

間質性肺疾患に対する 非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 下気管支肺胞洗浄 (BAL)

富井 啓介* 瀬尾龍太郎 石原 享介 西村 尚志
林 三千雄 竹嶋 好 納谷 玲子 久保田未央
東 陽一郎 木田 陽子 原田 有香 立川 良

【背景】気管支肺胞洗浄 (BAL) は間質性肺疾患の診断に有用であるが、施行中に低酸素血症を伴いやすく重篤な低酸素血症にある患者においては施行困難である。【方法】口元に垂直に回路のつながるマスクに Y ピース、呼気ポートを接続することで酸素化改善に有効な非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 下に気管支鏡を挿入できる方法を考案し、吸入気酸素濃度 50% 以上を要する未診断間質性肺疾患患者 14 例に NPPV 下で BAL を施行した。【結果】NPPV 下 BAL の前後において SpO₂、血圧、心拍数ともに有意な変化はなく、また不整脈も生じなかった。14 例中 6 例で BAL 結果より診断 (びまん性肺胞出血、サイトメガロウイルス肺炎、ニューモシスチス肺炎) に至り、残りの症例も感染症除外ができた。【結論】NPPV 下に行うことで低酸素血症状態であっても BAL は安全に施行でき、間質性肺疾患の診断に有用である。

Bronchoalveolar lavage for severe hypoxemic interstitial lung disease using noninvasive positive pressure ventilation

Keisuke Tomii, Ryutaro Seo, Kyouzuke Ishihara, Hisashi Nishimura
Michio Hayashi, Konomi Takeshima, Reiko Naya, Mio Kubota
Yoichiro Higashi, Yoko Kida, Yuka Harada and Ryo Tachikawa

Kobe City General Hospital, Department of Pulmonary Medicine

Objective: Bronchoalveolar lavage (BAL) has been used for diagnosing interstitial lung disease, which, however, is often accompanied by further desaturation. Our objective was to examine whether BAL with noninvasive positive-pressure ventilation (NPPV), which can maintain higher oxygenation, could be performed safely in severe hypoxemic patients.

Patients and Methods: 14 patients (9 males, 5 females) who had consolidation or ground-glass opacity on chest CT and required >8 L/min of oxygen through a simple face mask or >0.6 of FiO₂ with NPPV to maintain >93% of SpO₂ were enrolled. Before undergoing diagnostic bronchoscopy, the ventilator (Bipap Vision; Respironics) settings, IPAP, EPAP and FiO₂ were decided on to maintain >94% of SpO₂ and >8 ml/kg of tidal volume. Sedatives were administered if needed. The bronchoscope was advanced via a swivel adapter that was attached to a full face mask. BAL was performed at the orifice of the bronchial segment of the lesion that was confirmed by CT. ECG, SpO₂, heart rate and blood pressure were monitored during the procedure.

Results: Sedatives were used in all patients. No patient required intubation during the 24-hour period after the procedure. Increased FiO₂ by >0.15 was not required in any patient. Average rate of change in mean blood pressure and heart rate before and after the procedure were 16.0±10.9% and 11.4±9.28%, respectively. No patient had arrhythmia requiring intervention during the study.

Conclusion: BAL with NPPV in severe hypoxemic interstitial lung disease can be performed safely under careful observation.

はじめに

気管支鏡を用いた気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage; BAL) は外科的処置を行わずに肺胞内の細胞, 病原体などを採取することができるため, 各種肺疾患の原因検索, 鑑別診断に有用であり, 特発性間質性肺炎を初めとする間質性肺疾患においては, ルーチンに行われる検査法のひとつである。しかしながら気管支鏡挿入そのものが低酸素血症や循環動態の変化を伴いやすく, また BAL においては肺胞内に生理食塩水を注入することもあってさらに低酸素血症を伴いやすい。したがって間質性肺疾患でもすでに重篤な低酸素血症にある場合挿管人工呼吸管理としたのちに BAL を行うか, 挿管を回避したい場合は BAL を断念するしかなかった。

一方非侵襲的陽圧換気療法 (Non-invasive positive pressure ventilation; NPPV) はマスクを用いて簡便に呼気終末陽圧 (Positive end-expiratory pressure; PEEP) もしくは持続陽圧気道圧 (Continuous positive airway pressure; CPAP) をかけることができ, 酸素化の改善に有効である。また機種によっては吸気酸素濃度 (FiO₂) を 100% まで設定できるため, 挿管下人工呼吸に匹敵する酸素投与も可能である。このため呼吸不全症例に対して NPPV 下で安全に気管支鏡を行おうという試みが外国ではすでになされている^{1,2)}。しかしながら本邦で通常用いられる NPPV 用マスクでは口元で約 90° の彎曲がついているため気管支鏡の挿入は不可能であり, これまでそういった試みは報告されていなかった。

これらの点を踏まえて, 我々はわが国でも入手可能な口元の彎曲のない口鼻マスクと Y ピースを用いて NPPV による呼吸管理下に気管支ファイバーが可能となる方法を発案し, 今回その安全性と有用性について検討を加えた。

対象と方法

対象症例は CT 上びまん性陰影を認める原因不

神戸市立中央市民病院呼吸器内科

* 研究協力者

明の間質性肺疾患で, 診断目的に BAL を必要とするものの FiO₂ > 0.5 に相当する酸素吸入を要する急性呼吸不全状態 (P/F 120 前後以下) にある患者とした。

NPPV 用の口鼻マスク (図 1) としては口元に垂直に回路接続部が設計してある Mirage™ Non-Vented Full Face Mask (ResMed 社製) を使用し, これに吸引用 Y コネクター (Sontek 社製) を接続することで NPPV による換気下に気管支鏡が実施できるようにした。ただしマスク自体には呼気ポートが存在しないため, Y コネクターには外部呼気ポート (Respironics 社製 Bipap 用) を接続した上で NPPV 回路を接続した。またこの口鼻マスクと Y コネクターとの接続部は口径がわずかに異なるため他の接続部品 (この場合レスピロニクス社 NPPV マスクの回路接続部) を用いてリークを防いだ。

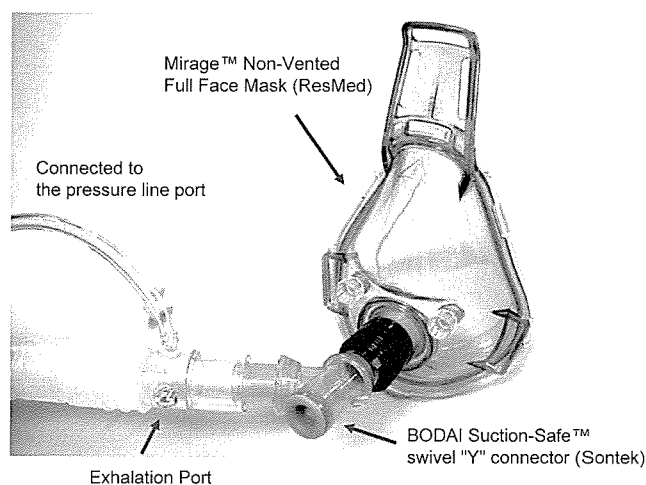


図 1 NPPV 下 BAL の方法



図 2 NPPV 下 BAL の実際

実施手順は図2のとおりで、まず患者にマウスピースを装着した上で上記NPPVマスクを装着し、Bipap Vision™ (Respironics) によってNPPVを開始した。マスクフィッティングの上患者リークが50L/min以下であることをモニターで確認したのち、EPAPもしくはCPAPを4-8cmH₂Oとし、SpO₂ > 94%を満たすようFiO₂を設定した。その後マウスピースを通して咽頭喉頭の局所麻酔(4% lidocaine hydrochloride)とライン確保の上鎮静剤(midazolamもしくはpropofol)を経静脈投与した。バイタルサインの安定を確認後、気管支鏡をYコネクターを通して挿入し、生食100-150mlを用いてBALを施行した。手技の前後および施行中はECGモニター、自動血圧計、SpO₂モニターにて患者の状態を監視した。なおすべての患者には検査施行前にBALの必要性と方法、危険性について説明し、さらにNPPVを用いることでより安全に行える可能性のあることを説明し同意を得た。

結 果

2005年6月から2006年10月の間に男性9例、女性5例に診断目的でNPPV下にBALを施行した。患者の年齢は68 ± 11歳で、施行前のPaO₂/FiO₂は133 ± 60、心拍数86 ± 15、平均血圧92 ± 14mmHgであった。5例が救急病棟、3例がICU、6例が一般病棟で施行された。鎮静剤は13例でMidazolam、1例でPropofolを用いた。BAL施行前からすでにNPPVを開始されていた症例は3例であった。

BAL中のFiO₂は平均0.69 ± 0.15、EPAP(CPAP)は6.5 ± 1.9 cmH₂Oとした。BAL中およびBAL後にFiO₂増量を要した例はなく、また挿管を要したのものもなかった。施行前にNPPV不使用例はいずれもBAL終了早期にNPPVを中止できた。またBAL中の循環動態(図3)は、鎮静により血圧低下した1例を除いて前後でほとんど変動を認めなかった。またBALは表1のように診断確定において有用であり、BAL液回収量に関しても通常の場合と変わらなかった。

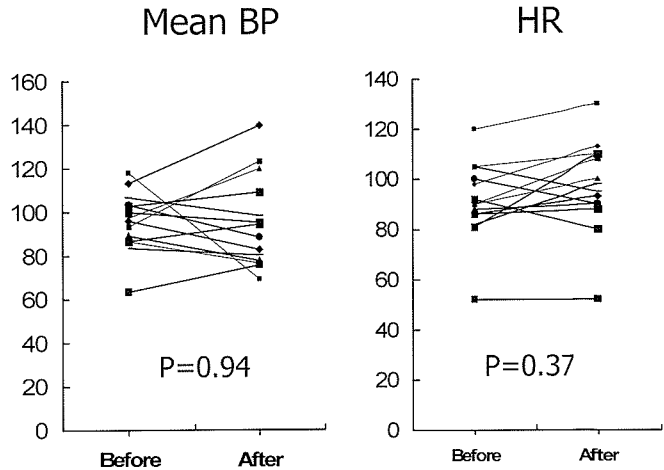


図3 NPPV下BAL施行前後の循環動態

表1 NPPV下BAL施行14例の診断的意義

陽性BAL所見によって診断に至った症例 (6) :	
- びまん性肺胞出血	3
グッドパスチャー症候群1例を含む	
- サイトメガロウイルス肺炎	1
- ニューモシスチス肺炎	2
BALによって他疾患を除外できた症例 (7) :	
- 薬剤性間質性肺炎	3
- 特発性間質性肺炎急性増悪	3
- 腎不全による肺うっ血	1

原因不明のまま (1)

考 察

今回NPPV下BALを実施した症例はいずれも従来ならばBALを施行せず、診断が得られぬまま抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤など病原体に対する薬剤を使用しながら、一方ではステロイドパルス療法、免疫抑制剤などの感染症とは相反する薬剤をやみくもに投与せざるをなかつた症例である。これらのうちには特発性間質性肺炎(IIP)の急性悪化と診断された例も含まれており、IIP急性悪化の診断、治療をより精密にしていくなためにも、我々の方法により安全にBALが行えることの意義は大きい。すでに気管内挿管を考慮するレベルの重症例においては、NPPV下にあえてBALをやることの意義はあまりないかもしれないが、重症であっても挿管をできるだけ回避したい症例にはこの方法は特に有意義と考えられる。

NPPV下気管支鏡に際して我々の用いた方法は

特殊な器具を用いたものではなく、ファイバースコープを大量のリークなしに気管支内に挿入できること、NPPVを成立するための呼気ポートが存在すること、吸入気酸素濃度を高く保つことができることの3つの条件を満たすシステムを構築できれば器具や機種によらず可能と考えられる。ただし実施に際しシステム全体での患者リーク量が使用NPPV人工呼吸器の許容範囲内であることを確認することは必須の条件であろう。また検査中のモニターについては酸素飽和度、心電図、および呼吸器に表示される一回ならびに分時換気量が最低限必要と考える。そしてこの方法では万一鎮静によって自発換気量が低下してもBilevelモードで圧補助を開始して換気量をある程度保つことができる。

陽圧呼吸がBALの結果にどの程度影響するかについての基礎データは見当たらないが、施行時にはファイバースコープを気管支にウェッジさせて

行うため、末梢肺への圧の影響およびそれに伴う回収量や回収液の性状変化は生じないものと想像される。またBALは従来からこれらの病態を悪化させるのではないかという懸念もあるが、今回の症例に限っては酸素化の悪化は経験しなかった。NPPV下に行った場合、気管支鏡のウェッジをはずした後にかかる陽圧によって、生食の吸収が早まり病状悪化を防ぐ可能性も考えられる。

参考文献

- 1) Noninvasive positive pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996; 110: 724-728
- 2) Noninvasive positive-pressure ventilation vs conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest* 2002; 121: 1149-1154

間質性肺炎患者の Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE – MUM) の測定

生島壮一郎¹ 折津 愈^{1*} 森本 耕三¹ 新井 愛子¹
石川 理恵¹ 守屋 敦子¹ 神宮 裕之¹ 安藤 常浩¹
藤原 睦憲²

アラキドン酸代謝産物のうち、ロイコトリエン (LT) は線維化促進作用を、プロスタグランジン E2 (PGE2) は抗線維化作用を有し、これらの eicosanoid が間質性肺炎の病態形成に参与しているものと考えられている。

今回、PGE の尿中代謝産物である PGE – MUM を計測し、健常人との比較検討を行い、また、生検肺の間質性肺病変における COX2 発現について免疫染色を行い病態への関与を検討した。

尿中 PGE – MUM は、健常人と比べて特発性間質性肺炎症例では有意に高値を示していた。また、胸腔鏡下肺生検標本の免疫染色では、COX2 は線維化巣の気腔内に再生している肺胞上皮に強く発現していた。

これまでの知見では、PGE2 は線維芽細胞から産生され抑制的フィードバックとして autocrine 的に働くとされていた。また、IPF 患者の BALF 中 PGE2 レベルは健常人より低いとする報告もあり、今回の尿中 PGE – MUM の結果は、これらの知見と矛盾したようにみえる。しかし、間質性肺炎症例の生検肺組織の免疫染色による検討では間質性病変の再生肺胞上皮に一致して COX2 の発現を認めており、線維芽細胞自身からの PGE2 の産生による抑制的フィードバック機構とは別に、修復機転として再生した II 型肺胞上皮細胞に COX2 の発現を伴い PGE2 が産生されているというメカニズムも存在する可能性がある。特発性間質性肺炎においては、COX2 を発現した II 型肺胞上皮細胞が PGE2 を介して線維化の修復を目指しながらも病変の進行を阻止できずに病態が進展していると考えられることもできる。今後、さらに症例を重ねて検討していく予定である。

Evaluation of Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE-MUM) in Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Soichiro Ikushima¹, Masaru Oritsu¹, Kouzou Morimoto¹, Aiko Arai¹
Rie Ishikawa¹, Atsuko Moriya¹, Hiroyuki Kamiya¹, Tsunehiro Ando¹
Mutsunori Fujiwara²

Department of Respiratory Medicine¹, Department of Pathology², Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

Prostaglandin E2 (PGE2) and Leukotrien (LT), prostanoid produced from arachidonic acid cascade by Cyclooxygenase (COX) is recently known to be a important factor affecting pathogenesis of pulmonary fibrosis.

We analyzed the Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE – MUM) in Idiopathic pulmonary fibrosis and performed immunohistochemical expression of COX-2 in the surgical biopsy of the lung.

The level of PGE-MUM revised by urine creatinin level was significantly higher than the level of normal control. COX2 is strongly expressed on metaplastic epithelial cells surrounding newly formed fibrotic tissue in immunohistochemical staining of COX2 demonstrated with thoracoscopic lung biopsy specimens of UIP/IPF patients.

It is previously known that PGE2 play a inhibitory role in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. PGE2 is produced by fibroblasts and inhibits proliferation of fibroblasts and collagen production in an autocrine fashion. Other report showed the levels of PGE2 in bronchioalveolar lavage fluid is lower than in normal individuals. Our result is seemed to oppose to these former reports. But when we take the result of immunohistochemical staining of COX2 into consideration, we can reach a new possibility of PGE2 synthesis. Regenerating metaplastic alveolar type epithelium has a role to repair injured alveolus expressing COX2 and synthesis of PGE2. But in UIP/IPF, the progression of fibrosis can not be stopped by some reason despite of the activity of regenerating pneumocytes.

はじめに

プロスタグランジン E2 (PGE2) は、アラキドン酸カスケードにおいて、COX2 が触媒して生成されるプロスタノイドである。近年、肺線維化においてアラキドン酸代謝産物のうち、ロイコトリエン (LT) は線維化促進作用を^{1,2)}、PGE2 は抗線維化作用を有し^{3,4)}、これらの eicosanoid が間質性肺炎の病態形成に関与していると考えられている。

COX2 は、正常組織には発現が乏しいが、炎症や腫瘍組織に多く発現し過剰に産生されることが知られている。増殖因子やサイトカイン刺激で発現が誘導され、PGE2 をはじめとするプロスタノイドの産生を誘導し炎症、疼痛、骨吸収、癌の増殖、血管新生などに関与するとされる。

慢性関節リウマチ、虚血性心疾患の症例において NSAIDs の服用により大腸癌の発生危険率が 40～50% 減少したとする疫学研究^{5,6)} が報告されて以来、COX2 の発現と発癌の関連性を示す報告がなされている。大腸癌においては、良性の慢性炎症から発癌にいたるプロモーターである可能性が示されており、抗腫瘍薬としての COX2 阻害薬の臨床応用も期待されている。

肺においても NSAIDs の長期服用により肺癌の発生危険率が Odds ratio 0.68 に減少するとの報告⁷⁾、肺腺癌の前癌病変とされる AAH で 30% に COX2 の発現がみられる⁸⁾ という報告があり、肺癌においても発癌のメカニズムに関与する可能性がある。

今回、我々は、PGE の尿中代謝産物である PGE - MUM を計測し、健常人との比較検討を行い、また、生検肺の間質性肺病変における COX2 発現について免疫染色を行い病態への関与を検討した。

対 象

当院の健康管理センターを受診した健常人男性 61 名と日本呼吸器学会の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きに準じて診断された特発性間質性

肺炎男性 11 名の尿を採取し比較検討を行った。

方 法

- 1) 尿中 PGE - MUM を RIA により測定し、同時に測定した尿中クレアチニン値で補正し、健常人と特発性間質性肺炎症例との比較検討を行った。プロスタグランジンの産生には性差があると考えられ、今回の検討では特発性間質性肺炎患者の多い男性に絞って検討を加えた。
- 2) 肺生検を行っている症例については、間質性肺病変の組織中の COX2 の発現をみるためにケイマン COX2-Monoclonal 抗体を使用し、パラフィン切片を用いて免疫染色を行った。

結 果

PGE の尿中代謝産物である PGE - MUM は、健常人と比べて特発性間質性肺炎症例では有意に高値を示していた。(図 1)

パラフィン切片を用いて行った胸腔鏡下肺生検標本の免疫染色では、COX2 は線維化巣の気腔内に再生している肺胞上皮に強く発現していた。(図 2, 3)

考 察

尿中 PGE - MUM は健常人と比べて特発性間質性肺炎症例で高い傾向を示していた。これまでの

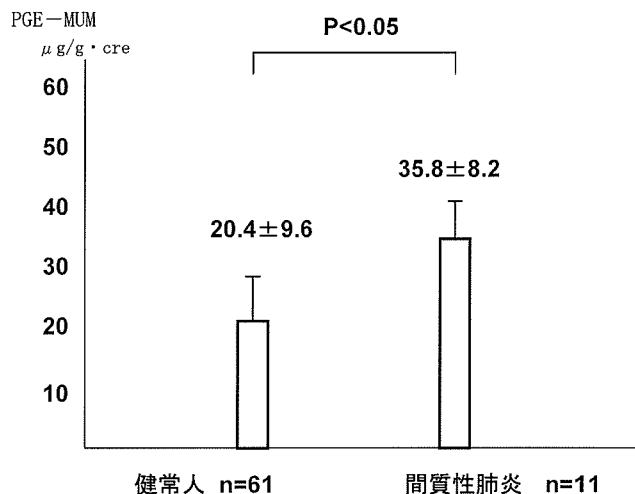


図 1 Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE - MUM) の検討

1 日本赤十字社医療センター 呼吸器内科

2 同 病理部

* 研究協力者

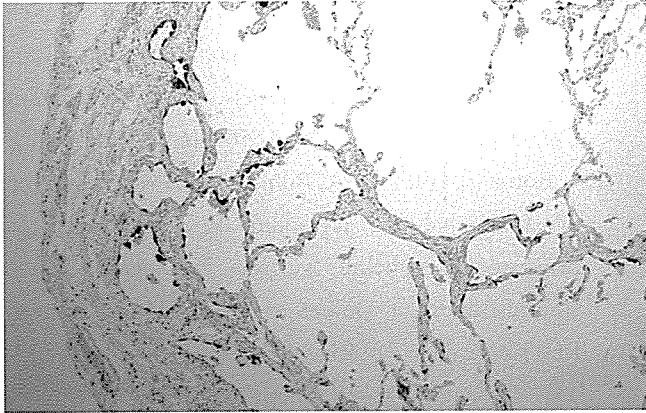


図2 COX2の免疫染色 線維化巣の気腔に再生している肺胞上皮に強く発現している。

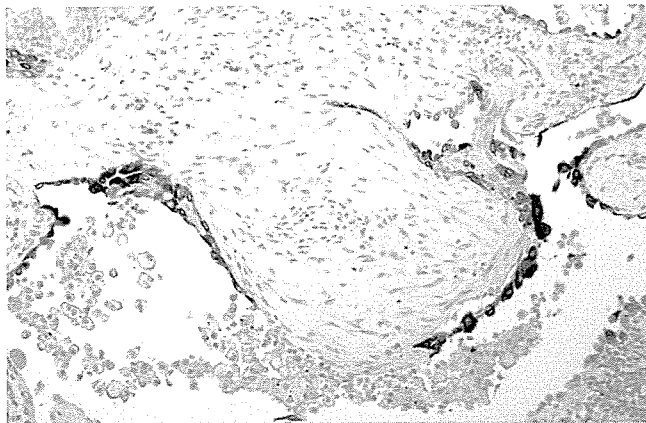


図3 COX2の免疫染色 再生した肺胞上皮に強く発現している。

知見では、PGE2は培養した線維芽細胞の増殖を抑制し⁹⁾ IPF患者の線維芽細胞はCOX2の発現やPGE2産生が低下しており³⁾、各種サイトカイン刺激によるPGE2産生の反応が弱いとする報告や肺線維症モデルの動物でもその線維芽細胞はPGE2産生が低下しており、抗線維化因子としての作用をもつHepatocyte growth factor (HGF)の分泌が、PGE2の添加によって促進されるとする報告¹⁰⁾にみられるように、PGE2は線維芽細胞から産生され抑制的フィードバックとしてautocrine的に働くとされていた。また、IPF患者のBALF中PGE2レベルは健常人より低いとする報告¹¹⁾もあり、今回の尿中PGE - MUMの結果は、これらの知見と矛盾したように見える。しかし、間質性肺炎症例の生検肺組織の免疫染色による検討では間質性病変の再生肺胞上皮に一致してCOX2の発現を認めており、線維芽細胞自身からのPGE2の産生による抑制的フィードバック機構とは別に、修復機転として

再生したII型肺胞上皮細胞にCOX2の発現を伴いPGE2が産生されているというメカニズムも存在する可能性がある。特発性間質性肺炎においては、COX2を発現したII型肺胞上皮細胞がPGE2を介して線維化の修復を目指しながらも病変の進行を阻止できずに病態が進展していると考えられることもできる。

間質性肺炎は肺癌の発生母地としても知られており、今後は、間質性肺炎合併肺癌におけるCOX2発現ならびにPGE2産生の関与についてもさらに症例を重ねて検討していく予定である。

参考文献

- 1) Wilborn J, Bailie M, Coffey M, *et al.* Peters-Golden, M. Constitutive activation of 5-lipoxygenase in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 1827-36.
- 2) Peters-Golden M, Bailie M, Marshall T, *et al.* Protection from pulmonary fibrosis in leukotriene-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 229-35.
- 3) Keerthisingam CB, Jenkins RG, Harrison NK, *et al.* Cyclooxygenase-2 deficiency results in a loss of the anti-proliferative response to transforming growth factor-beta in human fibrotic lung fibroblasts and promotes bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol* 2001; 158: 1411-22.
- 4) Hodges RJ, Jenkins RG, Wheeler-Jones CPD, *et al.* Severity of lung injury in cyclooxygenase-2 deficient mice is dependent on reduced prostaglandin E2 production. *Am J Pathol* 2004; 165: 1663-1676.
- 5) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *NEJM* 325: 1593-1596, 1991
- 6) Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, *et al.*: Aspirin and the risk of colorectal cancer in woman. *NEJM* 333: 609-614, 1995
- 7) Schreinemachers DM, Everson RB: Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 5:138-146, 1994

- 8) Hida T, Yatabe Y, Achiwa H *et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer res.* 58 : 3761-3764, 1998
- 9) Jenkins G, Hart SL, Hodges RJ, *et al.* Cyclooxygenase-2 overexpression, using an integrin-targeted delivery system (the LID vector), inhibits fibroblast proliferation in vitro and leads to increase prostaglandin E₂ in the lung. *Chest.* 2002; 121 (3 suppl) :102S-104S.
- 10) Sylvain MA, Joelle M, Murielle C, *et al.* Defect of Hepatocyte growth factor secretion by fibroblasts in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 2003; 168, 10; 1156-1161
- 11) Borok Z, Gillissen A, Buhl R, *et al.* Augmentation of functional prostaglandin E levels on the respiratory epithelial surface by aerosol administration of Defect of prostaglandin E. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1080-1084.

N A C 療 法

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

本間 栄^{1**} 山崎 陽子¹ 杉野 圭史¹ 佐野 剛¹
吉村 邦彦² 吾妻安良太^{3**} 工藤 翔二^{3*}

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 1 月 9 日現在、全国 26 施設より 96 例の症例登録が完了した。

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

Sakae Homma¹, Yoko Yamazaki¹, Keishi Sugino¹, Go Sano¹
Kunihiko Yoshimura², Arata Azuma³, Shoji Kudoh³

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

2 Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital.

3 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 March 2007.

Fifty 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 fifty 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 96 patients were randomly assigned to treatment by January 9 2007.

背景

近年、抗線維化薬であるN-アセチルシステイン(NAC)の吸入、もしくは内服での特発性肺線維症(IPF)に対する有用性が報告されている¹⁻⁶⁾。特にIfigenia Study GroupはIPF 155例におけるNAC内服の有用性をNEJMに報告した⁴⁾。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1月9日現在で、国内26施設より96例の症例登録が完了した。

投与中止理由

経過中、96例中10例が投与中止されたが、その理由は、(1)同意の撤回：4例(2)試験対象として不適切であることが判明：4例(3)原疾患の悪化：1例(4)休薬期間が総計4週間を超えた：1例であった。

結語

IPFにおいてNACの臨床的有効性が認められたとする報告が1996年以来海外からなされている。特にIfigenia Study Groupは、最近IPF 155例におけるNAC内服(1800mg/日)の有用性をNEJMに報告した⁴⁾。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(図1)。しかしその投与方法は大容量の経口薬投与で、吸入による有効性の評価に関しては石井らのIIPを対象として61%の改善を認めたという報告²⁾と、著者らのIPFを対象として33.3%の改善を認めたという報告³⁾がある。さらに最近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⁵⁾。平成15年度の全国調査の結果⁶⁾からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期

1 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2 虎の門病院呼吸器センター内科

3 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

* 主任研究者

** 分担研究者

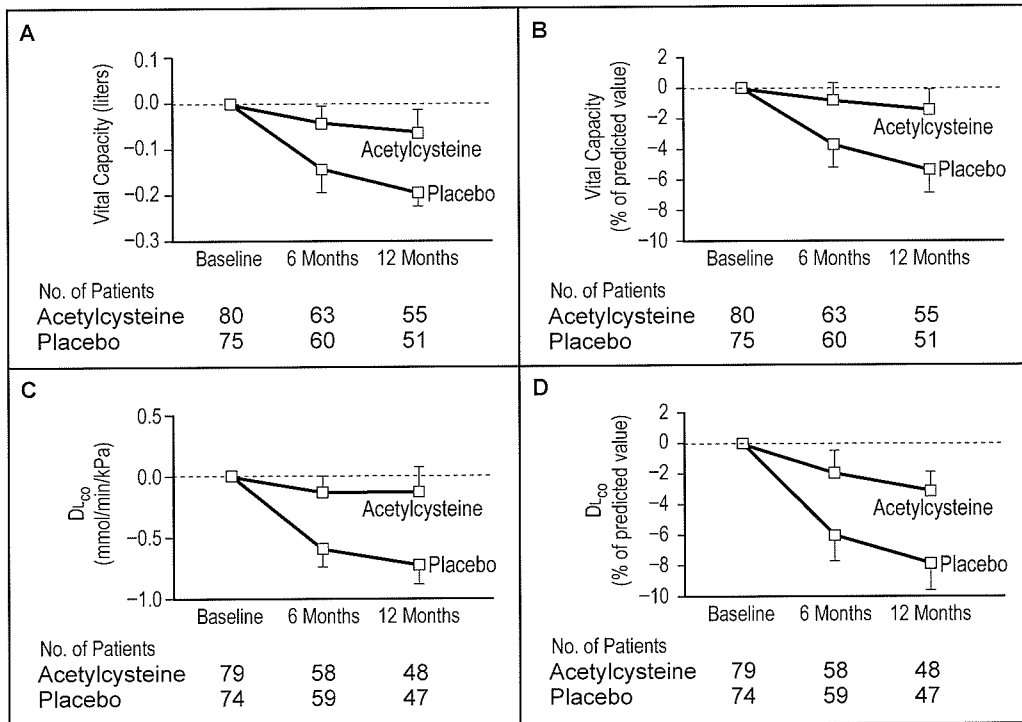


図1 NAC群とプラセボ群における6ヵ月、12ヵ月後の肺活量と肺拡散能の比較(文献4より引用)。

待される成績が得られたため、今後、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する意義があると考えられる。

参考文献

- 1) Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-Acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-1901.
- 2) 石井芳樹, 北村 諭: 間質性肺炎に対するN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法. *分子呼吸器病* 1998; 2: 451-453.
- 3) 本間 栄, 宮本 篤, 坂本 晋: 特発性肺線維症治療薬の最近の動向-N-アセチルシステ

イン. *日胸* 2005; 64: 99-105.

- 4) 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.
- 5) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, *et al.* *Respirology* 2005; 10: 449-455.
- 6) 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, 中田絃一郎, 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 N- アセチルシステイン短期吸入療法の有用性に関する臨床学的検討

杉野 圭史 山崎 陽子 菊池 直 榎本 崇宏
佐野 剛 草野英美子 磯部 和順 濱中 伸介
高井雄二郎 木村 一博 本間 栄*

【目的】特発性肺線維症 (IPF) に対する N- アセチルシステイン (NAC) 単独吸入療法の有用性を明らかにする。【対象および方法】2006年3月から6月までに当科に入院した未治療の IPF 5例 (全例男性, 平均年齢 72.5 ± 8.6 歳, clinical IPF 4例, pathological IPF 1例) を対象に, NAC (352.4mg \times 2 / 日) を超音波ネブライザーで吸入し, 吸入前および6ヵ月後の臨床症状, 呼吸機能, 胸部 CT, 6MWT, 間質性肺炎の活動性マーカーについて比較し効果を判定した。【結果】対象症例の重症度は I 度 2例, II 度 1例, III 度 1例, IV 度 1例であった。効果判定は5例中1例 (重症度 I 度) で改善 (33.3%), 3例で不変 (I 度 1例, II 度 1例, III 度 1例), 1例のみが悪化 (重症度 IV 度) した。【考察】IPF における NAC 単独吸入療法は, 試みる価値のある治療法と考えられた。

An assessment of short-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis

Keishi Sugino, Yoko Yamazaki, Naoshi Kikuchi, Takahiro Enomoto
Go Sano, Emiko Kusano, Kazutoshi Isobe, Shinsuke Hamanaka
Yujiro Takai, Kazuhiro Kimura, and Sakae Homma

Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

Objective: The aim of this study was to assess the efficacy of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Patients and Methods:** We conducted a retrospective study of 5 patients (5 males; mean age 72.5 ± 8.6 y) with progressive IPF between March 2006 and June 2006. One out of 5 patients was diagnosed as having UIP histologically by surgical lung biopsy. Four patients were diagnosed as having clinical IPF based on the criteria of the ATS/ERS international consensus statement on IPF. All patients were treated with 352.4mg of inhaled NAC twice daily for six months. Before and after the NAC therapy, clinical symptoms (dyspnea on exercise), pulmonary function tests, chest CT scan images, 6-min walking test and serum inflammatory parameters (KL-6, SP-D) were evaluated. **Results:** Severity of IPF according to the JRS criteria were stage I in 2, and stage II, III and IV in 1 of each, respectively. Clinical and objective abnormalities improved the inhaled during NAC therapy in 1 out of 5 patients. Three patients remained unchanged and one patient deteriorated. **Conclusions:** Inhaled NAC should be considered as an adjunct therapy for progressive IPF.

緒 言

IPF に対する治療として、従来からステロイド剤あるいは免疫抑制剤が用いられてきたが、いずれも治療反応性に乏しく、十分なものとは言い難い。近年、本疾患の発症に活性酸素による肺傷害が関与していることが示唆され、抗酸化剤が注目を浴びている¹⁾。最近、大規模比較試験による NAC の経口投与による有用性が報告された²⁾。一方、本邦では NAC の吸入療法においても、その有用性が示唆されている³⁾。そこで今回我々は、IPF に対する NAC 短期吸入療法の有用性について検討した。

対象および方法

対象は 2006 年 3 月から 2006 年 6 月までに当科に入院した未治療の IPF 5 例（全例男性、平均年齢 75.2±6.2 歳、clinical IPF 4 例、pathological IPF 1 例、但し、厚生労働科学研究の登録症例は除外した）。

方法は NAC（352.4mg×2 / 日）をオムロン製の超音波ネブライザー（NE-U07）で吸入し、吸入前および 6 ヶ月後の A) 臨床症状（呼吸困難：H-J 分類）、B) 呼吸機能（FEV）、C) 6MWT（走行距離、SPO₂ 最低値）、D) 胸部 CT（すりガラス状陰影、蜂巣肺の変化）、E) 血清中の活動性マーカー（KL-6、SP-D）について比較し、効果を判定した。効果判定は上記 5 項目中 3 項目以上改善した場合を改善、3 項目以上悪化した場合を悪化、それ以外を不変として総合判定した。また効果判定基準に関しては、厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」班の臨床試験基準に準じた。

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
* 分担研究者

表 1 患者背景

症例	年齢	性別	S.I.	随伴疾患	呼吸器症状 (H-J分類)	パチ指	診断	IPF 重症度
1	73	M	1060	Psoriasis vulgaris	DOE(III)	-	p-IPF	I
2	84	M	500	DM	DOE(IV)	-	c-IPF	III
3	69	M	0	CCC	DOE(IV)	+	c-IPF	I
4	71	M	2150	PBC	DOE(III)	+	c-IPF	IV
5	79	M	400	CI	DOE(III)	-	c-IPF	II

DM: diabetes mellitus, CCC: cholangiocellular carcinoma, PBC: primary biliary cirrhosis
p: pathological, c: clinical

表 2 総合評価

症例	重症度	改善/不変/悪化 (項目)	総合効果判定
1	I	4/1/0 (A,B,C,E) (D)	改善
2	III	1/4/0 (D) (A,B,C,E)	不変
3	I	1/3/1 (E) (A,B,D) (C)	不変
4	IV	0/2/3 (C,E) (A,B,D)	悪化
5	II	0/3/2 (A,D,E) (B,C)	不変

結 果

対象症例 5 例の重症度は、I 度 2 例、II 度 1 例、III 度 1 例、IV 度 1 例で、呼吸困難は H-J III 度 3 例、IV 度 2 例であった。胸部聴診上、全例に fine crackle を聴取し、さらにパチ指は 2 例 (40%) に認められた。随伴疾患は、尋常性乾癬 1 例、糖尿病 1 例、胆管細胞癌 1 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例、脳梗塞 1 例であった (表 1)。治療効果の結果を表 2 に示す。改善が 5 例中 1 例、不変が 3 例、悪化が 1 例であった。改善例の症例 1 では、臨床症状 (H-J III ⇒ II)、胸部 CT 所見 (すりガラス状陰影の減少)、FVC (+ 360 ml, + 12.7%)、活動性マーカー (KL-6; - 521 U/ml, - 47.8%) の 4 項目において改善が認められた。一方、悪化例の症例 4 の重症度は IV 度で、FVC および活動性マーカーは不変であっ

たが、臨床症状 (H-J III ⇒ IV), 胸部 CT 所見 (すりガラス状陰影の増加), 6MWT (SPO₂ 最低値 86% ⇒ 78%; -9%) で悪化を認めた. 不変例 (症例 2, 3, 5) 3 例の重症度は, それぞれ III 度, I 度, II 度で, 呼吸困難, 6MWT ならびに活動性マーカーで不変あるいは改善を示し, 画像所見 (症例 5: 蜂巢肺の増加) もしくは FVC (症例 3: -750 ml, -35%, 症例 5: -250 ml, -15.7%) で悪化を認めた.

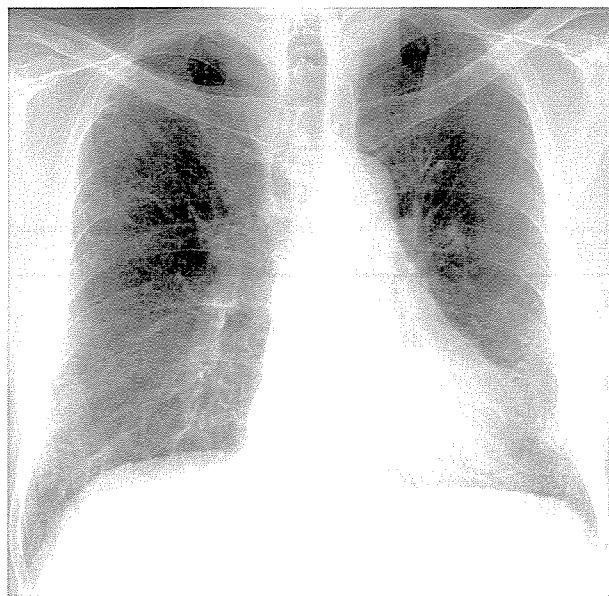


図1 入院時の胸部単純 X 線写真

症 例

改善を認めた症例 1 について具体的に呈示する. 74 歳男性, 主訴は労作時呼吸困難, 乾性咳嗽. 喫煙歴は 30 本/日 × 53 年間 (20 歳から 73 歳), 既往歴は約 20 年前より尋常性乾癬に罹患し, 未治療にて経過観察されている. 現病歴は 2005 年 1 月初旬より労作時の呼吸困難 (H-J II 度) が出現. 同年 10 月に近医を受診したところ, 両肺にすりガラス状陰影を認めるも, そのまま経過観察されていた. その 2 ヶ月後に, 呼吸困難および胸部陰影の悪化を認めたため, 精査目的で VATS 下肺生検を施行. その結果, IPF/UIP と診断され, 加療目的で当院紹介入院となった. 入院時身体所見では, 胸部聴診上, 両側背下部に fine crackles を聴取した. 胸部単純 X 線写真では, 両側肺胸膜下を中心に網粒状陰影を認めた (図 1). 胸部 CT では, 両側肺底部背側を中心に蜂巢肺を呈し, 両肺胸膜下にはすりガラス状陰影を認めた. 入院時検査所見では, CRP1.0mg/dl, 血沈 45 mm/hr と炎症反応の上昇, KL-6 1,090 U/ml, SP-D 197 ng/ml, sIL2R 1,000 U/ml と増加していた. 前医で施行された左 S5 の VATS 下肺生検の所見では, 不均一な線維化が小葉辺縁に局在し, fibroblastic foci が散見された. さらに病変の一部には microscopic honey-comb が認められ, UIP と診断

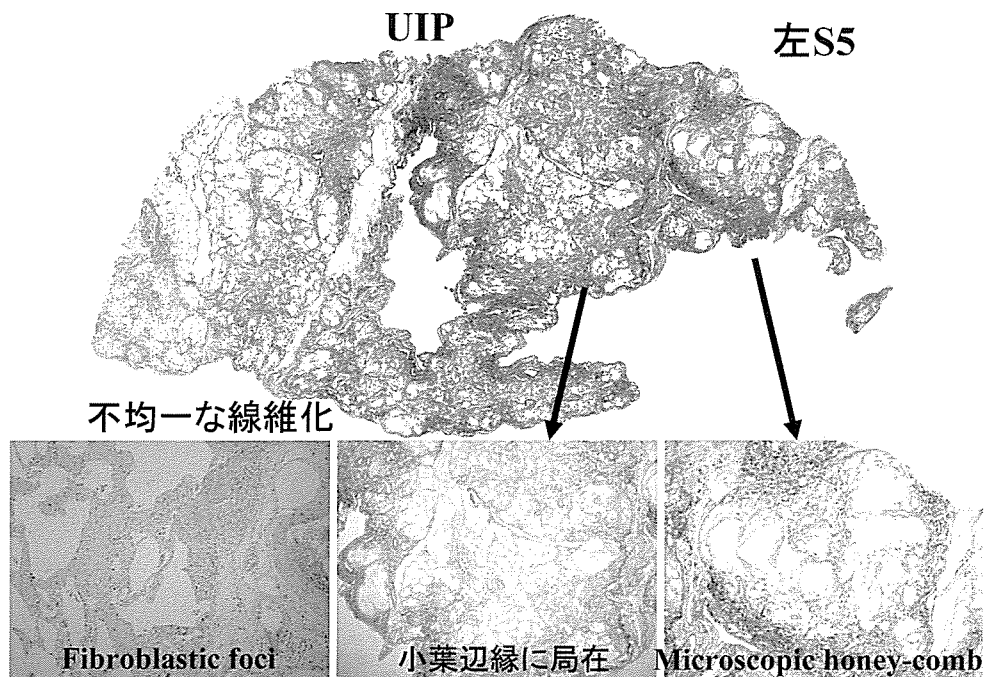
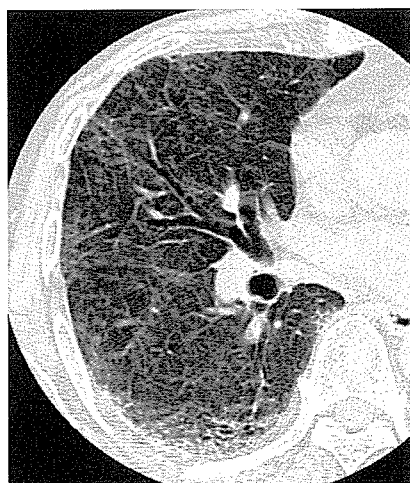


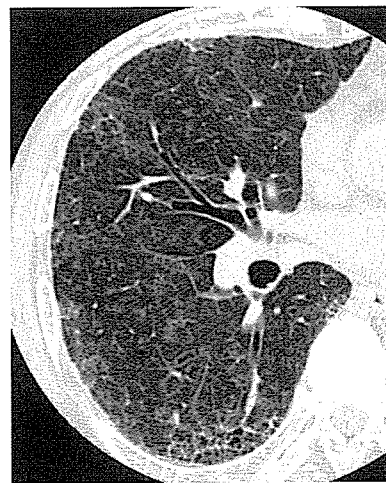
図2

表 3 臨床経過

Date	'06.6/1	9/1	12/1
NAC 352.4mg			
DOE (H-J IV)		III	
PaO ₂ (Torr)	81.9		83.4
SP-D (ng/ml)	197	132	131
KL-6 (U/ml)	1,090	653	514
FVC (L)	2.81	3.04	3.17
%VC (%)	85.4	92.4	96.4
%DLCO (%)	62.7	64.8	54.4
6MWD (m)	190		255
Lowest SPO ₂ (%)	93		94



治療前



治療後6ヶ月

図 3 胸部 HRCT

した (図 2). 入院後 6 ヶ月間の臨床経過を表 3 に示す. NAC 吸入 2 ヶ月後より H-J IV 度の呼吸困難が III 度に軽減し, 3 ヶ月後より呼吸機能, 血清中の KL-6 値の改善を認めた. さらに 6 ヶ月後には, FVC が 2.81L から 3.17L に増量し, 血清中の KL-6 値が 1, 090 U/ml から 569 U/ml に減少, 6MWD が 190 m から 255 m に延長, SPO₂ 最低値 93% から 94% に増加した. 治療前後の胸部 HRCT では, 胸膜下の GGO 濃度の改善が明らかに認められた (図 3).

考 察

最近, 肺内で発生したオキシダントが, 直接的あるいは間接的に肺傷害をもたらす, 間質性肺炎の病態に関与していることが明らかとなり⁴⁾, アンチオキシダントであるグルタチオンが注目されるようになった. IPF 患者において, 気管支肺胞洗浄液あるいは喀痰中のグルタチオン濃度が低下していることが報告され^{1,5)}, グルタチオンの補充は, 病態悪化を抑制する有効な治療法である可能性が示唆された.

2005 年, 欧州の IFIGENIA Study Group が IPF 患者に高用量経口 NAC 投与を行った結果, プラセボ

群に比較して12ヵ月後の時点でVC, DLcoの低下が有意に抑制されたが、生命予後の改善は得られなかった²⁾。しかし、この研究においては基本治療にプレドニゾロンとアザチオプリンが投与されており、これら薬剤の影響も考慮すべきと考えられる。

一方、Tomiokaら³⁾は、IPFに対するNAC単独吸入療法の有用性に関する無作為オープンコントロール比較試験を報告した。この検討では、12ヵ月後の時点で6MWTでのSPO₂最低値および血清中のKL-6値、胸部HRCTでのGGO scoreの改善が認められた。本検討では、観察期間が短く、症例数が5例と少ないものの、臨床症状、血液・画像検査所見ならびに呼吸機能の改善が認められた。

特発性肺線維症に対する治療として、従来からステロイド剤あるいは免疫抑制剤が用いられてきたが、いずれも治療反応性に乏しく、またその副作用を考慮すると、高齢者に多い本疾患においては、最小限の副作用と安全性の高い薬剤の開発が望まれる。この点においても、NAC吸入療法は試みる価値のある治療法と考えられる。

参考文献

- 1) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG: Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370-372.
- 2) 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; 8: 2229-2242.
- 3) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Iwasaki H: A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449-455.
- 4) MacNee W, Rahman I: Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 553-558.
- 5) Beeh KM, Beier J, Haas C, Kornmann O, Mücke P, Buhl R: Glutathione deficiency of lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 1119-1123.

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の 長期効果に関する臨床的検討

坂東 政司 細野 達也 鈴木 恵理 中屋 孝清
大野 彰二 杉山幸比古*

当科では1994年から特発性肺線維症(IPF)などの間質性肺疾患に対しN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法を実施している。今回、IPFに対するNAC吸入療法の長期継続症例における臨床的有用性について検討した。1994年から2006年までの間に当科にて外科的肺生検にてIPFと診断した34例のうちNAC吸入療法は23例で行われ、1年以上継続できたのは14例であった。この14例および無治療例11例を対象とし、臨床経過・予後、肺機能検査値(%FVC, %DLco, %TLC)および間質性肺炎血清マーカー値(KL-6, SP-D)の推移について検討した。両群間で生存曲線に有意差はなく、NAC吸入開始時点からの平均生存期間は50.1ヶ月であった。NAC吸入群14例中4例(28.6%)で経過中に急性増悪を認めた。NAC吸入群の治療開始直前肺機能検査値からの経年的変化(Δ %FVC, Δ %DLco)は1年後でそれぞれ-4.7%, -2.9%, 2年後で-7.3%, -6.7%であった。無治療群は1年後で-3.5%, +5.3%, 2年後で+1.0%, +3.3%であった。

以上より、NAC吸入療法の有用性は現在進行中である大規模比較試験の結果を待つ必要があるが、軽症例では無治療でも安定している症例が存在する一方、NAC吸入療法単独でも早期から悪化する症例もあり、今後はステロイド薬や免疫抑制薬、新規抗線維化薬との併用療法での有用性についても検討すべきと考えられた。

Long-term N-acetylcysteine inhalation therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Masashi Bando, Tatsuya Hosono, Eri Suzuki, Takakiyo Nakaya
Shoji Ohno, Yukihiko Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

Inhalation of N-acetylcysteine (NAC) has been carried out since 1994 in our department for interstitial pneumonia such as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In this study, clinical effectiveness of long-term NAC inhalation therapy for IPF was investigated. NAC inhalation was carried out in 23 cases among 34 cases diagnosed as IPF by surgical lung biopsy in our department between 1994 and 2006. The treatment was continued for one year or longer in 14 cases. In the 14 cases and 11 cases without treatment, clinical courses, prognosis, lung functions (%FVC, %DLco, and %TLC), and changes in serum markers for interstitial pneumonia (KL-6 and SP-D) were examined. There was no significant difference in survival curves between the two groups, and the mean survival time from the beginning of NAC inhalation was 50.1 months. Acute exacerbation was observed in 4 of 14 cases (28.6%) receiving NAC inhalation. As yearly changes in lung functions compared with the results just before the beginning of NAC inhalation, Δ %FVC and Δ DLco were -4.7% and -2.9% one year later and -7.3% and -6.7% two years later, respectively. In cases without treatment, they were -3.5% and +5.3% one year later and +1.0% and +3.3% two years later, respectively. In conclusion, although it is necessary to wait for the results of an ongoing large-scale comparative study to determine the effectiveness of NAC inhalation, the role of NAC inhalation in combination with a steroid, an immunosuppressive agent, and a new anti-fibrosis drug should be investigated, because some mild cases are stable even without treatment but some other cases deteriorate soon despite NAC inhalation alone.

表1 当科における胸腔鏡下肺生検施行症例の最終診断 (n=113)

IIPs	52	IPF	34
		NSIP	8
		COP	5
		DIP	2
		unclassifiable	3
CVD-IP	34	UIP pattern	18
		NSIP pattern	13
		BOOP pattern	3
Chronic HP			8
Langerhans cell histiocytosis			3
LAM			2
Others (HP, CEP, sarcoidosis, etc)			14

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の中で最も多い特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は、一般に慢性経過で、予後不良な進行性疾患である¹⁾。現時点で有効性を示す標準的治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬との併用療法においても生存期間の改善は困難である²⁾。最近では、IPFに対する新たな治療戦略として、ピルフェニドンやインターフェロン- γ (IFN- γ)、N-アセチルシステイン (NAC) などが注目されている³⁾。

NACについては、大量経口投与がステロイド薬およびアザチオプリンの併用において肺活量 (VC) や拡散能 (DLco) の経年的な低下を有意に抑制したとする大規模臨床試験の結果が欧州から報告されている⁴⁾。また、Tomiookaら⁵⁾はNAC吸入療法の有用性について、プラセボ (塩酸ブロムヘキシン吸入) 群と比較検討し、12ヶ月の観察期間でNAC吸入群が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 (GGOスコア) において有意な改善をもたらしたと報告している。

当科では1994年からIPFをはじめとする種々の間質性肺疾患に対し、NAC吸入療法を実施し、IIPsに対する有用性を報告している⁶⁾。今回著者らは、当科で施行したNAC吸入療法例の中で、1年以上吸入が継続できた症例における長期臨床効果について検討したので報告する。

対象および方法

1994年から2006年までの間に当科にて外科的肺生検を施行したびまん性肺疾患113例中、IPFと診断されたのは34例であった (表1)。治療としてNAC単独吸入療法が23例で開始され、1年以上継続できたのは重症度I/IIを10例含む14例であっ

た。この14例および無治療例11例 (重症度I/II 9例) を対象とし、臨床経過、予後を検討した。また、治療効果判定項目として、NAC吸入または経過観察開始前およびその後の経年的な肺機能検査値 (%FVC, %DLco, %TLco) および間質性肺炎血清マーカー値 (KL-6, SP-D) の推移について、診療記録をもとにレトロスペクティブに解析した。NACはNAC 1A 352.4 mg (2mL) に生理食塩水8 mLを加え、1日2回朝・夕に超音波ネブライザーにて吸入した。

結 果

NAC吸入の状況 (表2)

NAC吸入開始後1年未満に吸入を中止した9例では、副作用による吸入継続困難例が4例を占めた。1年以上NACを吸入できた14例の平均吸入期間は29.9ヶ月 (12ヶ月~88ヶ月) で、5年以上吸入可能であった症例を3例認めた。NAC吸入の中止理由は死亡によるものが6例と最も多く、臭いや咳誘発などの副作用による中止例も2例認められた。臨床経過および予後 (表3)

NAC吸入群14例中4例 (28.6%) で呼吸不全の進行による在宅酸素療法が導入されていた。また、重症度I/IIの3例を含む4例 (28.6%) で経過中に急性増悪を認めた。一方、無治療群では11例中2例で急性増悪が認められた。死亡例はNAC吸入群で11例、無治療群で3例であった。生存曲線では、両群間で有意差を認めず、NAC吸入開始時点からの平均生存期間は50.1ヶ月であった。

自治医科大学呼吸器内科

* 分担研究者

表 2 NAC 吸入療法の状況

1年未満の吸入例	9例
中止理由	副作用 4例 (咳誘発 2, 食欲低下 1, 呼吸困難悪化 1) 転院・不明 5例
1年以上の吸入継続例	14例
吸入期間	平均29.9ヶ月 (12ヶ月~88ヶ月)
2年未満	9例
2年以上-3年未満	2例
3年以上-5年未満	0例
5年以上	3例
中止理由	死亡 6例 副作用 2例 (臭い 1例、咳誘発 1例) 治験参加 2例 転院・不明 4例

表 3 NAC 吸入群および無治療群の臨床経過・転帰

	NAC吸入群 (n=14)	無治療群 (n=11)	
重症度			
I	8	9	
II	2	0	
III	3	2	
IV	1	0	
		I / II (n=10)	I / II (n=9)
HOTへの移行	4	2 (2 / 0)	0
急性増悪	4 (28.6%)	3 (2 / 1)	2
死亡	11	8 (7 / 1)	3
IPF進行	1	1	0
急性増悪	4	3	2
他病死	3	2	1
不明	3	2	0

表 4 NAC 吸入群および無治療群の肺機能検査値の経年的変化

	NAC(+)	NAC(-)	P-value
Δ FVC % pred			
12 months	-4.7 (-23.6~+17.6; 6)	-3.5 (-9.7~+6.5; 5)	0.86
24	-7.3 (-28.2~+14.0; 8)	+1.0 (-16.5~+13.2; 3)	0.48
36	+3.4 (-12.9~+19.6; 2)	-8.8 (-21.0~-3.3; 4)	
Δ DLco % pred			
12 months	-2.9 (-14.6~+7.4; 6)	+5.3 (-6.5~+19.3; 4)	0.22
24	-6.7 (-43.3~+26.3; 8)	+3.3 (+0.2~+5.4; 3)	0.44
36	-0.4 (-5.8~+5.0; 2)	-8.4 (-20.3~+11.2; 4)	
Δ TLC % pred			
12 months	-5.2 (-20.1~+10.7; 6)	-2.4 (-6.1~+4.8; 4)	0.62
24	-5.2 (-19.8~+12.0; 8)	-0.1 (-8.1~+8.8; 3)	0.53
36	-0.1 (-16.3~+16.2; 2)	-7.2 (-18.6~-1.2; 4)	
	mean (range; n)	mean (range; n)	

肺機能検査値の推移

NAC 吸入群および無治療群における肺機能検査値の経年的変化率 ($\Delta\%$ FVC, $\Delta\%$ DLco, $\Delta\%$ TLC) を表 4 に示す. $\Delta\%$ FVC および $\Delta\%$ DLco は, NAC 吸入群で 1 年後それぞれ -4.7%, -2.9%, 2 年後 -7.3%, -6.7% であった. 無治療群では 1 年後 -3.5%, +5.3%, 2 年後 +1.0%, +3.3% で, 両群間に有意差を認めなかった. また, 観察開始時点からの $\Delta\%$ FVC の分布を図 1 に示す. 両群とも個々の症例でその経年的変化率は様々に分布し, 2 年経過時点で %FVC が 10% 以上改善したのは NAC 吸入群 8 例中 2 例, 無治療群 3 例中 1 例であった. また, 10% 以上悪化したのは NAC 吸入群で 4 例, 無治療群で 1 例であった.

間質性肺炎血清マーカー値の推移

NAC 吸入群の 1 例で吸入開始後 KL-6 値が著明に改善したが, その他の症例での変化は個々で様々であり, 両群間で KL-6, SP-D の経年的変化に有意差は認めなかった.