

原著

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

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 田口 善夫

要旨：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。今回われわれは、間質性肺炎症例計 10 例においてネオーラル服用後 4 時間の AUC（AUC₀₋₄）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、AUC₀₋₄ と各採血時間における血中濃度との相関は、服用 2 時間後の血中濃度（C₂）が $r^2=0.71$ ともっとも高く、服用前血中濃度（トラフ値）では $r^2=0.39$ にとどまった。従来モニタリングとして用いられてきたトラフ値より、C₂ モニタリングのほうが有用である可能性が示唆された。

キーワード：シクロスポリン, 間質性肺炎, ネオーラル, 治療薬物モニタリング, 血中濃度 時間曲線下面積
Cyclosporin(CyA), Interstitial pneumonia, Neoral, Therapeutic drug monitoring(TDM),
Area under the concentration-time curve (AUC)

緒 言

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う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 10 例で、本検討の意義、方法などを説明し、同意の得られた症例において検討を行った。症例の一覧を Table 1 に示した。症例 1, 2 は安定期の特発性間質性肺炎（IIPs）に対して CyA 単独で用いた。症例 3, 4, 5, 6, 7 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のちにプレドニゾン内服に CyA を併用した。症例 8, 9, 10 は膠原病肺で、症例 8 はステロイドパルス療法後に、症例 9 は前治療なしで、症例 10

Table 1 Summary of cases in our study

Case	Age/Sex	Disease	Treatment
1	63/F	II Ps	CyA alone
2	63/M	II Ps	CyA alone
3	59/M	II Ps	mPSL pulse PSL + CyA
4	75/F	II Ps	mPSL pulse PSL + CyA
5	76/M	II Ps	mPSL pulse PSL + CyA
6	46/M	II Ps	mPSL pulse PSL + CyA
7	76/M	II Ps	mPSL pulse PSL + CyA
8	59/M	CVD lung	mPSL pulse PSL + CyA
9	53/F	CVD lung	PSL + CyA
10	76/M	CVD lung	mPSL + CPA pulse PSL + CyA

(II Ps: Idiopathic interstitial pneumonias. CVD: Collagen vascular disease. CyA: cyclosporin. mPSL: methyl prednisolone. CPA: cyclophosphamide)

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 回に分けて食後に経口投与した。投与後、トラフ値 100 ~ 150 ng/ml を目標に投与量を調節した。

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 2 ml 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

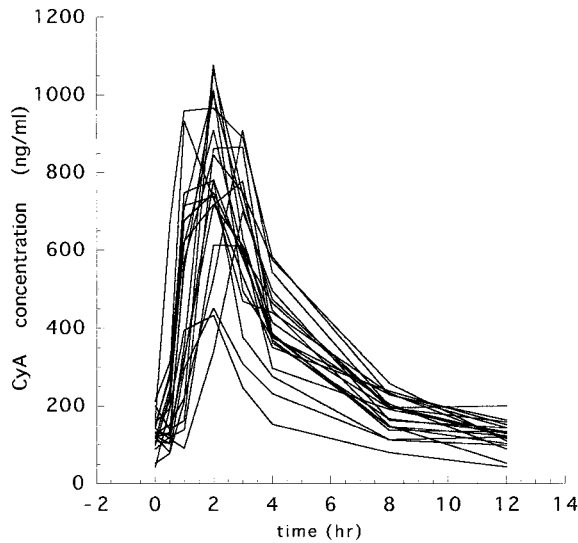


Fig. 1 Concentration of CyA

ル服用後4時間のAUC (AUC_{0-4})を台形近似法で算出した。

用語の説明: 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 AUC_{0-4} 、服用前血中濃度(トラフ値)を C_0 、服用後0.5, 1, 2, 3, 4, 8時間後の血中濃度をそれぞれ $C_{0.5}$, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_8 とした。

検討項目: 10症例、各3回の血中濃度を対象に、合計30回の AUC_{0-4} を算出し、 C_0 , $C_{0.5}$, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_8 と AUC_{0-4} 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。

成績

ネオーラル 3.0 mg/kg/day を朝、夕2回に分けて経口投与し、投与後、トラフ値 100~150 ng/ml を目標に投与量を調節した結果、症例3, 4, 5, 6, 9, は途中で減量ないし増量を要したが、症例1, 2, 7, 8, 10においては同じ投与量を継続した。結果としてネオーラルの投与量は 3.2 ± 0.7 (2.1~4.9) mg/kg/day, すなわち 175 ± 55 (100~350) mg/day となった。

各症例のCyA血中濃度をFig. 1に、平均と標準偏差をFig. 2に示した。10症例、30回の C_{max} (最高血中濃度)に達する時間 (T_{max} = 最高血中濃度到達時間)は内服1, 2, 3時間後のいずれか(平均 2.1 ± 0.60 時間後)であった。

全測定値での AUC_{0-4} は $2,196 \pm 119$ ng · hr/ml であった。また C_0 は 141 ± 55 ng/ml, $C_{0.5}$ は 225 ± 137 ng/ml, C_1 は 575 ± 316 ng/ml, C_2 は 778 ± 250 ng/ml, C_3 は 631 ± 208 ng/ml, C_4 は 408 ± 120 ng/ml, C_8 は 199 ± 79 ng/ml であった。

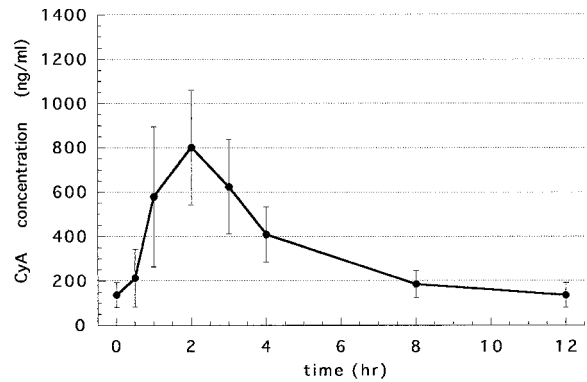


Fig. 2 Concentration of CyA (average and standard deviation)

各血中濃度と AUC_{0-4} の相関性は C_0 : $r^2 = 0.39$, $C_{0.5}$: $r^2 = 0.35$, C_1 : $r^2 = 0.48$, C_2 : $r^2 = 0.71$, C_3 : $r^2 = 0.44$, C_4 : $r^2 = 0.54$, C_8 : $r^2 = 0.32$ であり、 C_2 と AUC_{0-4} の間に最も高い相関性を認めた (Fig. 3a, b, c, d)。

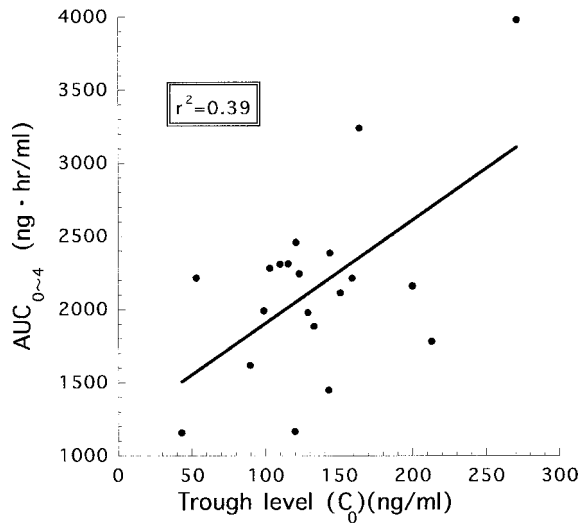
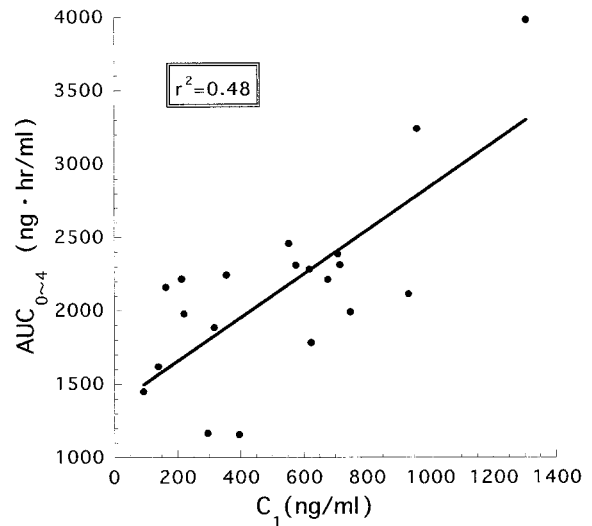
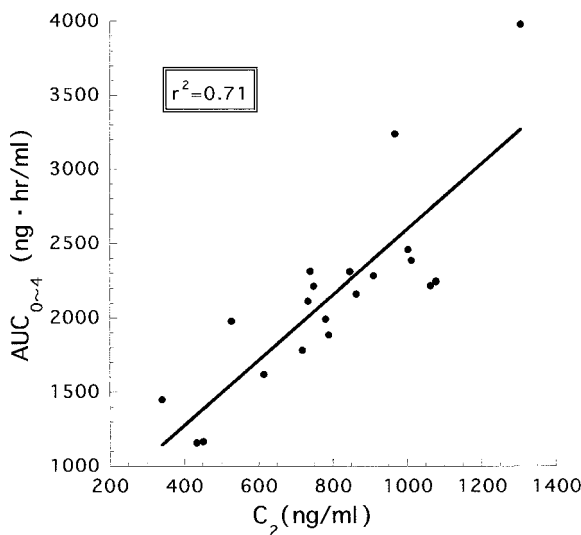
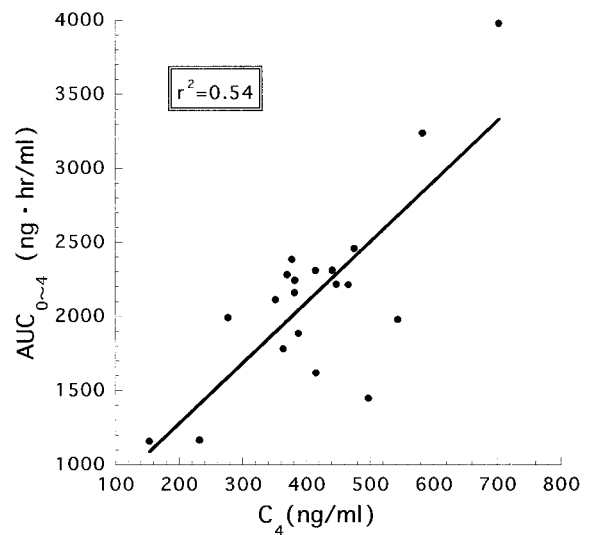
考察

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⁾⁻⁸⁾。IP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⁹⁾。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¹²⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾¹³⁾や皮膚科領域¹⁴⁾では、ネオーラル治療においてトラフ値と 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、近年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

Fig. 3a Correlation between C_0 and AUC_{0-4} Fig. 3b Correlation between C_1 and AUC_{0-4} Fig. 3c Correlation between C_2 and AUC_{0-4} Fig. 3d Correlation between C_4 and AUC_{0-4}

ングにはトラフ値よりも C_2 のほうが臨床的に有用であると報告されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

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} と高い相関性が得られた。 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。

ただし、移植の際、とくに肝障害や糖尿病例で少数ながら吸収遅延例 (slow absorber) が存在し、 C_2 だけのモニタリングでは TDM を過小評価して、過量投与する可能性が指摘されている¹⁸⁾。吸収遅延が疑われる場合は、5 回の採血による AUC_{0-4} の正確な測定がのぞましい。ただ、本検討 (10 例)、乾癬 (20 例)⁴⁾、健常人 (6

例)⁹⁾においては、対象は少数ながら吸収遅延例は認められず、吸収遅延が移植例のみにみられるものである可能性があり、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

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²⁰⁾から推測すると、 AUC_{0-4} は 2,000 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。

本論文の要旨は第 43 回日本呼吸器学会総会(2003 年 3 月、福岡)において発表した。

なお、本研究には、厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業(びまん性肺疾患研究班)の補助金をうけた。

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 Cyclosporin A 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; 100-103.
- 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; 104-107.
- 5) Inase N, Sawada M, Ohtani Y, et al: Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Internal Med* 2003; 42: 565-570.
- 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 投与例の検討. 日呼吸会誌 2003; 41: 427-433.
- 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; 87-90.
- 8) 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.
- 9) Schroeder TJ, Hariharan S, First MR: Relationship between cyclosporine bioavailability and clinical outcome in renal transplant recipients. *Transplant Proceedings* 1994; 26: 2787-2790.
- 10) 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.
- 11) 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. 今日の新移植 2001; 14: 795-797.
- 12) Levy GA: Optimizing the use of Neoral in liver and kidney transplantation by C_2 monitoring. *Keio Univ Symp Life Sci Med* 2002; 9: 149-163.
- 13) Barama A, Perner F, Beauregard ZL, et al: Absorption profiling of cyclosporine therapy for de novo kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69: S162-S163.
- 14) 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.
- 15) Levy GA, Lake JR, Zollinger LB, et al: Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post-dose levels. *Transplantation* 2000; 69: S387.
- 16) Barakat O, Peaston R, Rai R, et al: Clinical benefit of monitoring cyclosporine C_2 and C_4 in long-term liver transplant recipient. *Transplant Proceedings* 2002; 34: 1535-1537.
- 17) International Neoral renal transplantation study group. Cyclosporine microemulsion (Neoral) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 148-156.
- 18) 前田洋子, 葛谷孝文, 太田小織, 他: 肝移植直後にシクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤の吸収不良を呈した症例. TDM 研究 2002; 19: 171-172.
- 19) 打田和治, 富永芳博, 幅 俊人, 他: 健常人におけるシクロスポリン MEPC の TDM に及ぼす食事および代謝物の影響. 今日の新移植 2002; 15: 549-556.
- 20) 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ルの AUC_{0-4} モニタリングの実際. 今日の新移植 2000; 13: 513-521.

Abstract

Therapeutic drug monitoring of cyclosporine MEPC (Neoral)
therapy for interstitial pneumonia

Tetsuro Inoue, Eisaku Tanaka, Terufumi Kato, Minoru Sakuramoto,
Masayoshi Minakuchi, Yuji Maeda, Ko Maniwa, Kunihiko Terada and Yoshio Taguchi

Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital
200 Mishimacho, Tenri, Nara, 632 8552, Japan

It is widely recognized that the area under the concentration-time curve (AUC) correlates with the clinical effects of cyclosporine MEPC (Neoral) therapy and adverse reactions to it. In this study, we investigated which single blood-level measurement had correlated best with AUC in interstitial pneumonia therapy. Neoral was prescribed in ten cases of interstitial pneumonia. We measured the concentration during the 4 hours following its administration and calculated AUC_{0-4} (AUC 0-4 hr). The concentration after 2 hours of administration (C_2) correlated best with AUC ($r_2 = 0.71$). This result suggests that C_2 monitoring would be a better predictor for AUC than C_0 (trough level) monitoring in interstitial pneumonia therapy.