

氏 名	永 井 孝 治
(ふりがな)	(ながい こうじ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成30年7月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Therapeutic drug monitoring of cyclosporine microemulsion in interstitial pneumonia with dermatomyositis (皮膚筋炎合併間質性肺炎におけるシクロスポリン の至適モニタリングの検討)
論文審査委員	(主) 教授 今 川 彰 久 教授 高 井 真 司 教授 岡 田 仁 克

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目的》

皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 (dermatomyositis-associated interstitial pneumonia: 以下 DM-IP) は、しばしば急性/亜急性に進行し、ステロイドの単剤療法では効果が乏しく、予後に影響する重篤な臓器病変である。近年、ステロイドとシクロスポリンの併用療法が DM-IP の予後を改善させると報告されている。しかし、DM-IP に対する同治療の有効性や予後は、報告によりばらつきがある。シクロスポリンの用量や投与時期が報告により違いがあることが、有効性や予後にばらつきが生じる 1 つの理由であると考えられる。シクロスポリンの血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration: 以下 AUC) は、治療効果や安全性と高い関連性があり、薬剤至適投与量を決定するための最も良い指標とされている。しかし、AUC を算出するためには、薬剤内服前後で頻回に採血を必要と

し煩雑である。そのため、臨床の現場では実用性に乏しい。申請者は、DM-IP 患者において、シクロスポリンの血中濃度を服用前 (C0)、2 時間後 (C2)、4 時間後 (C4)、6 時間後 (C6) の計 4 点で測定し、その AUC (以下 AUC_{0-6}) を算出した。また、 AUC_{0-6} と各採血点におけるシクロスポリン血中濃度との相関を比較し、至適投与法についても検討した。また、患者を朝食前 1 回投与群と、朝食後および夕食後の 2 回分割投与群に分け、それぞれのシクロスポリン吸収と血中濃度の変化についても検討した。

《対象と方法》

1995 年 12 月から 2008 年 12 月の間に、大阪医科大学附属病院に入院し、ステロイドとシクロスポリンの併用療法を行った DM-IP 29 例のうち、 AUC_{0-6} を測定しえた 15 例を対象とした。DM は Bohan と Peter の基準、筋症状に乏しい DM (clinically amyopathic DM: 以下 CADM) は Sontheimer と Gerami の基準を用いて分類した。15 例中 10 例は、プレドニゾン 1 mg/kg/日に加え、シクロスポリン 4.0 mg/kg/日を朝食後と夕食後の 2 回に分けて投与した。残り 5 例には、プレドニン 1 mg/kg/日に加え、シクロスポリン 4.0 mg/kg/日を朝食前に 1 回で投与した。 AUC_{0-6} (ng h/mL) は以下の式を用いて算出した。 $AUC_{0-6} = C0 + 2(C2 + C4) + C6$ 。

《結果》

対象患者の平均年齢は 55.3 (46-68) 歳。予後不良として報告されている CADM 症例は 10 例であった。縦隔気腫の合併を 3 例に認めた。1 例が IP の増悪により死亡していた。Krebs von den lungen-6 (以下 KL-6) の平均値は 1250.9 (337-3880 U/mL) であった。シクロスポリンの平均用量は 208.3 (175-275) mg/日であった。

対象患者におけるシクロスポリンの平均血中濃度±標準偏差は、C0 157.3 ± 41.4 ng/mL、C2 1222.6 ± 523.8 ng/mL、C4 566.0 ± 202.7 ng/mL、C6 340.7 ± 160.2 ng/mL、 AUC_{0-6} 4075.0 ± 1454.9 ng h/mL であった。シクロスポリン血中濃度の最高値は、全ての患者で C2 であった。 AUC_{0-6} と C2、C4、C6 は有意に相関し (それぞれ $R = 0.910, 0.603, 0.673$)、

上記4点の中でも C2 が最も強い相関を示した。

シクロスポリンの1日1回食前投与群と1日2回食後投与群の間で、AUC₀₋₆とC2に有意な差はなかった。しかし、1日1回投与群の方が1日2回分割投与群よりもC0が有意に低値であった ($P=0.020$)。

《考察》

本研究では、DM-IP 症例において、シクロスポリンの血中薬物動態について検討した。シクロスポリン血中濃度の最高値は、全ての患者で C2 であった。また、免疫抑制効果を最も反映する AUC₀₋₆とC0は相関が無く、C2が最も強い相関を示した。

移植領域でのこれまでの研究では、AUCとC2が最も強く相関し、C0は相関しないことが報告されている。また、乾癬とネフローゼ症候群においても、AUCとC2が相関することが報告されている。今回申請者は、膠原病領域において初めてシクロスポリン血中濃度を検討し、他領域の疾患と同様に、C2を指標とした薬剤血中濃度モニタリングの有用性を示した。

DM-IP 症例に対するステロイドとシクロスポリンの併用療法において、未だ明確な治療プロトコールは決まっていない。申請者らの過去の検討では、シクロスポリンの投与量が多かった症例の予後が良い傾向があり、本研究の結果も併せると、DM-IP 症例に対して、シクロスポリンをAUCと最もよく相関するC2を指標に薬剤モニタリングする治療が有用であると考えられた。

シクロスポリンの投与方法も血中濃度に影響を与える可能性がある。本研究では、シクロスポリンの1日1回食前投与群と1日2回食後分割投与群で、ともにC2が血中濃度の最高値であった。しかし、1日1回投与群は、1日2回投与群と比較して、AUCとC2が高い傾向があり、副作用と関連すると報告されているC0は有意に低かった。これらのことから、シクロスポリンの1日1回食前投与が1日2回食後分割投与と比較し、効果と副作用の両面で有用であることが示唆された。

《結論》

本研究は、DM-IP 患者において初めてシクロスポリン血中濃度を検討し、C2 を指標とした薬剤血中濃度モニタリングの有用性を示した。シクロスポリンの投与方法は1日1回食前投与が1日2回食後分割投与よりも、効果と副作用の両面で有用であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 (dermatomyositis-associated interstitial pneumonia: 以下 DM-IP) は、しばしば急性/亜急性に進行し、ステロイドの単剤療法では治療効果が乏しく、予後に影響する重篤な臓器病変である。近年、ステロイドとシクロスポリンの併用療法が DM-IP の予後を改善させると報告されている。しかし、DM-IP に対する同治療の有効性や予後は、報告によりばらつきがあり、シクロスポリンの用量や投与時期が報告により違いがあることが、その理由の 1 つであると考えられる。シクロスポリンの血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration: 以下 AUC) は、治療効果や安全性と高い関連性があり、薬剤至適投与量を決定するための最も良い指標とされている。しかし、AUC を算出するためには、薬剤内服前後で頻回に採血を必要とし、煩雑である。

申請者は、DM-IP 患者において、シクロスポリンの血中濃度を服用前 (C0)、2 時間後 (C2)、4 時間後 (C4)、6 時間後 (C6) の計 4 点で測定し、その AUC (以下 AUC₀₋₆) を算出した。また、AUC₀₋₆ と各採血点におけるシクロスポリン血中濃度との関連を検討し、さらに AUC に代わる指標についても検討した。

1995 年 12 月から 2008 年 12 月の間に、大阪医科大学附属病院に入院しステロイドとシクロスポリンの併用療法にて加療を行った 29 例のうち、AUC₀₋₆ を測定しえた 15 例を対象とした。シクロスポリン血中濃度の最高値は、全ての患者で上記 4 点のうち C2 であった。AUC₀₋₆ と C2、C4、C6 は有意に相関し、中でも C2 が最も強い相関を示した。

シクロスポリンの 1 日 1 回朝食前投与群と 1 日 2 回朝食および夕食後分割投与群の間で、AUC₀₋₆ と C2 に有意な差はなかった。しかし、1 日 1 回投与群の方が 1 日 2 回投与群よりも C0 が有意に低値であった。

本研究は、DM-IP 患者において初めてシクロスポリン血中濃度を検討し、C2 を指標とした薬剤血中濃度モニタリングの有用性を示した。シクロスポリンの 1 日 1 回投与が 1 日 2 回分割投与よりも、効果と副作用の両面で有用であることが示唆された。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Modern Rheumatology 21(1): 32-36, 2011