

200834006A

厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した  
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに  
Nアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究

平成20年度研究報告書

平成21年3月

研究代表者 工藤翔二

厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した  
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに  
Nアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究

平成20年度研究報告書

平成21年3月

研究代表者 工藤翔二

厚生労働科学研究  
特発性肺線維症の予後改善を目指した  
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに  
N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究厚生労働科学研究  
平成 20 年度研究報告書

# 目 次

班員名簿

総括研究報告—平成 20 年度研究—	1
	研究代表者 工藤 翔二

## 研究報告

(班員, 班協力者名)

### 各 個 研 究

#### 臨床治療研究 1

特発性肺線維症における NAC 単独吸入療法の効果とレドックス制御	11
	本間 栄

間質性肺炎における sildenafil 療法に関する研究	19
	谷口 博之

シクロスポリン A 治療中の悪性腫瘍発生症例の検討 間質性肺炎に対する少量ステロイド併用前向き検討から	29
	菅 守隆

特発性肺線維症に対する新しい治療法の構築	34
	貫和 敏博

特発性肺線維症に対するレシチン化 SOD の安全性・有効性に関する検討	40
	吾妻安良太

### 共同研究事業報告

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 —経過報告 2—	45
	本間 栄

特発性肺線維症に対するサイクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究報告	55
	吉澤 靖之

## 臨床治療研究 2

間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 療法の施行時間に関する検討	63
	千田 金吾

特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP (polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion)	71
	井上 義一

## 臨床診断研究

病理組織パターンが IIPs の “Others” とされる間質性肺炎の検討	81
	鈴木 栄一

特発性間質性肺炎 (IIPs) における未分化結合組織病 (UCTD) の検討	89
	望月 吉郎

FDG-PET 検査が局在診断に有用であった間質性肺炎に合併した肺癌の 2 例	98
	富岡 洋海

住居関連過敏性肺炎の原因抗原検索の試み	105
	吉澤 靖之

## 臨床病態研究 1

急速に進行する間質性肺炎にたいする臨床病理学的検討	115
	小倉 高志

慢性間質性肺炎患者の急性増悪の臨床的検討に関する研究	122
	棟方 充

膠原病関連間質性肺炎急性増悪に関する臨床的検討	129
	田口 善夫

特発性肺線維症急性増悪に対するステロイド療法後の血清マーカーの推移と予後に関する研究	137
	石井 芳樹

肉眼的血性 BAL (気管支肺胞洗浄) 液回収例の原因と予後の解析	143
	富井 啓介

原因不明の慢性線維化性間質性肺炎連続例における喫煙の関与	150
	金澤 實

特発性間質性肺炎における咳が QOL に及ぼす影響に関する検討	156
	滝澤 始

基礎的治療研究	
肺線維化における成長因子および MMP 産生に対する doxycycline の効果.....	165
	河野 茂
HSP47 siRNA を用いた肺線維化抑制効果の検討.....	170
	高橋 弘毅
ブレオマイシン肺線維症モデルに対する PAI-1 標的治療の抗線維化効果の検討.....	177
	河野 修興
ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける PDGF レセプター $\alpha$ , $\beta$ 阻害抗体の抗線維化効果.....	184
	西岡 安彦
ブレオマイシン (BLM) 肺線維化モデルにおけるソマトスタチンアナログの効果に関する検討.....	191
	杉山幸比古
研究成果の刊行に関する一覧表.....	199

# 厚生労働科学研究

特発性肺線維症の予後改善を目指した  
サイクロスポリン＋ステロイド療法ならびに  
Nアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究班

## 住 所 録

## 住 所 録 [平成20年度]

役 職	氏 名	所属施設名
研 究 代 表 者	工 藤 翔 二	日本医科大学 名誉教授
研 究 分 担 者	貫 和 敏 博	東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学分野
ク	棟 方 充	福島県立医科大学医学部 呼吸器内科
ク	杉 山 幸 比 古	自治医科大学 呼吸器内科
ク	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門
ク	本 間 栄	東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科
ク	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学理事室
ク	滝 澤 始	帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科
ク	金 澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科
ク	鈴 木 榮 一	新潟大学医歯学総合病院 医科総合診療部
ク	井 上 義 一	国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部
ク	河 野 修 興	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科分子内科学
ク	西 岡 安 彦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野
ク	河 野 茂	長崎大学医学部第2内科
ク	菅 守 隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 呼吸器センター
ク	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)
研 究 協 力 者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学第3内科
ク	石 井 芳 樹	獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
ク	吉 村 邦 彦	虎の門病院 呼吸器センター内科
ク	千 田 金 吾	浜松医科大学第2内科
ク	谷 口 博 之	公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科
ク	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科
ク	大 田 健	帝京大学医学部 内科学講座
ク	折 津 愈	日本赤十字社医療センター呼吸器内科
ク	富 井 啓 介	神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
ク	望 月 吉 郎	独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター呼吸器内科
ク	濱 田 泰 伸	愛媛大学医学部附属病院 第二内科
ク	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
ク	富 岡 洋 海	神戸市立医療センター西市民病院 呼吸器内科
事 務 局	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

郵便番号	所 属 住 所	電話番号	FAX 番号
204-0022	東京都清瀬市松山 3-1-24 財団法人結核予防会 複十字病院	042-491-4111	042-492-4765
980-8575	宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1	022-717-8539	022-717-8549
960-1295	福島県福島市光が丘 1	024-547-1111	024-548-9366
329-0498	栃木県下野市薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586
113-8602	東京都文京区千駄木 1-1-5	03-5814-6216	03-5814-6217
143-8540	東京都大田区大森西 5-21-16	03-3762-4151	03-5493-2890
113-8519	東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0617
213-8507	神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3	044-844-3333	044-844-3546
350-0495	埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38	049-276-1319	049-276-1319
951-8520	新潟県新潟市旭町通中央区 1 番町 754 番地	025-227-0849	025-227-0973
591-8555	大阪府堺市北区長曾根町 1180	072-252-3021	072-252-3688
734-8551	広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5195	082-255-7360
770-8503	徳島県徳島市蔵本町 3-18-15	088-633-7127	088-633-2134
852-8501	長崎市坂本 1-7-1	095-819-7000	095-849-7285
861-4193	熊本市近見 5-3-1	096-351-8000	096-326-3045
108-8641	東京都港区白金 5-9-1	03-5791-6322	03-3444-2546
060-8543	北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111	011-613-1543
321-0293	栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-5080
105-8470	東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068
431-3192	静岡県浜松市東区半田山 1-20-1	053-435-2263	053-435-2354
489-8642	愛知県瀬戸市西追分町 160	0561-82-5101	0561-82-9139
632-8552	奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-63-1530
173-8606	東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211	03-3964-7094
150-8935	東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311	03-3409-1604
650-0046	兵庫県神戸市中央区港島中町 4-6	078-302-4321	078-302-2487
670-8520	兵庫県姫路市本町 68 番地	079-225-3211	079-223-8310
791-0295	愛媛県東温市志津川	089-964-5111	089-960-5306
236-0051	横浜市金沢区富岡東 6-16-1	045-701-9581	045-786-4770
653-0013	神戸市長田区一番町 2 丁目 4 番地	078-576-5251	078-579-1943
113-8602	東京都文京区千駄木 1-1-5	03-5814-6216	03-5814-6217



# 總 括 研 究 報 告

— 平成 20 年度 研究 —

## 特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリンならびに N アセチルシステイン吸入療法による医師主導臨床試験

課題番号：18270501

研究代表者：日本医科大学名誉教授 工藤翔二

**研究要旨** 3年目の特発性肺線維症（IPF）の治療法開発研究事業で、軽症例、中等症例、進行例を対象にそれぞれN-acetylcystein（NAC）吸入療法、pirfenidone療法、cyclosporin A（CyA）療法臨床試験を運営した。さらに経過中の急性増悪に対するポリミキシン吸着療法（PMX-DHP）を遂行するため、特定疾患びまん性肺疾患調査研究班のメンバーを中心に全国27施設を総参加施設として依頼し、臨床試験遂行者（研究分担者）として症例登録、ならびに臨床試験展開を継続した。

NAC吸入臨床試験は100症例の治療を完遂し、実薬群でVC減少の抑制傾向が認められた。さらに相別解析中である。CyA臨床試験は99症例が登録され、試験継続中である。Pirfenidone臨床試験は製薬企業（塩野義製薬）との共同臨床治験として完遂し、「VC変化量」と「無増悪生存期間」に有意差を得、平成20年10月16日に製造承認を取得した。PMX吸着療法は後ろ向き解析により、急性増悪発症3ヶ月の生存率に改善が見込まれた。

### 研究分担者：氏名（所属施設）：

貫和 敏博（東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野）  
棟方 充（福島県立医科大学医学部呼吸器内科）  
杉山幸比古（自治医科大学呼吸器内科）  
吾妻安良太（日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門）  
本間 栄（東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科）  
吉澤 靖之（東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科統合呼吸器病学）  
滝澤 始（帝京大学医学部附属溝口病院第四内科）  
金澤 實（埼玉医科大学呼吸器内科）  
鈴木 榮一（新潟大学医歯学総合病院総合診療部）  
井上 義一（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部）  
河野 修興（広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学）  
西岡 安彦（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究  
部 呼吸器・膠原病内科学分野）  
河野 茂（長崎大学医学部第2内科）  
菅 守隆（社会福祉法人恩賜財団済生会 熊本病院呼吸器センター）  
竹内 正弘（北里大学薬学部臨床医学  
（臨床統計学・医薬開発学））

### A. 研究目的

稀少呼吸器難病 IPF の生命予後を改善する画期的治療法の開発が望まれる。本研究では、有効性が期待される4薬剤（Nアセチルシステイン（NAC）、サイクロスポリンA（CyA）とサイクロフォスファミド（CPA）との比較試験、ピルフェニドン）のIPFに対する有効性・安全性を多施設共同研究で評価することを目的とする。ピルフェニドン試験結果を受け、平成20年10月16日製造承認取得。

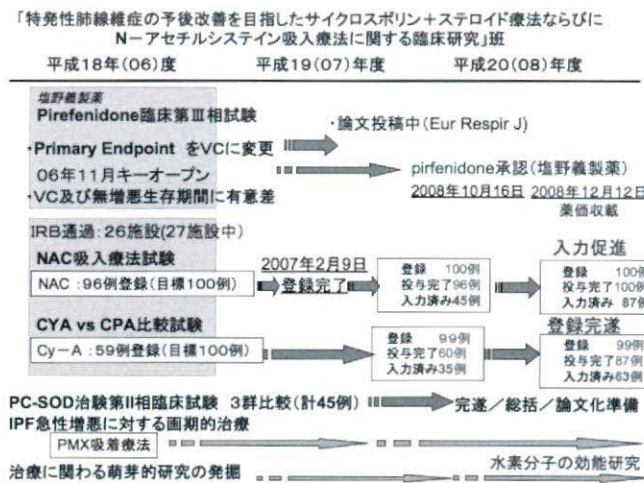
### B. 研究方法

#### 1. 昨年までの経緯及び趣旨

①特発性間質性肺炎、②画期的治療法開発、③臨床研究の3点を満たす全国規模の臨床試験を企画・実行する。臨床研究の実施にあたっては、CRO（フルクルムファーマ株式会社）に委託し、web登録システム、情報管理システム、解析システムを構築した。初年度に実施した全国アンケート調査結果に基づいて、「臨床試験実施要

項]を作成し、続いて各施設での IRB 審査を受け、IPF に対する「NAC 吸入療法」ならびに「CYA 療法」臨床試験を開始した。特発性肺線維症の患者エントリー基準は、NAC 吸入試験は重症度 I, II を、サイクロスポリン A とサイクロフォスファミド比較試験 (CyA vs CPA) は重症度 III を対象として推進した。

Pirfenidone 治療研究は主要評価指標とした % VC の変化率、副次評価項目とした無増悪生存期間に有意差を認めたことに基づいて、製造承認を取得した。また新たに IPF 急性増悪に対する PMX-DHP 療法を継続した。



経過：3年度目は10月に Pirfenidone 製造承認を取得した。CyA と CPA 比較試験は 99 症例登録が完了し、NAC 吸入療法の無治療群との比較試験は 100 例の臨床試験を完遂した。

### (倫理面への配慮)

#### II. 医師主導臨床研究に関わるインフラ整備

ヘルシンキ宣言に基づいた治療試験要項を作成し、全国 27 専門施設中 26 施設で IRB 審査を通過した。個人情報保護の立場に基づき、web 登録システムにより確立した情報管理体制を駆使して臨床試験参加の患者登録を推進した。効果安全性評価委員会を外部に設置し、平行して有害事象の評価、参加施設に通達するシステムを構築した。適応外使用医薬品に関する賠償責

任をカバーする保険は、医師個人の加入する医師賠償責任保険をもってこれに充当することとした。

#### C. 研究結果

臨床試験計画に示した N-acetylcystein (NAC) 吸入療法、pirfenidone 療法、cyclosporin A (CyA) 療法をそれぞれ軽症例、中等症例、進行例を対象に施行するため、特定疾患びまん性肺疾患調査研究班のメンバーを中心に全国 26 施設を参加施設とし、患者登録を推進した。

一方、臨床試験医薬品は NAC, CyA を本研究班研究費で購入し、付随する医薬品の保管ならびに各施設への配置について、流通経路を確保し、必要時に安定した医薬品供給を実現した。さらに構築した web 患者登録システムを駆使し、NAC 吸入療法試験 100 症例、CyA vs CPA 比較試験 99 症例が登録され、治療研究が継続された。

以上のインフラは今後他の臨床試験にも流用が可能であり、わが国における呼吸器疾患の多施設共同研究の基盤構築がなされた。

わが国で有効性が認められた pirfenidone 第 II 相臨床試験結果 (Am J Respir Crit Care Med: 171, 1040, 2005) に基づき、結果の再現性ならびに適正用量を検証する目的で行った第 III 相臨床試験が平成 18 年 11 月に終了した (ATS2008. in Toronto, 2008. 5. 20)。主要評価項目とした % VC の下降が実薬群で有意に軽度であったこと、「進行しない生存期間」が実薬群で有意に改善した。これらの解析結果に基づいて、平成 20 年 10 月 16 日、製造承認 (塩野義製薬) を取得した。

また、一昨年より導入されたポリミキシン吸着療法 (PMX-DHP) により IPF 急性増悪に対し、薬 160 症例が集積された。その結果、発症 3 ヶ月後の生存率に改善が見込まれた。大規模臨床試験へ向けて詳細な解析を行っている。

#### D. 考察

##### 1) 達成度について

pirfenidone 第 III 相臨床試験を完遂し、平成 20 年 10 月 16 日製造承認を取得した。また医師主導の臨床試験実施について、web 登録システムを

構築し、医薬品購入、保管、配送、回収などのインフラを整備した。より迅速な試験展開をめざし、NAC吸入試験は100症例の試験を終了し、CYA療法は99症例の登録を終了した。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

稀少疾患である特発性肺線維症の治療法開発は製薬企業の手が及ばない分野において、公的資金を用いて検討することは意義深い。本研究は国際的評価を受け、特にpirfenidoneでは米国呼吸器学会において脚光を浴びている。第Ⅲ相試験を終了し、第Ⅱ相の再現性を得た。第Ⅲ相では%VCを主要評価項目とし、「VC悪化の阻止効果」がpirfenidone群で認められた。米国のCAPACITY試験でも同様の有効性がpress releaseされた(平成21年2月3日)。

#### 3) 今後の展望について

現在進行中のNAC吸入試験の解析と、CYA試験の完遂を目指す。許認可を取得したpirfenidoneはIPF治療薬として市場での有効性・安全性を見極めていく。またPMX吸着療法は施行された約160症例の解析により、急性増悪3ヶ月後の生存率に改善が見込まれるため、高度医療評価制度による治療試験を計画する。また新規医薬品の前臨床検討を継続する。

#### 4) 研究内容の効率性について

現時点では医薬品の購入費用、臨床試験推進にかかわる人的パワーの不足の解消や、医薬品の品質管理と配達などを私設でまかなうことは難しく、依然として非効率である。患者登録システムの確立、画像判定システムの構築は今後の臨床試験にも活用が可能である。多施設共同推進事業の一環として今回未解決の課題(期限切れ薬剤の回収・廃棄に必要な費用の確保など)についても効率化を図る必要がある。

## E. 結論

- IPF 軽症中等症例を対象に Pirfenidone 第Ⅲ相試験を完遂し、プラセボ群との間に有意さが認められた。平成20年10月16日、製造販売承認を取得した。
- CYA療法及びNAC吸入療法を、それぞれ重症度Ⅲ、また重症度ⅠあるいはⅡを対象に前向き臨床試験を実行した。NAC療法は100症例を完遂し、有効性が見込まれた。CYA療法は99症例登録し、治療継続中である。
- IPF 急性増悪症例において、PMX-DHP療法の約160症例を解析し、3ヶ月目の生存率に改善が期待された。

## F. 健康危機情報

効果安全性評価委員会の監視下で行った本試験(CYA vs CPA, NAC)では、実薬群に有意な有害事象は認められず。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
業績リストを本報告書巻末に掲載した。
2. 学会発表  
各研究分担者・研究協力者が各々の報告書に記載しているので、ここでは省略した。

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
PMX-DHP好中球吸着療法の適応症拡大を目指す。

# 各 個 研 究

# 臨床治療研究 1

## 特発性肺線維症における NAC 単独吸入療法の効果とレドックス制御

研究分担者 本間 栄 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科教授

### 研究要旨

【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とレドックスバランスの関連性を検討する。

【対象・方法】過去 2 年間で、未治療の IPF 25 例 (男 19 例, 女 6 例, 74.2±6.6 歳) を対象に, ①臨床症状②呼吸機能③胸部 CT 所見④血清マーカー⑤ 6 分間歩行試験の 5 項目の経時的変化について, NAC 吸入前および吸入 12 ヶ月後で比較検討した。効果判定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。さらに 7 例で, NAC 吸入前および吸入 6 ヶ月, 12 ヶ月後の血中総グルタチオン (tGSH), 還元型グルタチオン (GSH), 酸化型グルタチオン (GSSG), GSH/GSSG 比, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量, 尿中 8OHd-G の 6 項目を測定し, 治療効果との関連性を検討した。

【結果】12 ヶ月後の判定では, 17 例中 4 例 (23.5%) が改善, 9 例が不変, 4 例が悪化した。治療効果別に各々の判定項目の変化量をみると, 改善例は不変・悪化例に比べて, VC, FVC, %DLco, SP-D で有意に改善を認めた。また改善例では, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の減少, tGSH, GSH, GSH/GSSG の増加, GSSG, 8OHdG の減少が確認できた。一方, 悪化例では, これら 6 項目中 3 項目以上が悪化あるいは不変を示した。

【考察】IPF におけるレドックス制御と NAC 単独吸入療法の有効性が示唆された。

### A. 研究目的

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とレドックスバランスの関連性を検討する。

### B. 研究方法

過去 2 年間で、未治療の IPF 25 例 (男 19 例, 女 6 例, 74.2±6.6 歳) を対象に, ①臨床症状②呼吸機能③胸部 CT 所見④血清マーカー⑤ 6 分間歩行試験の 5 項目の経時的変化について, NAC 吸入前および吸入 12 ヶ月後で比較検討した。効果判定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。さらに 7 例で, NAC 吸入前および吸入 6 ヶ月, 12 ヶ月後の血中総グルタチオン (tGSH), 還元型グルタチオン (GSH), 酸化型

グルタチオン (GSSG), GSH/GSSG 比, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量, 尿中 8OHd-G の 6 項目を測定し, 治療効果との関連性を検討した。

なお, 倫理面への配慮として, 試験責任医師が有害事象及びその他の臨床研究関連データを報告する場合は, 試験責任医師が各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い, 被験者の機密保護に配慮する。また N-アセチルシステインは既に国内で市販されているが, 身体の変調が感じられたら, 試験責任医師や相談窓口にご相談していただき, 当院で責任をもって適切な治療を行う。以上の検査をすることによって, 病状が変化し, 治療上の不利益を受けることはない。

## C. 研究結果

12ヵ月後の治療効果判定は、17例中4例(重症度 I/II : 3/1 例)で改善(23.5%), 9例で不変(重症度 I/II/III : 5/1/3 例), 4例で悪化(重症度 I/II/III/IV : 1/1/1/1 例)を認めた。治療効果別に各判定項目の内訳をみると、改善例では、自覚症状、呼吸機能、活動性マーカーのすべてが改善していた。一方、悪化例では呼吸機能、6MWT、活動性マーカーのすべてが悪化していた。また、画像所見の改善は得られにくく、不変と判断される症例が最も多かった。さらに、各判定項目の変化量では、改善例は悪化・不変例に比べて、VC、FVC、% DLco、SP-Dで有意に改善を認めた。次に、NAC吸入6ヵ月、12ヵ月後の tGSH、GSH、GSSG、GSH/GSSG、尿中 8OHd-G、血中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量の推移と治療効果との関連性を検討したところ、NAC吸入6ヵ月、12ヵ月後の tGSH、GSH、GSH/GSSG は、吸入前に比べて有意に増加していたが、血中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量に一定の傾向は認められなかった。尿中 8OHd-G は、NAC吸入6ヵ月まで有意に低下していた。また臨床的に改善した症例では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の減少、tGSH、GSH、GSH/GSSG の増加、GSSG、8OHdG の減少が確認できた。一方、悪化例では、これら6項目中3項目以上が悪化あるいは不変を示した。

## D. 考察

IPFにおけるNAC単独吸入療法は、酸化-抗酸化不均衡を改善し、レドックス制御を回復させることが明らかとなった。さらに各種酸化ストレスマーカーの推移を総合的に評価することにより、治療効果判定に応用できることが可能と考えられる。

## E. 結論

IPFにおけるレドックス制御とNAC単独吸入療法の有効性が示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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的検討. 厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班平成18年度研究報告書
- 2) 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有用性に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班平成19年度研究会報告書

### 2. 学会発表

- 1) 特発性肺線維症に対するNAC吸入療法の臨床学的検討. 第47回日本呼吸器学会総会, 東京, 2007, 5
- 2) Assessment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society (ATS), San Francisco, 2007. 5
- 3) 特発性肺線維症に対するNAC吸入療法の有用性の検討. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008, 6
- 4) An assessment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society (ATS), Toronto, 2008. 5

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



# 特発性肺線維症における NAC 単独吸入療法の効果とレドックス制御

杉野 圭史<sup>1</sup> 石田 文昭<sup>1</sup> 村松 陽子<sup>1</sup> 佐藤 大輔<sup>1</sup>  
阪口 真之<sup>1</sup> 佐野 剛<sup>1</sup> 草野英美子<sup>1</sup> 磯部 和順<sup>1</sup>  
坂本 晋<sup>1</sup> 高井雄二郎<sup>1</sup> 建部 順子<sup>2</sup> 盛田 俊介<sup>2</sup>  
西村 千秋<sup>3</sup> 本間 栄<sup>1\*</sup>

**【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とレドックスバランスの関連性を検討する。

**【対象・方法】**過去 2 年間で、未治療の IPF 25 例 (男 19 例, 女 6 例, 74.2±6.6 歳) を対象に、①臨床症状②呼吸機能③胸部 CT 所見④血清マーカー⑤6 分間歩行試験の 5 項目の経時的変化について、NAC 吸入前および吸入 12 ヶ月後で比較検討した。効果判定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。さらに 7 例で、NAC 吸入前および吸入 6 ヶ月, 12 ヶ月後の血中総グルタチオン (tGSH), 還元型グルタチオン (GSH), 酸化型グルタチオン (GSSG), GSH/GSSG 比, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量, 尿中 8OHd-G の 6 項目を測定し、治療効果との関連性を検討した。

**【結果】**12 ヶ月後の判定では、17 例中 4 例 (23.5%) が改善, 9 例が不変, 4 例が悪化した。治療効果別に各々の判定項目の変化量をみると、改善例は不変・悪化例に比べて、VC, FVC, %DLco, SP-D で有意に改善を認めた。また改善例では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の減少, tGSH, GSH, GSH/GSSG の増加, GSSG, 8OHdG の減少が確認できた。一方、悪化例では、これら 6 項目中 3 項目以上が悪化あるいは不変を示した。

**【考察】**IPF におけるレドックス制御と NAC 単独吸入療法の有効性が示唆された。

## Efficacy of Inhaled N-acetylcysteine on Lung Function and Redox Balance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Keishi Sugino<sup>1</sup>, Fumiaki Ishida<sup>1</sup>, Yoko Muramatsu<sup>1</sup>, Daisuke Sato<sup>1</sup>  
Shinji Sakaguchi<sup>1</sup>, Go Sano<sup>1</sup>, Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>, Emiko Kusano<sup>1</sup>  
Susumu Sakamoto<sup>1</sup>, Yujiro Takai<sup>1</sup>, Junko Tatebe<sup>2</sup>, Toshisuke Morita<sup>2</sup>  
Chiaki Nishimura<sup>3</sup> and Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory

<sup>3)</sup> Department of Medical Informatics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan.

**Objective:** To assess the efficacy of inhaled N-acetylcysteine (NAC) therapy on clinical features, lung function and redox balance in IPF, we conducted a retrospective study of 25 patients (19 males, 6 females; mean age of 74.2±6.6 yrs) with progressive IPF between March 2006 and December 2008.

**Methods:** Disease severity of IPF according to the JRS criteria was as follows: stage I/II/III/IV; 11/6/6/2. All patients were treated with 352.4 mg of inhaled NAC via a nebulizer twice daily for 6 to 26 months. Before and after the inhaled NAC therapy on 12 months, clinical symptoms, pulmonary function tests, chest HRCT scan images, 6-minute walking test, serum KL-6 and SP-D were evaluated. Response to therapy was defined according to the criteria of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. In addition, the level of total GSH (tGSH), oxidized GSH (GSSG), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in peripheral blood and 8OHd-G in urine were measured in 7 patients. **Results:** After 12 months of NAC therapy, 4 patients were improved (stage I/II; 3/1), 9 remained unchanged (stage I/II/III; 5/1/3) and 4 deteriorated (stage I/II/III/IV; 1/1/1/1). After 6 or 12 months of NAC therapy, there was a significant increase in tGSH and reduced GSH (GSH) with a decrease in GSSG, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and 8OHd-G level in improved cases. On the other hand, more than 3 out of 6 items which consisted of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 8OHd-G, tGSH, GSSG, GSH and GSH/GSSG showed deterioration or no significant change in deteriorated cases.

**Conclusions:** These findings suggest that the clinical efficacy of inhaled NAC therapy in IPF can be accompanied by an improvement of redox imbalance.

## 緒 言

特発性肺線維症 (IPF) 患者では、気管支肺胞洗浄液や喀痰中のグルタチオン濃度が低下しており<sup>1,2)</sup>、近年、グルタチオンの前駆物質である N-アセチルシステイン (NAC) の補充が臨床的に有用であるとする大規模研究の結果が示された<sup>3)</sup>。そこで、本検討では、NAC 単独吸入療法の臨床効果とレドックスバランスとの関連性を、血中および尿中の酸化ストレスマーカーの経時的推移と対比し検討する。

## 対象および方法

2006年3月から2008年12月までに当院に入院した未治療の IPF 患者 25 例 (男性 19 例, 女性 6 例, 平均年齢  $74.2 \pm 6.6$  歳, clinical IPF 20 例, pathological IPF 5 例) を対象に、オムロン製の超音波ネブライザー (NE-U07) を用いて、NAC (352.4mg x 2/日) を吸入させた。吸入前および吸入 12 ヶ月後の臨床症状 (呼吸困難), 呼吸機能 (VC, TLC, DLco), 6MWT (走行距離, SPO<sub>2</sub> 最低値), 胸部 HRCT, 血清マーカー (KL-6, SP-D) について比較し、治療効果判定を行った。呼吸機能検査は CHEST 社製の Chestac-33 を使用し、拡散能は 1 回呼吸法で測定した。なお、臨床的 IPF の診断は、厚生労働省びまん性肺疾患研究班第 4 次診断基準に基づいた<sup>4)</sup>。また、治療効果の判定は、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。次に、25 例中 2007 年 12 月以降、当院に入院した未治療の IPF 患者 7 例 (男性 5 例, 女性 2 例, 平均年齢  $73.1 \pm 7.8$  歳, clinical IPF 6 例, pathological IPF 1 例) を対象に、NAC 吸入前および吸入 6 ヶ月, 12 ヶ月後の血中総グルタチオン (tGSH), 還元型グルタチオン (GSH), 酸化型グルタチオン (GSSG), GSH/GSSG 比, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量, 尿中 8OHd-G の 6 項目を測定し、治療効果との関連性を検討した。今回、酸化ストレスマーカーの推移を評価するために、効果判定基準を作成した

1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2) 同 臨床検査科

3) 東邦大学医学部医学情報学研究室

\* 研究分担者

(表 1)。なお血中 GSH 濃度は、Oxis Research 社の GSH/GSSG-412 assay kit, 尿中 8OHd-G 濃度は 8OHd-G 測定用 ELISA kit, 血中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 濃度は、イタリア WISMERLL 社の活性酸素フリーラジカル分析装置 (F. R. E. E) を用いて測定した。

統計学的解析は、対応のある 3 群間の平均値の比較には、Friedman 検定を、また対応のない 3 群間の比較には、Kruskal-Wallis 検定を適用し、ともに多重比較として Tukey の方法により各群間の差異を検討した。成績は平均値 ± 標準偏差で示し、有意差水準を 5% 未満とした。なお統計解析ソフトは SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) を用いた。

## 結 果

全 25 例の重症度は、I/II/III/IV 度: 11/6/6/2 例、喫煙歴は、Current/Former/Never: 2/19/4 例、Brinkmann index  $518 \pm 471$  であった。呼吸困難は Hugh-Jones I/II/III/IV 度: 4/14/5/2 例であった。観察期間は 6 ~ 26 ヶ月で、経過観察不能が 3 例、副作用による中止が 2 例 (下痢 1 例, 発疹 1 例) であった。12 ヶ月後の治療効果判定は、17 例中 4 例 (重症度 I/II: 3/1 例) で改善 (23.5%), 9 例で不変 (重症度 I/II/III: 5/1/3 例), 4 例で悪化 (重症度 I/II/III/IV: 1/1/1/1 例) を認めた。また 12 ヶ月以降に 5 例が死亡しており、死因の内訳は急性増悪による呼吸不全 3 例, 肺癌 1 例, 気胸 1 例であった。治療効果別に各判定項目の内訳をみると、改善例では、自覚症状, 呼吸機能, 活動性マーカーのすべてが改善していた。一方、悪化例では呼吸機能,

表 1 酸化ストレスマーカーの効果判定基準

1. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, GSSG, 8OHd-G の変化  
✓ 改善: 10% 以上の減少。  
✓ 不変: 10% 未満の減少, 変化なし, 10% 未満の増加。  
✓ 悪化: 10% 以上の増加。
2. tGSH, GSH の変化  
✓ 改善: 10% 以上の増加。  
✓ 不変: 10% 未満の増加, 変化なし, 10% 未満の減少。  
✓ 悪化: 10% 以上の減少。
3. GSH/GSSG の変化  
✓ 改善: 20% 以上の増加。  
✓ 不変: 20% 未満の増加, 変化なし, 20% 未満の減少。  
✓ 悪化: 20% 以上の減少。

6MWT, 活動性マーカーのすべてが悪化していた。また、画像所見の改善は得られにくく、不変と判断される症例が最も多かった。さらに定項目の変化量では、改善例は悪化・不変例に比べて、VC, FVC, %DLco, SP-D で有意に改善を認めた(図1)。次に、NAC 吸入6ヵ月, 12ヵ月後の tGSH, GSH, GSSG, GSH/GSSG, 尿中 8OHd-G, 血中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量の推移と治療効果との関連性を検討したところ、NAC 吸入6ヵ月, 12ヵ月後の tGSH, GSH, GSH/GSSG は、吸入前に比べて有意に増加していたが、血中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量に一定の傾向は認められなかった。尿中 8OHd-G は、NAC 吸入6ヵ月まで有意に低下していた(図2, 3)。また臨床的に改善した症例では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の減少, tGSH, GSH, GSH/GSSG の増加, GSSG, 8OHdG の減少が確認できた。一方、悪化例では、これら6項目中3項目以上が悪化あるいは不変を示した(表2)。最後に NAC 単独吸入療法により、臨床所見の改善に一致して、各種酸化ストレスマーカーの改善を認めた代表例を図4に呈示する。

## 考 察

近年、肺線維症の発症機序として、繰り返される刺激により肺胞上皮細胞が傷害され、異常な創傷修復反応が惹起される結果、線維化が進行していくと考えられるようになった<sup>5)</sup>。その最初のトリガーである刺激の一つに肺内で発生した活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)が挙げられ、慢性間質性肺炎において、この ROS や活性窒素種、酸化された脂質や蛋白が増加し、肺胞上皮細胞の酸化的 DNA 損傷やアポトーシスを引き起こすことが知られている<sup>6)</sup>。また、IPF 患者において、抗酸化物質であるグルタチオンが、気管支肺胞洗浄液や喀痰中で低下していることが報告されており<sup>1,2)</sup>、グルタチオンの補充は、病態悪化を抑制する有効な手段であると考えられた。臨床的效果に関しては、2005年に IFIGENIA study Group より NAC の内服治療に関する大規模 RCT が報告され、プラセボ群に比較して12ヵ月後の時点で生命予後の改善は得られなかったものの、VC および DLco の低下が有意に抑制されることが明らかとなった<sup>3)</sup>。本検

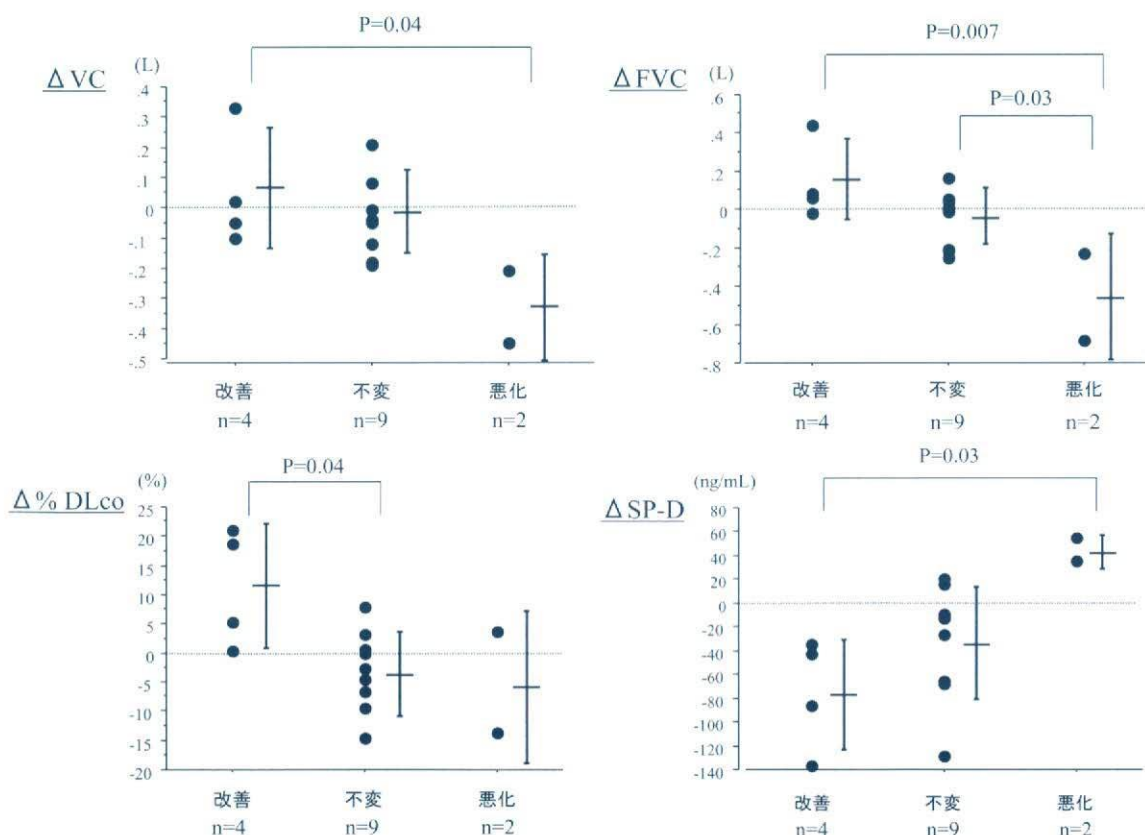


図1 治療効果と呼吸機能の関係

討では、IFIGENIA study とは異なり、未治療の IPF 患者に NAC を単独吸入させたところ、12 カ月後の時点で、23.5% が改善、52.9% が不変となり、NAC 単独吸入療法の長期効果が明らかにされた。さらに改善群と不変あるいは悪化群との間には、NAC 吸入前後で VC、FVC、% DLco、SP-D の変化量に有意差を認めており、VC および DLco の低下を抑制し、早期の線維化の進行を改善する可能性が示

唆された。

IPF 患者では通常、喀痰量が少なく採取困難なことが多いことや、気管支鏡検査による著明な低酸素血症および施行後の急性増悪の危険性があることなどから、積極的かつ頻回に喀痰および気管支肺胞洗浄液中のグルタチオン濃度を測定し、治療効果判定に用いることは困難である。そこで本検討では、検体採取が容易かつ安全な血液、尿を用

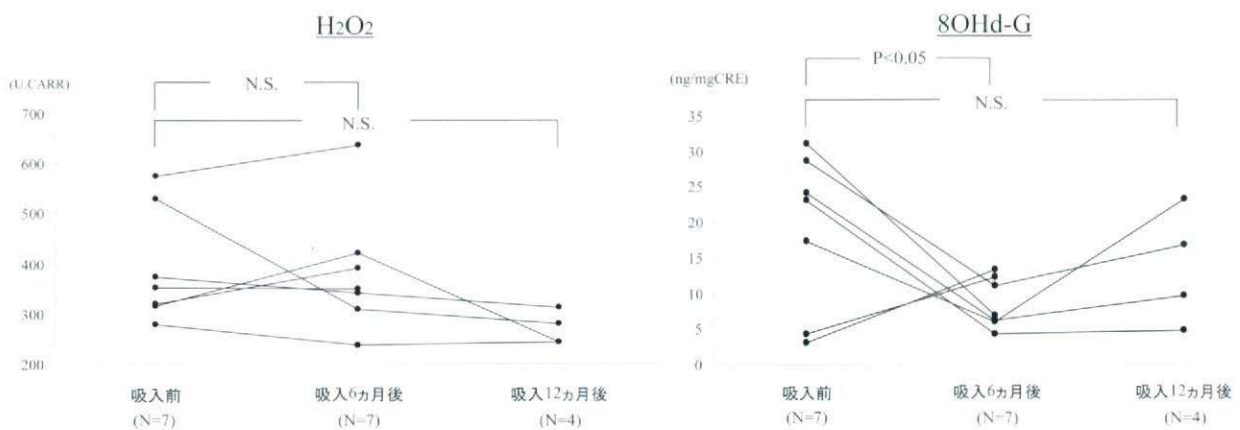


図2 酸化ストレスマーカーの経時的推移1

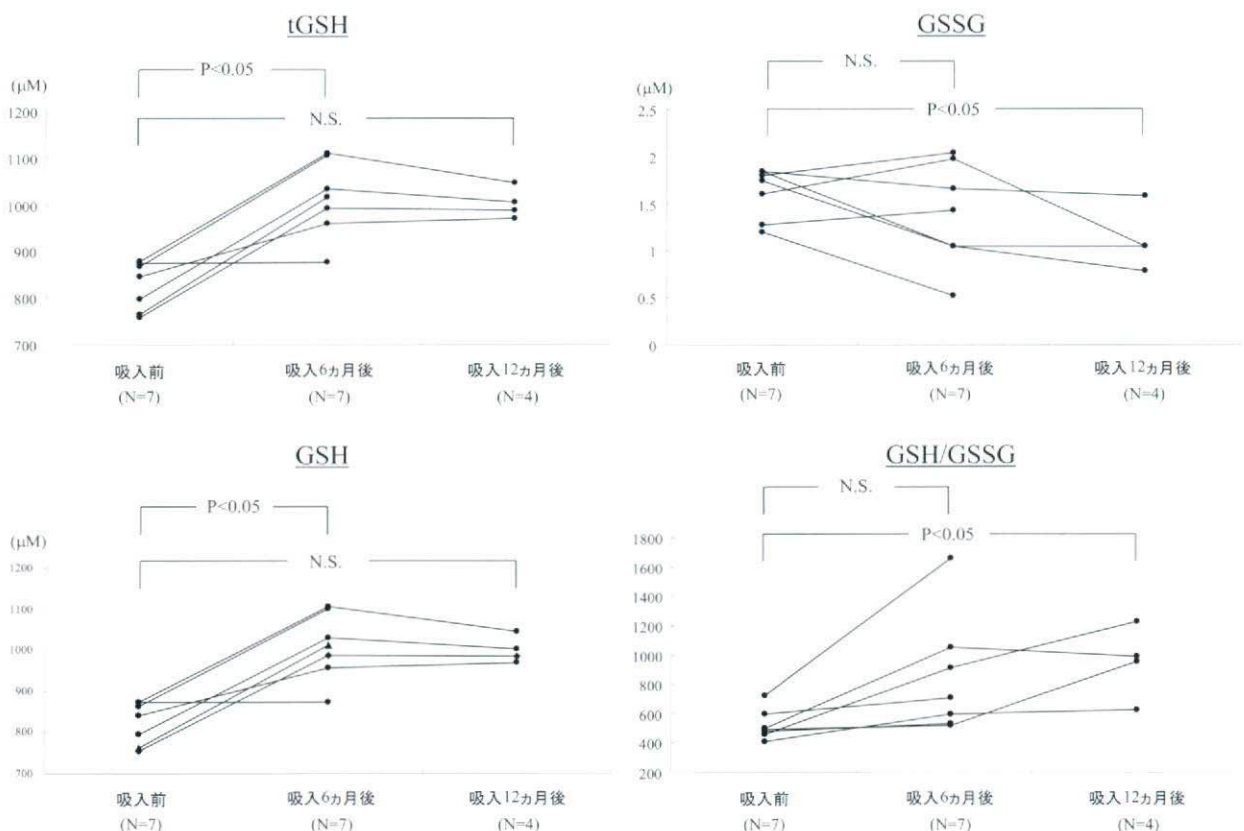


図3 酸化ストレスマーカーの経時的推移2