

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 28日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791127

研究課題名（和文）膠原病の活動性間質性肺炎へのウリナスタチン大量間歇投与の効果解析と治療法の構築

研究課題名（英文）Treatment strategy based on the clinical efficacy and safety of bolus infusion of ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor to refractory interstitial pneumonia in patients with systemic connective tissue diseases.

研究代表者

辻村 静代（TSUJIMURA SHIZUYO）

産業医科大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：70553824

研究成果の概要（和文）：

生体由来 human trypsin inhibitor 製剤ウリナスタチンの大量間歇投与療法(UT pulse)を難治性活動性間質性肺炎を有する膠原病患者 20 症例導入、10 症例で 3 回投与終了後評価ができ、CT スコア、KL-6 は有意に改善、ステロイドは減量できた。重篤な有害事象は認めなかった。UT pulse は多様な合併症を有する難治性症例にも安全に継続できる実用的治療である。

研究成果の概要（英文）：

Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, has anti-inflammatory and organ-protective effects without cytotoxicity. We investigated efficacy and safety of bolus infusion of ulinastatin (UT pulse) in patients with systemic connective tissue diseases-associated active interstitial pneumonia refractory to conventional treatments. Informed consent was obtained from the all patients. 20 patients received UT inhibitor infusion into internal jugular vein, 3 times in a single day. CT score in 14 of 20 patients was inhibited the exacerbation or improved. KL-6 in 18 of 20 patients showed decrease. We thereby propose that UT pulse is efficacious and safe for refractory SCTD associated-IP in the patients with various complications.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：膠原病学、薬剤抵抗性

1. 研究開始当初の背景

(1) 膠原病は過剰に活性化した自己反応性病原リンパ球が様々な重要臓器障害を齎し、中でも間質性肺炎 (IP) は時として致命的な難治性病態である。

(2) 病原リンパ球活性化抑制のためステロイド大量療法、様々な細胞障害作用をもつ免疫抑制剤によって強力に治療するも、治療抵抗性を呈し、更には日和見感染症・薬剤性臓器障害等の治療合併症にて治療に難渋する場合がある。故に、IP の病態を制御し、か

つ安全性のより高い治療法の確立が必至である。

(3) IP の病態制御においては、病原リンパ球活性化抑制に加えて、炎症・線維化のメディエーターの制御および肺胞上皮障害の抑制が肝要である。

(4) 生体由来の human trypsin inhibitor 製剤ウリナスタチン (MIRACLID®) は組織障害酵素の抑制作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用、さらには肺胞上皮の保護作用が報告され、IP の病態制御効果が期待される。生体由来物質で細胞毒性を持たないため安全性が高く、致死量は存在しない。一方でウリナスタチン (UT) は半減期が短く、保険適用の投与量は限られ、有効肺循環濃度を得るためには投与方法・投与量の選択が重要である。我々は肺局所に対する UT 大量間歇投与で肺循環において高い UT 濃度が長時間得ることが可能になるという予備的成績を得た。

(5) UT 大量間歇投与は骨髄抑制や感染症誘発のリスクが少なく、既存の免疫抑制療法とは異なる機序でもって、IP の病態そのものを制御し、既存の強力な免疫抑制療法が施行困難もしくは効果不十分な膠原病に伴う難治性 IP に対して特に有用である可能性がある。

2. 研究の目的

肺胞上皮障害からのケモカイン・サイトカインネットワークをターゲットとした、細胞毒性のないウリナスタチン (UT) による肺局所療法という独創的観点から、活動性間質性肺炎 (IP) を伴う膠原病患者に UT 大量間歇投与を行い、臨床的効果、安全性について解析し、UT 大量間歇投与療法の膠原病に伴う活動性 IP に対する治療の選択肢としての構築を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 活動性間質性肺炎 (IP) を伴う膠原病患者にウリナスタチン大量間歇投与を導入した。対象患者選択基準と除外基準は以下の通り。

－選択基準－

- ① 確定診断のついた膠原病による間質性肺炎を認め、低酸素血症、KL-6 上昇、画像所見の増悪いずれかを伴う活動性間質性肺炎を認める。
- ② 治療合併症のため、免疫抑制療法が継続困難である。
- ③ 2 剤以上の免疫抑制剤投与に治療抵抗性である。
- ④ ① を満たし、② または③ のいずれかを満た

し、インフォームドコンセントを取得できた。

－除外基準－

- ① 膠原病以外による間質性肺炎を認める (薬剤性、感染症、じん肺等)。
- ② 投与開始時に膠原病に伴う間質性肺炎以外の臓器病変の増悪がある。
- ③ ウリナスタチン大量間歇投与導入前 2 週以降に新たな免疫抑制剤追加がある。
- ④ ウリナスタチンの基剤 (ゼラチン) に対するアレルギーがある。

(2) ウリナスタチン大量間歇投与投与方法

投与経路; 中心静脈カテーテルより、ウリナスタチンを緩徐に静注

投与量; ウリナスタチン 30 万 U/回, 5 hr 毎 3 回 (total 90 万 U/日), 月 1 回

臨床的効果が確認された症例に関しては月 1 回投与を 6 回まで行う。投与に際しては最短 3 泊 4 日の入院で施行して有害事象の発生の有無を確認する。

(3) 臨床効果解析

主要評価項目は UT pulse 3 回施行 1 カ月後における CT スコアとした。CT は下記のように算出した。副次項目は KL-6、ステロイド薬 (CS) 投与量とした。解析手法は Last observation carried forward 解析は用いず、Per protocol based 解析を用いた。多重比較検定は Tukey-Kramer's HSD を用いた。

<CT スコア (Brantly, M. et al. Chest 2000)> HRCT 所見を 3 名の内科医にて盲検的に評価。

3 カ所の高さの CT 画像を 4 段階で評価し、平均値を算出し、0-3 点で評価。

部位: ① 大動脈弓部 ② 気管分岐部

③ 右横隔膜ドーム 1cm 頭側

評価: 0 点 (間質影なし)

1 点 (軽度)

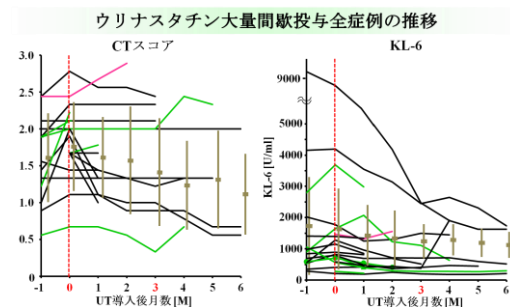
2 点 (中等度)

3 点 (重度)

4. 研究成果

(1) 20 症例にウリナスタチン大量間歇投与を施行した。

CT スコアは 20 例中 14 例で増悪抑制～改善、KL-6 は 20 例中 18 例で改善傾向を示した。



(2) 発症から短期間で急速進行性のAIPを呈し、導入時CTスコアも高値であった皮膚筋炎には臨床効果は確認できなかった。

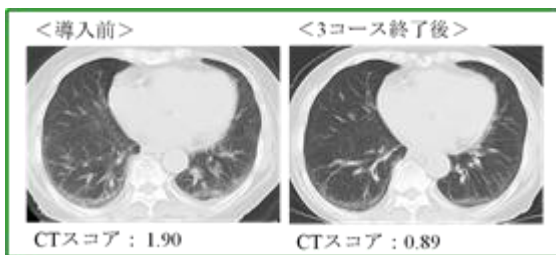
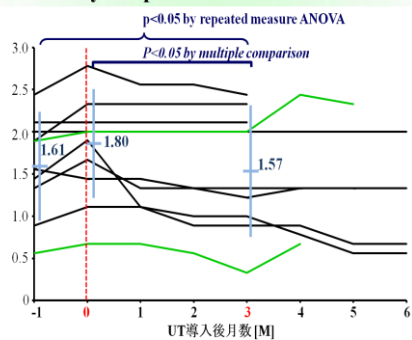
(3) 20症例中10症例がprimary endpointまで到達できた。

Primary endpoint到達症例の背景 (10症例)

原疾患	MCTD	SSc	SSc	SSc	SSc	DMy	DMy	DMy	MPA	MPA
年齢性別	40 F	79 F	57 F	75 F	62 F	50 F	50 F	56 F	78 F	79 F
治療歴										
経口PSL 期間(年)	6.0	0.4	7.5	1週	-	0.3	6.0	1.8	7.0	7.0
最大投与量 (mg/kg/day)	1.0	1.0	0.5	1.0	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
免疫抑制剤	mPSL Pulse CsA	TAC, AZ IVCY	CsA, AZ IVCY	AZ, MTX IVCY	TCZ CsA, TAC IVCY	mPSL pulse CsA IVCY	CsA IVCY	mPSL pulse CsA IVCY	mPSL Pulse CsA CPA	mPSL Pulse CsA CPA
前治療合併症	全例で先行治療での合併症を認める									
圧迫骨折	+									+
臓器障害	腎	胃腸 不整脈	腎	肝	腎					縦隔気腫
日和見 感染	カンジダ	CMV				CMV	CMV	CMV	PCP	
その他	糖尿病		倦怠感	薬疹		zoster 紅皮症	大腸骨頭壊死 重症高血圧	カンジダ		
選択理由	IVCY	AZ, CsA	MIX	IVCY	IVCY	CsA	IVCY	CPA	PSL大量	PSL大量
	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難	継続困難
		効果不良	効果不良	効果不良	効果不良	効果不良	効果不良	効果不良	効果不良	効果不良
併用治療										
経口PSL	60	15	2	40	-	10	10	60	2.5	50
免疫抑制剤	-	TAC	AZ	-	IVCY	IVCY, CsA	-	IVCY, CsA	-	-

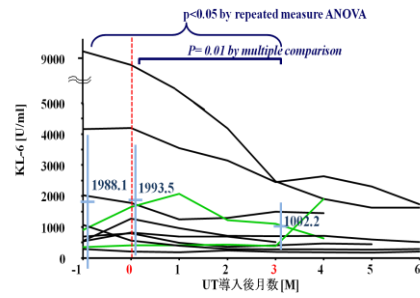
(4) primary endpointまで到達できた10症例において、主要評価項目のCTスコアは1.80→1.57と有意な改善を認めた。

Primary endpoint到達症例のCTスコア

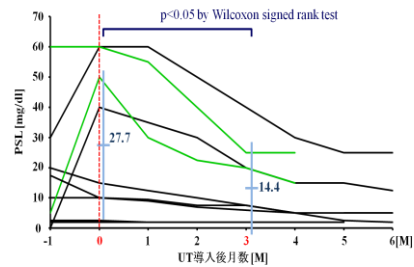


(5) primary endpointまで到達できた10症例において、副次評価項目のKL-6は1993.5→1002.2 (U/ml)と有意に低下を認め、ステロイドは29.9→14.4 (mg/day)と減量可能であった。

Primary endpoint到達症例のKL-6の変化

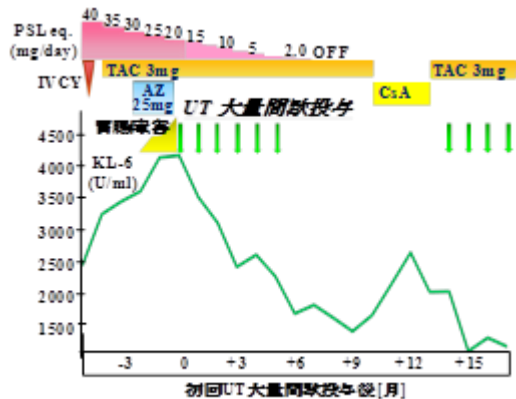


Primary endpoint到達症例のステロイド投与量の変化



(6) 観察期間中の有害事象は、強化免疫抑制療法併用例2例で感染症を認めたが重篤ではなかった。重要臓器障害は認めなかった。

(7) ウリナスタチン間歇投与が著効した症例ではウリナスタチン大量間歇投与を導入後、速やかにKL-6改善を認め、Primary endpointでCTスコアは1.9→0.89と改善、ステロイドは中止できた。6回施行後、休薬にて再燃した際の再投与も有効で、長期反復投与でも有害事象は認めなかった。



以上から、ウリナスタチン大量間歇投与は、臓器障害、骨髄抑制や感染症誘発等のリスクが少なく、長期投与可能で、多様な合併症を有する難治性症例にも安全に継続できる実用的治療である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

(1) Tsujimura S, Tanaka Y. Treatment strategy based on targeting P-glycoprotein on peripheral lymphocytes in patients with systemic autoimmune disease. *Clinical and Experimental Nephrology* 2012; 16: 102-8.
(査読有)

(2) 辻村静代、田中良哉. 全身性自己免疫疾患におけるグルココルチコイド抵抗性のメカニズム. *Mechanisms of Glucocorticoid-Resistance in Systemic autoimmune disease*. *リウマチ科* 2011; 46: 197-202 (査読無)

[学会発表] (計 10 件)

(1) Tsujimura S, Saito K, Tanaka Y: Methotrexate combined with intravenous cyclophosphamide therapy overcomes P-glycoprotein-induced multidrug-resistance in SLE patients with refractory ISN/RPS class IV lupus nephritis. 2012 The annual meeting of the Japanese Society for Immunology. Kobe, Japan. 2012 年 12 月 5-7 日.

(2) 辻村静代、齋藤和義、田中良哉: 関節リウマチにおける B 細胞上 P 糖蛋白質発現と薬剤抵抗性および組織侵襲性との関連. 第 40 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2012 年 9 月 27-29 日.

(3) 河邊明男、辻村静代、齋藤和義、田中良哉: Felty 症候群における Adalimumab による B 細胞起因性治療抵抗性克服を介した長期寛解. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012 年 4 月 26-28 日.

(4) 好川真以子、齋藤和義、辻村静代、河邊明男、名和田雅夫、平田信太郎、山岡邦宏、田中良哉: 膠原病合併難治性活動性間質性肺炎に対するウリナスタチン大量間歇投与の臨床的効果の検討. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012 年 4 月 26-28 日.

(5) 辻村静代、齋藤和義、田中良哉: 多剤抵抗性ループス腎炎に対する IVCY-MTX 併用療法による P 糖蛋白質起因性治療抵抗性の克服. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012 年 4 月 26-28 日.

(6) Tsujimura S, Saito K, Tanaka Y: Relevance of expression of P-glycoprotein on B cells to drug-resistance and organ-invasion in highly active rheumatoid arthritis. 2011 The annual meeting of the Japanese Society for Immunology. Chiba, Japan. 2011 年 11 月 27-29 日.

(7) 河邊明男、辻村静代、齋藤和義、田中良哉: 難治性 Felty 症候群における Adalimumab による B リンパ球上 P 糖蛋白質発現制御と寛解導入. 免疫疾患学会連合 2011 (第 39 回日本臨床免疫学会総会). 東京. 2011 年 9 月 15-17 日.

(8) 辻村静代、齋藤和義、宮崎 佑介、田中良哉: 多剤抵抗性ループス腎炎に対する IVCY-MTX 併用療法の臨床効果と P 糖蛋白質起因性治療抵抗性の克服機序. 免疫疾患学会連合 2011 (第 39 回日本臨床免疫学会総会). 東京. 2011 年 9 月 15-17 日.

(9) 好川真以子、辻村静代、齋藤和義、河邊明男、宮川一平、名和田雅夫、平田信太郎、山岡邦宏、田中良哉: ウリナスタチン大量間歇投与療法との膠原病合併難治性活動性間質性肺炎に対する有効性と安全性の検討. 免疫疾患学会連合 2011 (第 39 回日本臨床免疫学会総会). 東京. 2011 年 9 月 15-17 日.

(10) 辻村静代、齋藤和義、田中良哉: 関節リウマチ (RA) における P 糖蛋白質発現リンパ球の性状と臨床病態への関連. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2011 年 7 月 17-20 日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻村 静代 (TSUJIMURA SHIZUYO)
産業医科大学・医学部・非常勤助教
研究者番号: 70553824