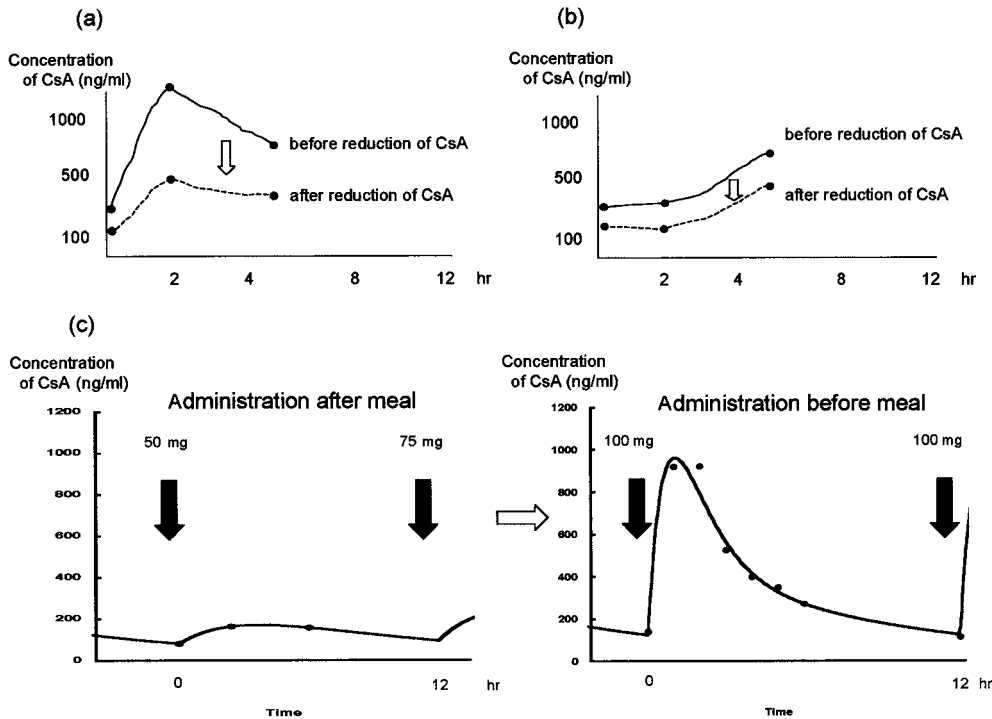


Fig. 2 Transition of serum cyclosporin concentration in deteriorated cases. In case 9, the peak of C2 dropped after reduction of cyclosporin (a) In case 12, C0 and C2 dropped after reduction of cyclosporin. The highest concentration is C5 (b) In case 5, the high peak of C2 appeared after the change of administration time from after to before meals (c)

り、その他を占める代謝物の影響は大きいと考えられる<sup>19)</sup>。この点においてACMIA法は代謝物との交叉反応が少なく、また操作も簡便であるため普及してきており、当院においても近年FPIA法から変更した。

血中濃度モニタリングにおいてはC0モニタリングが安全性の指標として広く普及しているが、効果を必ずしも反映しないためC2やAUCモニタリングが重視されている<sup>11)~18)22)</sup>。これらは特に移植の分野において多くの報告があり、Citterioらは腎移植において内服12時間までのAUC(AUC0-12)およびC2低値例に移植腎の慢性機能不全が有意に多く認められたと報告している<sup>16)</sup>。さらにCanadian neoral renal transplantation study groupは腎移植7日目に、内服4時間までのAUC(AUC0-4)およびC2高値例において、拒絶反応が有意に低率であったと報告している<sup>17)</sup>。また肝移植においてもLillyらはC2によるモニタリングが拒絶反応の防止に重要であると結論している<sup>18)</sup>。AUC0-12が薬効と安全性の最も優れた指標とされているが8回以上の採血が必要であるため、その簡易型であるAUC0-4およびC2を反映するとされるC2が注目されている<sup>11)14)15)</sup>。当院では当初からAUC0-5を用いていたが、血中濃度のピークは多くが2時間付近であるためAUC0-4とほぼ同等の薬物動態

を反映していると考えられる。今回の検討においてはC2が最もAUC0-5と相関性が高く、またC0高値例においてAUC0-5低値の症例が散見されたため、C0のみでなく吸収を良く反映するC2の測定も重要であると考えられた。当科ではCsAを内服せずに持参して頂き、朝の採血直後に内服して2時間後の診察終了後に再び採血を行っている。

間質性肺炎に対するCsAの有効性はその基礎疾患により様々であるがPM/DMにおいて有効例が多く報告されている<sup>1)~3)</sup>。今回の検討においてもDM症例において良好な効果が認められた。CsA投与により改善または安定となった6例のうち5例ではC2、AUC0-5共に十分な上昇が認められたのに対し、悪化した5例中3例ではC2、AUC0-5が共に低値であったため、CsA無効例と判定する際にはまずCsA血中濃度の十分な上昇を確認する必要があると考えられた。また悪化例の検討により、移植症例のみでなく間質性肺炎症例においてもslow absorberやlow absorberが存在することが示された(Fig. 3)。多くの症例ではCsAの吸収は良好であり<sup>23)</sup>、血中濃度の高いピークは内服後2時間付近に出現する<sup>24)</sup>(Fig. 3(a))。しかしlow absorberでは血中濃度のピークは低下し、これに伴いC0も低値となる<sup>24)</sup>(Fig. 3

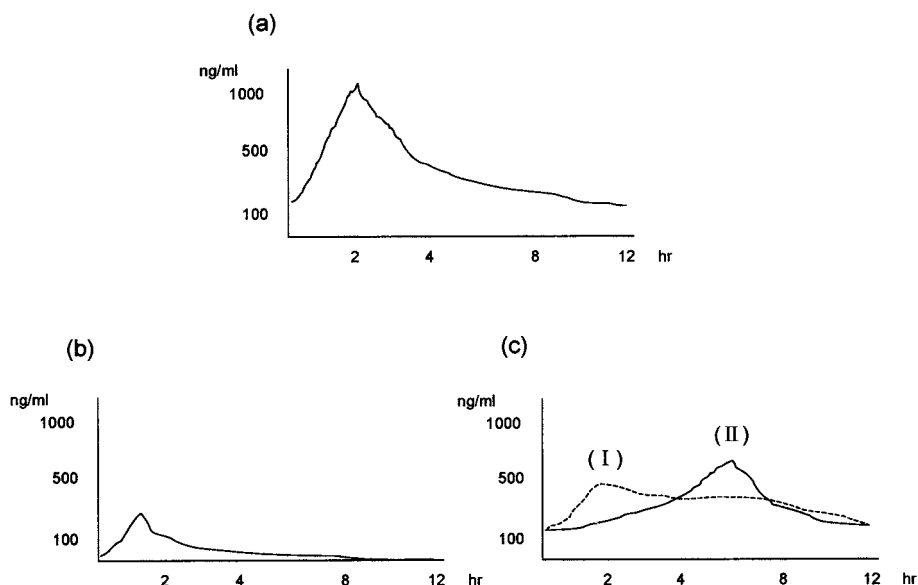


Fig. 3 Absorption types of cyclosporin. The absorption type of most patients is good, and show a high peak for C2 (a) A low-absorption type has a low C0 level together with a low peak (b) A slow absorption type has a low C2 peak (I) or the C2 peak has disappeared (II) However, C0 maintains a relatively high level (c)

(b)). また slow absorber ではピークが低下しその後緩徐に吸収が持続する症例や、低いピークが遅れて出現する症例が存在する<sup>24</sup>( Fig. 3(c)). 特に slow absorber では C0 が low absorber ほど低下しないため、C2 の測定が吸収障害の発見には重要であると考えられた。さらに悪化例 2 のように低いピークが内服 4 時間以降に出現する症例があるため、slow absorber では AUC<sub>0-12</sub> による薬物動態の把握も必要であると思われた。

CsA の剤型がサンディミュン<sup>®</sup>からネオオラル<sup>®</sup>へと変更されてからは食事や胆汁酸の影響を受けにくく吸収がより安定したとされるが、それでもなお食前投与の方がより吸収は良好であるため<sup>25)</sup>、slow absorber や low absorber には試みるべきである。尚、CsA の副作用として消化管障害は一定の頻度で出現するが、食前投与へ変更後に消化管障害が増加したとの報告は検索した範囲においては認めていない。

間質性肺炎における至適投与量や目標血中濃度を検討した報告は我々の知る範囲ではみられなかったが、腎移植および肝移植の維持期をモデルとすると<sup>14)15)</sup>、初期投与量 2~4 mg/kg/day、ターゲット C2 600~800 ng/ml、ターゲット AUC<sub>0-4</sub> 2,000~3,000 ng·h/ml が妥当であると考えられた。

CsA の作用機序としては CD4 陽性 T リンパ球における IL-2 産生阻害とされているが、TGF-β の阻害作用も報告されている<sup>26)27)</sup>。またステロイド長期投与例においては末梢血リンパ球に P-糖タンパクが高率に発現して

おりステロイド抵抗性の原因の一つと考えられているが、CsA はこの P-糖タンパクと拮抗的に結合しステロイドの細胞内濃度を高めステロイド抵抗性を改善する可能性が示されている<sup>28)</sup>。このため特にステロイド投与にても悪化のみられた間質性肺炎症例には CsA 併用の有効性が期待される。さらに予後不良である特発性肺線維症 (IPF) の治療においても、適切な血中濃度モニタリングを用いて CsA の効果判定を行い、シクロフォスファミドやアザチオプリンとの比較検討が望まれる。

謝辞：CsA 血中濃度を測定、解析して頂いた当院薬剤部の宮本康敬先生、松本一彦先生、橋本久邦先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 宮坂信之：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する研究。平成 11 年度 第 4 分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究。2000; 10 17.
- 2) 針谷正祥, 原まさ子, 鎌谷直之, 他：多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対するシクロスポリン A 療法に関するアンケート調査。リウマチ 1999; 39: 819 828.
- 3) Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM: Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. The Journal of Rheu-

- matology 2000; 27: 2855-2859.
- 4) Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al: Efficacy of cyclosporine to reduce steroids patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 1993; 12: 909-914.
  - 5) Alton EFWF, Jhonson M, Turner-Warwick M: Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 277-279.
  - 6) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 角 勇樹, 他: 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査. びまん性肺疾患研究班 平成12年度研究報告書. 2001; 230-232.
  - 7) 稲瀬直彦, 吉澤靖之: 特発性間質性肺炎(特発性肺線維症)におけるシクロスポリン. *治療学* 2002; 36: 99-100.
  - 8) Oortegem KV, Wallaert B, Marquette CH, et al: Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 1994; 7: 1950-1957.
  - 9) 本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 他: 間質性肺炎に対するシクロスポリン A 投与例の検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2003; 41: 427-433.
  - 10) 大谷義夫, 澤田めぐみ, 海野 剛, 他: 間質性肺炎における Cyclosporin A の治療効果の検討. びまん性肺疾患調査研究班 平成11年度研究報告書. 2000; 100-103.
  - 11) 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.
  - 12) Balram C, Sivathasan C, Yin Bun Cheung, et al: A limited sampling strategy for the estimation of 12-hour neoral systemic drug exposure in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2002; 21: 1016-1021.
  - 13) Barakat O, Peaston R, Rai R, et al: Clinical benefit of monitoring cyclosporine C2 and C4 in long-term liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1535-1537.
  - 14) Perner F: Cyclosporine microemulsion (Neoral<sup>®</sup>) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 148-156.
  - 15) Levy G, Therivet E, Lake J, et al: Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73 (9 Supplement): S12-18.
  - 16) Citterio F, Scata MC, Pozzetto U, et al: Long-term predictive value of cyclosporine microemulsion C2 level for chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 2894-2898.
  - 17) Canadian neoral renal transplantation study group: Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1024-1032.
  - 18) Lilly LB, Grant D: Optimization of cyclosporine for liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36 (Supplement 2S): 267S-270S.
  - 19) 打田和治: シクロスポリンの薬物動態と TDM. シクロスポリンの実際. 国際医学出版, 1996; 17-32.
  - 20) 高原史郎, 奥山明彦: 免疫抑制剤の血中濃度測定. *臨床病理* 1995; 7: 154-162.
  - 21) 落合武徳, 磯野可一: 臓器移植における免疫抑制法の臨床的モニタリング法. *最新医学* 1995; 50: 52-57.
  - 22) 井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 他: 間質性肺炎におけるシクロスポリン(ネオーラル)の血中濃度モニタリングに関する検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2004; 42: 153-157.
  - 23) 小角幸人, 高原史郎, 奥山明彦: シクロスポリンあるいはタクロリムスの吸収不良症例の頻度とその対応方法. *今日の移植* 2000; 13: 536-537.
  - 24) 高原史郎: 腎移植におけるシクロスポリン血中濃度の日内変動測定の意義. *今日の移植* 1992; 5 (Supplement 1): 59-65.
  - 25) 君川正昭, 関島光裕, 安藤哲朗, 他: 腎移植におけるネオーラルの投与方法と血中濃度モニタリング 食前投与と食後投与の比較. *今日の移植* 2002; 15: 600-602.
  - 26) Eickelberg O, Pansky A, Koehler E, et al: Molecular mechanisms of TGF- $\beta$  antagonism by interferon  $\gamma$  and cyclosporine A in lung fibroblasts. *The FASEB Journal* 2001; 15: 797-805.
  - 27) Yoshioka Y, Ohwada A, Dambara T, et al: CD 4+ T cells in lung tissue predict responsiveness to cyclosporine A in interstitial pneumonia. *Respirology* 2002; 7: 299-304.
  - 28) 田中良哉, 栗津雄一郎, 河野公俊: 膠原病と多剤耐性遺伝子. *日本内科学会雑誌* 2001; 90: 151-158.

## Abstract

## Cyclosporin treatment of interstitial pneumonia and monitoring of serum concentration

Noriyuki Enomoto, Takafumi Suda, Dai Hashimoto, Tateaki Naito, Tomoyuki Fujisawa,  
Seiichi Miwa, Hideki Nakano, Kenichiro Suzuki, Koshi Yokomura, Kyotaro Ide and Kingo Chida  
Second Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Recently, cyclosporin has been reported to be a promising drug for the treatment of interstitial pneumonia. Monitoring of the serum cyclosporin concentration is important for the safety and efficacy of treatment. We measured the concentrations of this drug just before ( C0 ) and 2 hours after ( C2 ) administration, and the area under the concentration-time curve from the start of administration for 5 hours ( AUC 0-5 ) in 58 patients. We found that C2 has the strongest correlation with AUC 0-5, which indicates the efficacy of cyclosporin. In 11 cases of interstitial pneumonia, 5 showed deterioration despite cyclosporin treatment. Three of those 5 cases had low C2 and AUC 0-5 levels, indicating that they were low absorbers and slow absorbers, which may be associated with a poor response. Therefore, the monitoring of the cyclosporin concentration is important especially in progressive cases of interstitial pneumonia that deteriorate despite cyclosporin treatment.