

**Table 2.** Univariate analysis with Cox proportional hazards regression models of predictors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Univariate analysis	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Sex, male	1.36	0.40-4.61	0.625
Age	0.98	0.92-1.04	0.459
Smoking history	0.85	0.35-2.09	0.218
BMI	1.14	0.99-1.31	0.067
modified MRC scale, 2 and above	2.95	1.28-6.80	0.011
PaO <sub>2</sub> , mmHg	0.97	0.95-1.01	0.087
FVC, % predicted, per 10%	0.73	0.57-0.93	0.011
DLco, predicted, per 10%	0.85	0.67-1.07	0.168
10% decline in FVC at 6 months, yes	2.25	0.81-6.25	0.120
SLB yes	1.26	0.55-2.88	0.586
<b>BAL</b>			
Macrophages, %	1.02	0.97-1.07	0.553
Neutrophils, %	0.95	0.77-1.16	0.602
Lymphocytes, %	0.99	0.93-1.05	0.736
Eosinophils, %	1.09	0.90-1.33	0.365
CD4/8	1.05	0.90-1.22	0.574
Albumin, mg/ml	0.97	0.85-1.11	0.663

n=74 except for DLco [71] and BALF CD4/8 [73].

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; Sex code is 1 for males and 0 for females; Smoking history, code for never-smoker is 0, code for ex-smoker is 1, and code for current-smoker is 2; SLB code is 1 for yes and 0 for no; disease progression = decline of at least 10% in FVC; ; see Table 1

**Table 3.** Stepwise multivariate analysis with Cox proportional hazards regression models of predictors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Stepwise multivariate analysis	Hazard Ratio	95% CI	P Value
modified MRC scale, 2 and above	2.93	1.46-5.85	0.002
BMI	1.20	1.03-1.40	<0.001
10% decline in FVC at 6 months, yes	2.60	1.01-7.45	0.049

n=70, because only patients for whom all data were available were included in the analysis.

あった。

計 57 例 (77.0%) が経過中死亡し、IPF 診断後の MST は 44.4 カ月であった。死因は 20 例 (35.1%) が急性増悪; 23 例 (40.4%) が IPF 進行による慢性呼吸不全; 6 例 (10.5%) で肺癌; 5 例 (8.8%) で肺炎; そして 1 例 (1.8%) で気胸であった。ステップワイズ法による多変量解析では、FVC と 6 ヶ月後の FVC10% 以上の低下の有無で補正しても急性増悪が有意な予後因子であった [hazard ratio (HR) 2.79 (95% confidence interval (CI) 1.59-4.88); p<0.001; Table 4].

## 考 案

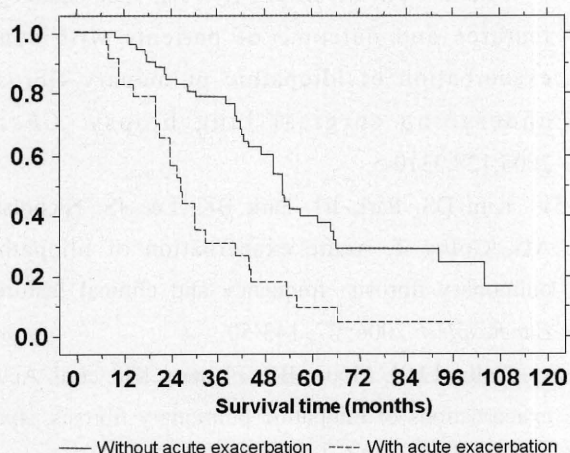
今回の報告は急性増悪の危険因子を検討した最初の検討である。BMI 高値、modified MRC scale 高値、6 か月後の FVC の 10% 以上の悪化が有意な急性増悪の危険因子であった。また、急性増悪は多変量解析にて他の予後因子を補正しても有意な予後因子であった。

今回の検討では、6 か月後の FVC の 10% 以上の悪化が急性増悪の危険因子であった。最近、FVC の低下が有用な予後因子であることが明らかになって

**Table 4.** Univariate and stepwise multivariate analysis with Cox proportional hazards regression models of survival in idiopathic pulmonary fibrosis

Univariate	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Sex, male	0.694	0.35-1.36	0.286
Age	1.02	0.98-1.06	0.446
BMI	0.97	0.88-1.07	0.590
modified MRC scale, 2 and above	2.54	1.50-4.32	<0.001
Smoking history	0.89	0.61-1.30	0.555
PaO <sub>2</sub> , mmHg	0.97	0.95-1.00	0.041
FVC, % predicted, per 10%	0.72	0.62-0.85	<0.001
DLco, % predicted	0.83	0.72-0.96	0.014
10% decline in FVC at 6 months, yes	3.68	1.88-7.19	<0.001
SLB, yes	1.40	0.83-2.35	0.250
Acute exacerbation, yes	2.72	1.58-4.69	<0.001
BAL			
Macrophages, %	1.00	0.97-1.02	0.814
Neutrophils, %	1.06	0.97-1.16	0.170
Lymphocytes, %	0.99	0.95-1.03	0.498
Eosinophils, %	1.05	0.93-1.18	0.418
CD4/8	1.03	0.93-1.14	0.564
Albumin, mg/ml	1.00	0.92-1.08	0.999
Stepwise multivariate analysis	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Acute exacerbation, yes	2.79	1.59-4.88	<0.001
FVC, % predicted, per 10%	0.49	0.33-0.73	<0.001
10% decline in FVC at 6 months, yes	3.37	1.71-6.63	<0.001

Definition of abbreviations: Acute exacerbation (AE) code is 1 for yes and 0 for no; CI = confidence interval; see Table 1



**Figure 2.** Kaplan-Meier curves for survival for with or without acute exacerbation. There was a significant difference in survival between patients with AE [median survival time (MST), 26.4 months] and those without AE (MST, 52.8 months) (log rank test,  $p=0.0002$ ).

きた(13-16). 急性増悪の病態はいまだ明らかでないが(6), 今回の検討ではFVCの6か月後の低下が急性増悪のリスクを高めることが示された. この結

果からは疾患の活動性と急性増悪の関連が推測され, 更なる検討が必要であろう.

FVCの低値も急性増悪の危険因子であった. Martinezらは, IPFを対象とする臨床研究で, 急性呼吸不全を含む呼吸器症状による入院のリスクは  $FVC \leq 62\%$  の症例で高いと報告している(22). Miyazakiらは, 慢性過敏性肺炎を対象として急性増悪の危険因子を検討したところ診断時のUIP patternと低肺容量が急性増悪の危険因子と報告している(23). したがって, 重症の拘束性障害は急性増悪の危険因子であると推測される.

modified MRC scale高値が急性増悪の危険因子となる理由については不明であるが, COPDを対象とした検討ではmodified MRC scaleは急性増悪と死亡率の危険因子と報告されている(24). IPFにおいて初回評価時の呼吸困難度は, 急性増悪と予後の規定因子となることから, 初回評価時の呼吸困難度の評価は非常に重要である.

IPFにおけるBMIの意義についてはあまり検討されていない。BMI高値は予後良好との報告が1報あるが(9), われわれの検討ではBMI高値は急性増悪の危険因子であった。最近, ARDSのリスクがある重症症例の検討でBMI高値がARDS進展への危険因子であると報告されている(25)。急性増悪とARDSの類似性を考慮すると, この結果はわれわれの結果を支持する結果といえよう。また, 肥満自体が炎症状態を惹起するとも報告されている(9)。そのほか, 胃・食道逆流は, IPFや急性増悪との関連が推測されている(26)。肥満は胃・食道逆流の危険因子となるから(27), 肥満による胃・食道逆流が急性増悪の危険を高めるという可能性が考えられる。BMIと急性増悪との関連については更なる検討が必要である。

今回の検討では, 急性増悪の1年, 2年, 3年での頻度はそれぞれ8.6%, 12.6%, 23.9%であった。Kimらは147例の外科的肺生検診断IPF症例の検討で, 診断2年後の急性増悪の頻度は9.6%であったと報告している(5)。Pirfenidoneのphase II研究では, プラセボ群9カ月間の急性増悪の頻度は14% (35例中5例)であった(28)。IPFにおける抗凝固療法の意義を検討した報告では3年間で56例中32例(57%)が急性増悪にて入院した(29)。最近のPirfenidoneのPhase III研究では, 52週でのplasebo群での急性増悪の発症頻度は4.8%であった(20)。今回のわれわれの検討結果からは, これら報告による頻度の違いは患者背景の違いによると推測される。

今回のIPF症例での死因の検討ではIPF進行による慢性呼吸不全が40.4%と最も多い原因であり, 急性増悪は35.1%と2番目の死因であった。Danielsらの報告では, 呼吸器が原因で死亡したIPF症例の剖検では急性増悪が最も多い死因であった(30)。急性増悪は重要な死因であることから臨床研究においては重要なエンドポイントに含まれるべきであろう。

今回の検討は, 対象症例は日本人のみで, 単一施設での報告である。薬剤性肺傷害の検討から急性増悪は欧米人に比べ日本人に多いのではないかと指摘されている(31)。今回の検討結果が, 日本人以外にも当てはまるかどうか更なる検討が必要である。

## 結 論

今回の検討では, 初回評価時のmodified MRC scale高値, BMI高値, 6ヶ月後のFVCの10%以上の低下が独立した急性増悪の危険因子であった。急性増悪は高頻度に起こり, 有意な予後因子であった。急性増悪のさらなる検討が, 急性増悪のみならずIPF自体の病態理解につながると思われる。

## 参考文献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 646-664.
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest.* 1993;103:1808-12.
- 3) Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR.* 1997;168:79-83.
- 4) Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest.* 2005;128:3310-5.
- 5) Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J.* 2006; 27: 143-50.
- 6) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176: 636-643.
- 7) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL 3rd, Paine R, Flint A, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19:275-83.
- 8) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson

- KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:2393-9.
- 9) Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:1448-53.
- 10) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1171-81.
- 11) Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:450-454.
- 12) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Apr 22. [Epub ahead of print].
- 13) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:531-7.
- 14) Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168: 538-42.
- 15) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:543-8.
- 16) Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:639-44.
- 17) Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;133:226-232
- 18) King TE Jr, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy endpoints in a controlled trial of interferon- $\gamma$  1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127:171-177.
- 19) Taniguchi H, Kondoh Y. Revised criteria for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *The Annual Report by Study Group of Ministry of Health and Welfare for Diffuse Lung Disease*. 2004; 114-9.
- 20) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35: 821-9.
- 21) Selman M, Carrillo G, Estrada A, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: PLoS ONE 2(5): e482
- 22) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):963-7.
- 23) Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134:1265-1270.
- 24) Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128:3810-6.
- 25) Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010;65:44-50
- 26) Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, et al: Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1804-1808.
- 27) El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2307-12.
- 28) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040-7.
- 29) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:1475-82.
- 30) Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy Findings in

42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;32:170-4.  
31) Azuma A, Hagiwara A, Kudoh S. Basis of acute

exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1397 – 1398.

# 間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に 関連する因子の探索－多施設共同後向きコホート研究 (経過報告)

佐藤 寿彦<sup>1</sup> 阪井 宏明<sup>1</sup> 手良向 聡<sup>2</sup> 岸 一馬<sup>3\*</sup> 海老名雅仁<sup>4\*\*</sup>  
近藤 晴彦<sup>5</sup> 藤井 義敬<sup>5</sup> 近藤 丘<sup>5</sup> 伊達 洋至<sup>1\*\*</sup>

2008年度の日本呼吸器外科学会の統計によると、間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪(AE)は術後死亡の主因であることが明らかにされている。これまでに血中LDH, KL-6, 呼吸機能検査ではDLCO, 周術期因子(術式・手術時間・出血量, 術中投与酸素濃度)などが間質性肺炎の急性増悪をもたらす危険因子として報告されてきたが, 結果はcontroversialであり, 一定の結論が得られてはいない。今回, 日本呼吸器外科学会学術委員会および日本呼吸器外科学会理事会の主導の下, 多施設共同での後向きコホート研究により, より多数の症例の集積をおこない, リスク因子の解析を行うことを計画している。2000年より2009年までの10年間の間質性肺炎合併肺癌について, 2010年11月より症例集積を開始, 2011年1月段階で32施設より1034症例(うちAE 111症例)の集積が得られている。これまでに無い規模のcohortとなっており, 術後AEの病態解明へ大きな期待が寄せられている。

## Multi-centric Retrospective Cohort Study of the Postoperative Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia in Lung Cancer Patient. (Progress report)

Toshihiko Sato<sup>1</sup>, Hiroaki Sakai<sup>1</sup>, Satoshi Teramukai<sup>2</sup>, Ebina Masahito<sup>3</sup>, Kazuma Kishi<sup>4</sup>,  
Haruhiko Kondo<sup>5</sup>, Yoshitaka Fujii<sup>5</sup>, Takashi Kondo<sup>5</sup>, Hiroshi Date<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kyoto University

<sup>2</sup>Translational Research Center, Kyoto University

<sup>3</sup>Department of Respiriology, Tohoku University

<sup>4</sup>Respiratory Center, Toranomon Hospital

<sup>5</sup>Japanese Association for Chest Surgery

Postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia (AE) has been a major concern among thoracic surgeon. AE was identified as the top cause of peri-operative mortality in the annual report of the Japanese Association for Chest Surgery 2008. High level of serum LDH, KL-6 and low %VC, DLCO in lung function test has been reported as a risk factor for AE. However, these reports based on the small cohort less than 100 patients, the results are still disputable.

In order to cumulate cases for identifying the risk factors, multi-centric retrospective cohort study is planned under the initiative of the Japanese Association for Chest Surgery. The 33 institutes are participating to this study and 1041 cases of IP with lung cancer and 112 cases of AE were cumulated in January 2011. The largest cohort in this particular field shall be realized when the data recruitment is closed at the end of February 2011.

## 背景と根拠

肺癌は年々増加傾向にあり、我が国の癌死の第一位であり、年間約5万人が肺癌で死亡している。社会の高齢化、肺癌の増加に伴い手術対象も高齢化し、COPDや間質性肺炎などの呼吸器疾患を基礎疾患に持つ症例、心臓疾患合併、腎不全症例など他疾患合併症例などの肺癌手術数は増加傾向を示している。間質性肺炎の中には診断確定後の平均生存期間は2.5～5年[1, 2]と報告される予後不良の疾患が多く、特に特発性肺線維症 ( Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF ) は慢性かつ進行性の経過をたどり、肺癌を合併する頻度が高いことも報告されている[3]。間質性肺炎を合併した肺癌の手術療法については合併症の頻度が高いことが知られており[4]、2008年度の日本呼吸器外科学会の統計によると、間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪は術後死亡の主因であることが明らかにされている[5]。しかしながら間質性肺炎合併肺癌患者に対する手術療法について、現状では国内のみならず、世界的に治療指針はない状態であり、間質性肺炎合併肺癌切除術に際して急性増悪をもたらす因子の解析を行うことは緊急の課題と考える。

これまでに血中LDH、KL-6、呼吸機能検査ではDLCO、周術期因子(術式・手術時間・出血量、術中投与酸素濃度)などが間質性肺炎の急性増悪をもたらす危険因子として報告されてきたが、結果はcontroversialであり、一定の結論が得られてはいない[6-9]。また間質性肺炎の術後急性増悪の予防目的として投与される薬剤についても効果につき十分に検討されていないのが現状である。これらの検討ではいずれも間質性肺炎合併肺癌症例数(解析対象集団)が100例程度、急性増悪の発生数が10例前後であり、統計学的に十分な検出力を有していたとは言いがたい。今回、日本呼吸器外科学会主導のもと、

多施設共同での後向きコホート研究により、より多数の症例の集積をおこない、因子の解析を行うことを計画している。本報告では2011年1月時点での本研究の現状について報告する。

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則に則り、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究基幹施設である京都大学医の倫理委員会にて平成22年度9月30日E982号として承認されており、各参加施設は施設ごとの倫理委員会の承認を得ている。

## 研究方法

### 参加施設について

目安として年間80例以上の肺癌肺切除術を施行しており、当研究計画を各施設の倫理審査委員会が承認した施設を参加施設とする。2011年1月14日現在、別表1の32施設よりデータ登録がある。

### Inclusion criteria

2000年1月から2009年12月までに、各参加施設で全身麻酔下に肺部分切除以上の肺切除術を施行された間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者を対象とする。再発・多発肺癌などのため、複数回手術を施行したものについては最も新しい(直近の)手術のみを調査の対象とする。間質性肺炎合併とは、「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」診断基準に基づき、胸部CTにおいてさまざまな間質性陰影を示す症例を対象とする[10]。これらのうち大きさ2～10 mm程度の比較的大きさがそろった、壁の厚い嚢胞状病変が集簇した領域(蜂巢肺)が、両側肺底部胸膜直下に有意に存在する場合をUIPパターンとし、それ以外をnon-UIPパターンとする。画像診断のみではIPF/UIPと判定できないが、手術検体で十分な間質性肺炎(IIPs)の組織学的確認が可能であった症例も対象に含めることとする。

放射線学的・病理学的に間質性肺炎との診断がないが、術後急性期に間質性肺炎急性増悪の発症をみた症例も調査の対象とする。

これら対象症例のうち、術後1ヶ月以上の経過観察が可能であり、患者背景・周術期因子・予後・急性増悪の有無がカルテにて確認可能であった症例を調査の対象とする。

<sup>1</sup> 京都大学医学部附属病院呼吸器外科

<sup>2</sup> 京都大学医学部探索医療実証部

<sup>3</sup> 虎の門病院 呼吸器センター

<sup>4</sup> 東北大学医学部呼吸病態学

<sup>5</sup> 日本呼吸器外科学会

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

## 調査方法

当研究参加施設における間質性肺炎合併肺癌患者コホートについて、電子カルテおよび診療用データベースに蓄積されたデータを利用して後向き調査を行う。各参加施設において、研究対象患者一覧を作成の上、専用ソフトを用いて以下の(1)-(5)の項目について、患者の診療記録(電子カルテ、診療用データベース)からデータを収集する。各施設倫理委員会の承認を得てからデータセンターに送付する。データセンターにおいて、全参加施設のデータを統合して統計解析を行う。

### (1) 肺切除術施行前の情報

1. 患者背景情報:施設ID, 患者イニシャル, 年齢, 生年月日, 性別, 喫煙歴, 術前化学療法治療歴の有無, 術前放射線療法治療歴の有無, 併存疾患の有無
2. 身体所見:身長, 体重
3. 血液検査:白血球数
4. 血液生化学検査:LDH, CRP, KL6, SPD, CEA
5. 血液ガス:PaO<sub>2</sub> (Torr), PaCO<sub>2</sub> (Torr)
6. 呼吸機能検査:VC (L), %VC, FEV<sub>1</sub> (L), FEV<sub>1</sub>%, %FEV<sub>1</sub>, DLCO (ml/min/Torr), %DLCO
7. 肺癌に関するデータ:TNM病理病期(肺癌取り扱い規約第6版に基づく), 組織型, 病理最大腫瘍径
8. 間質性肺炎に関するデータ:IP種類(画像上, 病理上), 術前IP急性増悪の有無, 術前の治療

### (2) 肺切除術中の情報

1. 手術因子:手術時間, 術中出血量, 輸血の有無, 術式, VATS, ND
2. 周術期予防投与薬

### (3) 術後1ヶ月以内の情報

1. 術後合併症:Grade (CTCAE ver. 4.0 に準拠)
2. 急性増悪:有無, 急性増悪日, 転帰, 急性増悪時の治療内容, 急性増悪発症部位

急性増悪の定義として、日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会、特発性間質性肺炎診断と治療の手引き、2004年、に準じ以下の基準を満たすものとした。

- a. 治療後に1ヶ月以内の経過で以下の①~③を満

たすもの

- ①呼吸困難の増強
  - ②CT所見で繊維化所見+新たに生じたスリガラス陰影+浸潤影
  - ③同一条件下でのPaO<sub>2</sub> 10 Torr以上の低下
- b. あきらかな肺感染症・気胸, 悪性腫瘍, 肺塞栓や心不全を除外する。
- CRP, LDHの上昇, KL-6, SP-A, SP-Dなどの上昇を参考所見とする。

### (4) 最終転帰

1. 生存・および慢性期予後:再発の有無, 再発診断日, 再発部位, 生死, 最終生存確認日, 死亡日, 死因, IP増悪の有無, IP増悪日
2. 術後がん治療の有無

(5) 主要エンドポイントとして術後1ヶ月以内における間質性肺炎の急性増悪発症の有無とし、さらに遠隔期間質性肺炎の増悪の有無、全生存期間、肺癌無再発生存期間、術後合併症の有無およびCTCAE ver. 3.0によるGradeを調査項目とする。

### 目標症例数

ロジスティック回帰分析やCox回帰分析を用いて予後予測などを行う統計モデルを構築する際、モデルに含む因子数は観察されるイベント数の1/10~1/20程度に制限すべきという経験則がある [11]。この経験則に従うと、5~10程度の因子をモデルに含んで予測を行うためには、100程度のイベント数が必要となる。間質性肺炎合併肺癌切除症例のうち、本研究の主要エンドポイントである急性増悪を発症する症例は約10%と推定される。従って、100例の急性増悪例のデータを収集するためには、約1000例の間質性肺炎合併肺癌切除症例を調査する必要がある、目標調査症例数を1000人と設定した。

### 研究の現況および考察

2011年2月まで症例集積を行う予定であるが、2011年1月14日現在、別表1に示す33施設より間質性肺炎合併症例1041症例、うち急性増悪112例の集積を得ている。間質性肺炎合併症例のうちおおむね10%の症例で急性増悪が発症していることになり、他の報告と矛盾しない。また術後急性増悪のうち52例が死亡しており、急性増悪発症の約50%が



別表1

## 研究参加施設(2011年1月14日現在)

国立病院機構北海道がんセンター	大阪市立総合医療センター
仙台医療センター	市立岸和田市民病院
太田西ノ内病院	国立病院機構滋賀病院
新潟大学大学院医歯学総合研究科	富山県立中央病院
国立病院機構西新潟中央病院	兵庫県立がんセンター
前橋赤十字病院	広島市立広島市民病院
東京医科大学附属病院	国立病院機構山口宇部医療センター
東京女子医科大学附属病院	鳥取大学医学部附属病院
虎の門病院呼吸器センター	岡山大学医学部附属病院
都立駒込病院がん・感染症センター	倉敷中央病院
東邦大学大森病院	香川県立中央病院
君津中央病院	高知医療センター
神奈川県立がんセンター	四国がんセンター
名古屋大学附属病院	長崎原爆病院
静岡県立静岡がんセンター	佐世保市立総合病院
刈谷豊田総合病院	京都大学医学部附属病院
大阪市立大学医学部附属病院	

### 計 33施設

死亡していることが分かっている。今後症例の集積終了後データクリーニングを行う予定である。さらに集積データから、以下の統計学的解析を進める予定である。

#### (1) 背景情報の集計

患者背景、肺癌・間質性肺炎に関する情報、術前検査情報、手術因子情報などについて適切な要約統計量を算出する。

#### (2) 背景情報と急性増悪発症との関連

背景情報に関する各因子別に急性増悪発症割合を推定し、各因子と急性増悪発症の有無との関連について、ロジスティック回帰分析(単変量, 多変量)を用いて評価する。

#### (3) 背景情報と遠隔期間質性肺炎増悪との関連

急性増悪を発症しなかった患者について、背景情報に関する各因子別に遠隔期間質性肺炎増悪割合を推定し、各因子と遠隔期間質性肺炎増悪の有無との関連について、ロジスティック回帰分析(単変量, 多変量)を用いて評価する。

#### (4) 背景情報と全生存期間・無再発生存期間との関連

背景情報に関する各因子別に全生存曲線および無再発生存曲線をKaplan-Meier法により推定し、各因子と全生存期間および無再発生存期間との関連について、Cox回帰分析(単変量, 多変量)を用いて評価する。また、死因、再発部位、術後がん治療の有無

について集計を行う。

#### (5) 術後合併症の集計

術後合併症の種類、Grade別に集計を行う。

#### (6) 急性増悪発症例に関する治療情報等の集計

急性増悪を発症した患者について、急性増悪発症部位、急性増悪時の治療、転帰について集計を行う。

### Reference:

- 1) Bjoraker, J.A., et al., *Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 199-203.
- 2) Schwartz, D.A., et al., *Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(2 Pt 1): p. 450-4.
- 3) Hubbard, R., et al., *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 5-8.
- 4) Kawasaki, H., et al., *Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis*. J Surg Oncol, 2002. **81**(1): p. 33-7.
- 5) Sakata, R., Y. Fujii, and H. Kuwano, *Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **58**(7): p. 356-83.
- 6) びまん性肺疾患に関する調査研究班(杉山班), *平成20年度研究報告書*. 2008年.
- 7) Nakajima, J., et al., *Is interstitial pneumonia in patients with collagen diseases a contraindication to lung cancer surgery?* Surg Today, 2007. **37**(1): p. 14-8.
- 8) Watanabe, A., et al., *Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **136**(5): p. 1357-63, 1363 e1-2.
- 9) Shintani, Y., et al., *Predictive factors for postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with lung cancer*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **58**(4): p. 182-5.
- 10) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガ

イドライン作成委員会, 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 2004年.

11) Harrell Jr, FE, et al. *Multivariable prognostic*

*models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors.* Stat Med 1996. 15:p. 361-387.

# 早期特発性肺線維症における長期NAC単独吸入療法の効果とレドックス制御の関連性

村松 陽子<sup>1</sup> 杉野 圭史<sup>1</sup> 佐藤 敬太<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> 本間 栄<sup>1\*</sup>

【目的】早期特発性肺線維症(IPF)における長期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制御との関連性を検討する。

【対象および方法】2006年4月から2009年10月までに当院に入院し、12ヶ月間NAC単独吸入療法(352.4mgx2/日)を施行した重症度I度あるいはII度のIPF患者12例(70.5±5.92歳、男性/女性:9/3例、cIPF/pIPF:11/1例、重症度I/II度:11/1例)を対象に、NAC吸入6ヶ月後のFVC変化率で臨床効果判定を行い、安定群(5%以上の増加あるいは5%未満の変化)、悪化群(5%以上の低下)に分けFVCとレドックスマーカーの経時的変化について比較検討した。レドックスマーカーとして、血中総グルタチオン(tGSH)、酸化型グルタチオン(GSSG)、還元型/酸化型グルタチオン比(GSH/GSSG)、血中ヒドロペルオキシド(ROOH)、尿中8OHd-Gを経時的に測定した。

【結果】6ヶ月後の効果判定は、12例中安定群9例、悪化群3例で、FVC変化量(m±SD)は安定群96.7±152ml/6M、-94.4±225ml/12M、悪化群-223±87.4ml/6M、-296±499ml/12Mと安定群で有意な減少の抑制を認めた(P=0.01, 6M)。FVC変化率の経過は、安定群で4.0±6.8%/6M、-4.6±11.7%/12M、悪化群では-8.3±3.1%/6M、-10.9±18.3%/12Mと安定群では早期にFVCの上昇を認め、悪化群に比し長期間FVC低下率の減少を認めた。レドックスマーカーは、全体ではtGSHの増加、GSSGの減少、GSH/GSSGの改善を認めたが、安定群では、吸入6ヶ月後よりレドックスマーカーの改善を認め、悪化群では吸入6ヶ月で悪化したレドックスマーカーが吸入12ヶ月で改善される傾向にあった。(GSH/GSSG:安定群/悪化群:105±223/-243±195/6M, P=NS, 232±356/-189±76.5/12M, P=0.016)

【結語】早期IPFにおいてNAC吸入療法の継続によりFVCの減少を抑制すると考えられ、レドックスバランスの改善との関連性も示唆された。

<sup>1</sup> 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

<sup>2</sup> 同 臨床検査科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

# **An assessment of the long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine on lung function and redox balance in early stage of idiopathic pulmonary fibrosis**

Yoko Muramatsu<sup>1</sup>, Keishi Sugino<sup>1</sup>, Keita Sato<sup>1</sup>, Susumu Sakamoto<sup>1</sup>,  
Yujiro Takai<sup>1</sup>, Junko Tatebe<sup>2</sup>, Shunsuke Morita<sup>2</sup>, and Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Respiratory Medicine,*

<sup>2</sup>*Department of Clinical Laboratory, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan*

**Objective:** To assess the long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine (NAC) mono-therapy on lung function and redox balance in early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), we conducted a retrospective study of 12 patients (9 males, 3 females; mean age  $70.5 \pm 5.9$  y, 11 clinical IPF, 1 pathological IPF) with progressive IPF between April 2006 and October 2009.

**Methods:** Disease severity of IPF according to the Japanese Respiratory Society criteria were stage I in 11 and stage II in 1. All patients were treated with 352.4 mg of inhaled NAC via a nebulizer twice daily for 12 months. Before, 6 months and 12 months after the therapy, the levels of total GSH (tGSH), oxidized GSH (GSSG), and hydroxyperoxide ( $H_2O_2$ ) in peripheral blood, and 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHd-G) in urine were evaluated. Deteriorated response to therapy was defined as decreases in forced vital capacity (FVC) of 5% or more, and improved or stable response was defined as decrease in FVC less than 5% from baseline over a period of 6 months.

**Results:** At 6 and 12 months after the NAC therapy, FVC in stable group (n=9) revealed significantly higher than that in deteriorated group (n=3) ( $96.7 \pm 152$  mL/6M,  $-94.4 \pm 225$  ml/12M vs.  $-223 \pm 87.4$  mL/6M,  $-296 \pm 499$  mL/12M,  $P=0.01/6M$ ,  $P=NS/12M$ ). At 12 months, all redox markers were improved in stable group. The change of GSH/GSSG ratio in improved or stable group revealed significantly increased more than that in deteriorated group ( $232 \pm 356/12M$  vs  $-189 \pm 76.5/12M$ ,  $P=0.016$ ). On the other hand, in deteriorated group, all redox markers were deteriorated at 6 months, but thereafter improved at 12 months.

**Conclusions:** The present study suggest that the clinical efficacy of inhaled NAC monotherapy in IPF can be accompanied by an improvement of redox imbalance.

緒 言

特発性肺線維症は、I型肺胞上皮細胞を中心とした肺胞を構成する細胞群の障害を契機とし、肺胞上皮のアポトーシスと末梢肺組織のリモデリングを繰り返す結果、線維化が形成されていく病態と考えられている<sup>1)</sup>。この過程で、大気汚染や粉塵といった外因性のオキシダントの他、様々な細胞から産生される内因性のオキシダントである活性酸素種(reactive oxygen species ; ROS)の存在が重要と考えられている。ROSは肺線維症の炎症の惹起、引き続いて生じる上皮細胞や線維芽細胞の活性化にも関与している<sup>2)~4)</sup>。一方で、肺の主たる抗酸化物質GSHが、IPFの末梢気腔で減少しており特に進行例では顕著である<sup>5)~7)</sup>。このようなレドックスバランスの不均衡がIPFの病因のひとつとして注目されている。

NACは、このGSHの前駆物質として抗酸化作用を有するとともに、直接活性酸素のスカベンジャーとして作用し、更には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おり<sup>8)~10)</sup>、内服および吸入における有用性が期待されている薬剤である。

今回、早期IPF患者における長期NAC吸入療法の臨床効果とレドックス制御との関連性を比較検討した。

対象および方法

2006年4月から2009年10月までに当院に入院した未治療の重症度I度あるいはII度のIPF患者で12ヶ月間NAC吸入療法を継続した12例(70.5±5.9歳、男性/女性:9/3例、cIPF/pIPF:11/1例、重症度I/II度:11/1例)を対象とした。患者背景を表1に示す。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次診断基準に準じた。

方法は、NAC(352.4mgx2/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6ヶ月後のFVC変化率を用いて臨床効果判定を行い、その後12ヶ月までのFVCの変化を観察した。また吸入前、吸入6ヶ月後、吸入12ヶ月後でレドックスマーカーを測定した。レドックスマーカーとして1)血中総グルタチオン(tGSH)、2)血中酸化型グルタチオン(GSSG)、3)還元型/酸化型グルタチオン(GSH/GSSG)比、4)血中ヒドロペルオキシド(R-OOH)、5)尿中8OHd-Gの5項目を測定し、臨床効果との関連性を比較検討した。臨床効果判定は、FVC5%以上の増加を改善、FVC±5%未満の変化を不変、FVC5%以上の減少を悪化とし、改善と不変を合わせて安定群、悪化を悪化群とし2群に分け比較検討を行った。なお血中GSH、GSSGは、Oxis Research社のGSH/GSSG-412 assay kit、血中ROOHはWismerll社のF.R.E.E、尿中8OHd-G量はELISA kitを用いて測定

表1 患者背景

症例数	12例
年齢(歳, 平均±SD)	70.5±5.9歳
性別(男/女)	9/3例
喫煙(Current/Former/Never)	1/10/1
Smoking Index	672.9±548.9
診断(Clinical/Pathological)	11/1
重症度(I/II)	11/1
PaO <sub>2</sub>	86.8±8.2Torr
PaCO <sub>2</sub>	40.0±2.5Torr
VC(% predicted)	2.69±0.69 L (88.3±13.9%)
FVC(% predicted)	2.65±0.70 L (87.1±15.0%)
TLC(% predicted)	3.98±0.89 L (84.5±11.6%)
DLco(% predicted)	10.35±3.20 ml/min/mmHg (60.5±15.7%)
KL-6	1033±480 U/mL
SP-D	265±172 ng/mL
Lowest SpO <sub>2</sub> (6MWT) (90% ≤/90% >)	9/3例

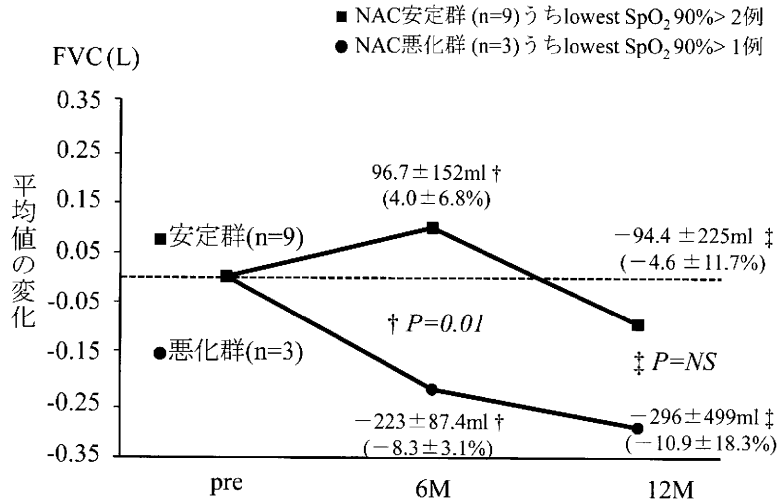


図1 FVC 平均値の変化 (n=12) (desaturation (lowest SpO2 90% >) 例を含む)

表2 2群における患者背景

効果判定 (症例数)	安定群 (9例)	悪化群 (3例)	P 値
年齢 (歳, 平均 ± SD)	70 ± 6.1	72 ± 6.2	NS
性別 (男 / 女)	6 / 3	3 / 0	NS
喫煙 (Current / Former / Never)	0 / 8 / 1	1 / 2 / 0	NS
Smoking Index	542 ± 348	1067 ± 929	NS
診断 (Clinical / Pathological)	8 / 1	3 / 0	NS
重症度 (I / II)	8 / 1	3 / 0	NS
PaO <sub>2</sub>	88.0 ± 9.0	83.2 ± 4.1	NS
PaCO <sub>2</sub>	40.3 ± 2.55	38.8 ± 2.1	NS
VC (% predicted)	2.64 ± 0.81 (89.3 ± 16.0)	2.80 ± 0.11 (85.5 ± 5.4)	NS
FVC (% predicted)	2.63 ± 0.82 (88.8 ± 17.1)	2.70 ± 0.04 (82.2 ± 3.24)	NS
TLC (% predicted)	4.08 ± 0.95 (85.6 ± 11.7)	3.65 ± 0.71 (81.7 ± 13.0)	NS
DLco (% predicted)	10.6 ± 3.60 (62.1 ± 18.0)	9.54 ± 1.84 (55.8 ± 3.25)	NS
KL-6	1118 ± 497	778 ± 390	NS
SP-D	271 ± 172	250 ± 209	NS
Lowest SpO <sub>2</sub> (6MWT) 90% ≤ / 90% >	7 / 2	2 / 1	NS

した。

## 結 果

IPF12例の6ヶ月後の臨床効果判定は、安定群が9例(I度8例, II度1例), 悪化群(全例I度)が3例であった。そのうちdesaturation(lowest SpO<sub>2</sub> 90% >)を認めた3例は、安定群が2例, 悪化群が1例であり、いずれも重症度はI度であった。FVC変化量(m ± SD)は、安定群で96.7 ± 152 ml / 6M, -94.4 ± 225ml / 12M, 悪化群で-223 ± 87.4ml / 6M,

-296 ± 499ml / 12Mと安定群で有意なFVCの減少の抑制を認めた(P=0.01 / 6M, P=NS / 12M), FVC変化率の経過は、安定群で4.0 ± 6.8% / 6M, -4.6 ± 11.7% / 12M, 悪化群では-8.3 ± 3.1% / 6M, -10.9 ± 18.3% / 12Mと安定群では早期にFVCの増加を認め、悪化群に比し長期間FVC低下の抑制を認めた。また悪化群においても6Mから12Mにかけ、FVC減少率がやや緩やかになる傾向を認めた(図1)。2群における治療導入時の患者背景では、いずれの項目も明らかな有意差は認めなかった(表2)。次に、desaturationのない(lowest SpO<sub>2</sub>

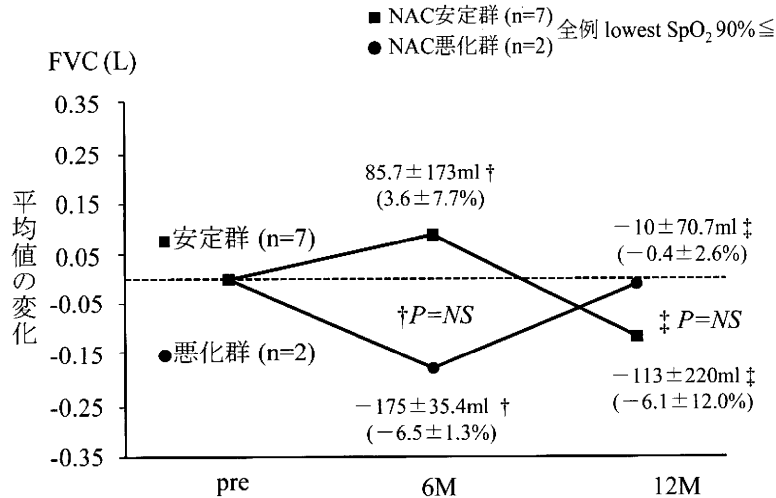


図2 FVC 平均値の変化(n=9)(lowest SpO<sub>2</sub> 90% ≤)

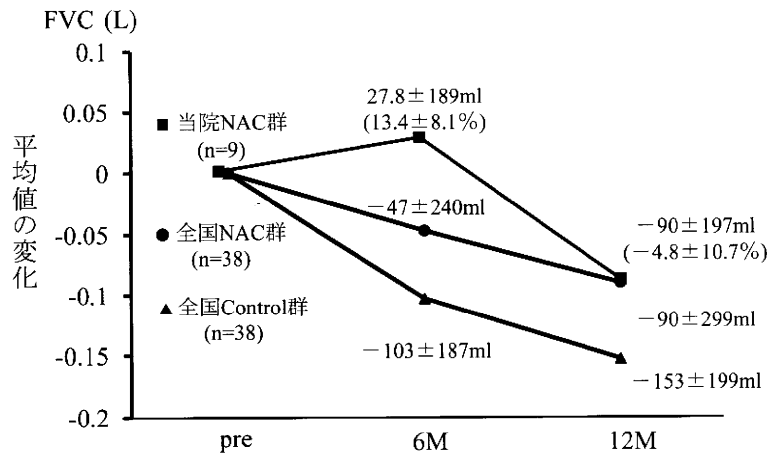


図3 FVC 平均値の変化(全国多施設共同臨床試験結果との比較)

90% ≤)9例でのFVC変化量を検討した。安定群7例では85.7 ± 173ml / 6M, -113 ± 220ml / 12M, 悪化群2例では-175 ± 35.4ml / 6M, -10 ± 70.7ml / 12Mであり, 安定群に関しては desaturationの有無によるFVC変化量に差を認めなかったが, 悪化群においては, desaturationのない例では6M以降FVCが改善し, desaturationのある例では6M以降も低下していた(図2)。また, desaturationのない9例全体のFVC変化量と全国多施設共同臨床試験(重症度 I or II度かつ lowest SpO<sub>2</sub> 90% ≤)の結果<sup>11)</sup>と比較すると, 12Mの時点でのFVC変化量は平均-90mlでほぼ同程度であった(図3)。

次に12例のレドックスマーカ-の経時的変化量を検討した。tGSHの変化量は12例全体で増加傾向を示した(0.5 ± 159.2μM / 6M, 33.3 ± 140.3μM /

12M, P=NS)。群別にみると, 安定群は増加し, 悪化群は減少した(安定群/悪化群: 22.1 ± 176.3μM / -64.2 ± 82.3μM / 6M, P=NS, 60.2 ± 144.8μM / -47.3 ± 107.0μM / 12M, P=NS)(図4)。一方, GSSGの変化量は全体では6Mで増加し12Mで減少傾向を示した(0.02 ± 0.75μM / 6M, -0.167 ± 0.66μM / 12M, P=NS)。安定群は減少, 悪化群は増加傾向を認めた(安定群/悪化群: -0.3 ± 0.4μM / 0.9 ± 0.82μM / 6, P=0.041, -0.4 ± 0.6μM / 0.4 ± 0.40μM / 12M, P=NS)(図5)。次にGSH / GSSG比は全体で有意な増加傾向を認めた(18.3 ± 260.7 / 6M, 126.3 ± 359.6 / 12M, P=0.04)。安定群では有意な増加を認め, 悪化群でも6Mで減少していた比が12Mで増加傾向を認めた(安定群/悪化群: 105 ± 223 / -243 ± 195 / 6M, P=NS, 232 ± 356 /

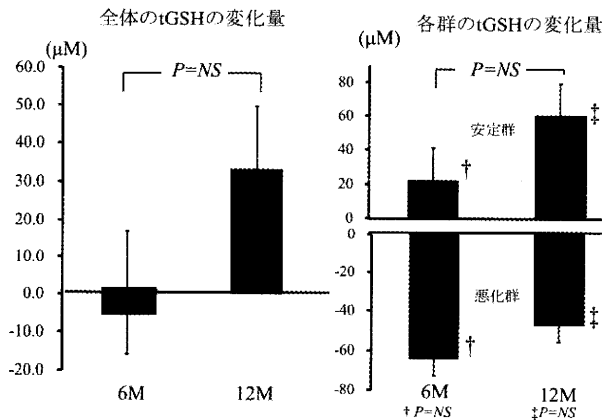


図4 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の血中総グルタチオン(tGSH)の変化量

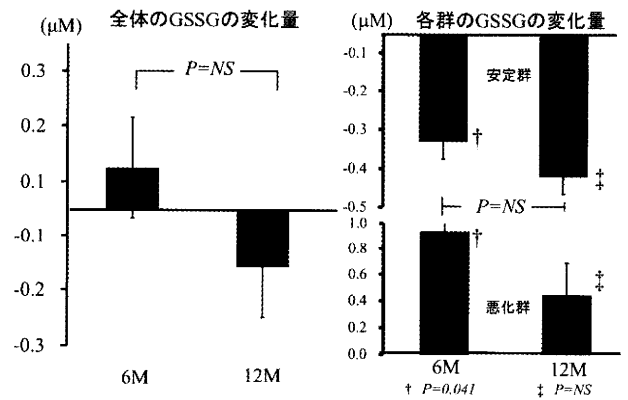


図5 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の血中酸化型グルタチオン(GSSG)の変化量

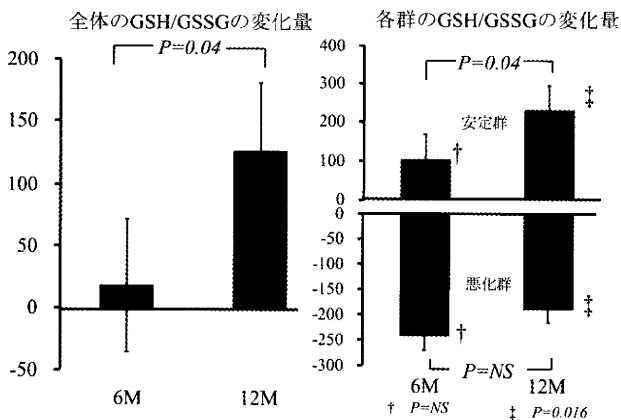


図6 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後のGSH/GSSG比の変化量

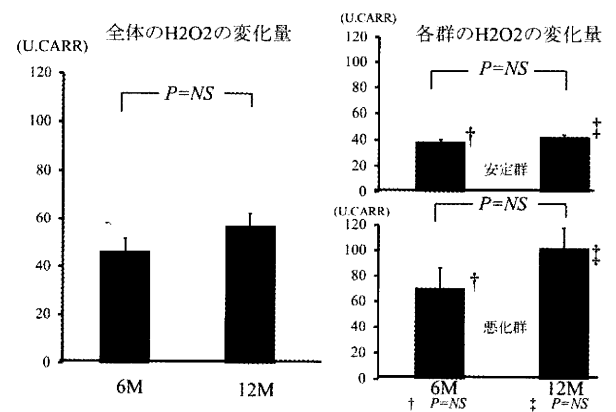


図7 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の血中ROOHの変化量

—  $189 \pm 76.5 / 12M, P=0.016$ (図6). 血中のROOHは、全体および各群でも治療前後で大きな変化は認めなかった(図7). 尿中8OHdGは、全体では6Mから12Mでやや増加傾向を示した. 各群では、安定群では経時的に減少傾向を認め、悪化群では増加傾向を認めた(図8).

次にレドックスバランスとFVC変化量の相関を検討した. 統計学的には有意でなかったが、GSH/GSSG変化量は正の、GSSG変化量は負の相関を認め、いずれも相関係数は良好であった( $r=0.429, r^2=0.18, P=NS, r=-0.51, r^2=0.25, P=NS$ )(図9).

## 考 察

NAC吸入療法は、肺局所のROSの減少と肺の主要な抗酸化物質であるGSHを補充することを目的

とした治療法である. 今回、長期NAC単独吸入療法を行った早期IPF12例を対象にレドックスマーカーと治療効果との関連性を検討した. NAC吸入療法を継続することで、いずれのレドックスマーカーも経時的に改善が認められた. 安定群においてはNAC吸入6ヶ月後で、各々変化量でtGSH、GSH/GSSGの増加およびGSSGの減少が認められ、12ヶ月後にも改善の維持が認められた. 悪化群においては吸入6ヶ月後で、tGSHおよびGSH/GSSG比が減少しGSSGの増加が認められたが、吸入12ヶ月では吸入6ヶ月と比較し、いずれのマーカーも改善傾向を認めた. 一方、FVC変化量は、安定群では吸入6ヶ月でFVC変化量が一時増加し、吸入12ヶ月ではFVC平均変化量 $-95ml$ と良好な傾向を認めた. また悪化群では吸入6ヶ月で減少していたFVCが吸入6ヶ月から12ヶ月でFVC減少率が



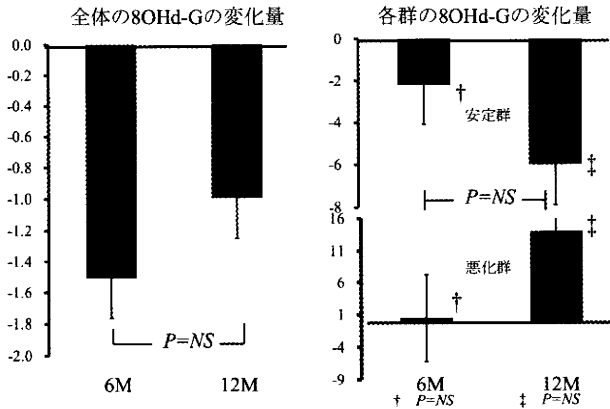


図8 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の尿中8OHd-Gの変化量

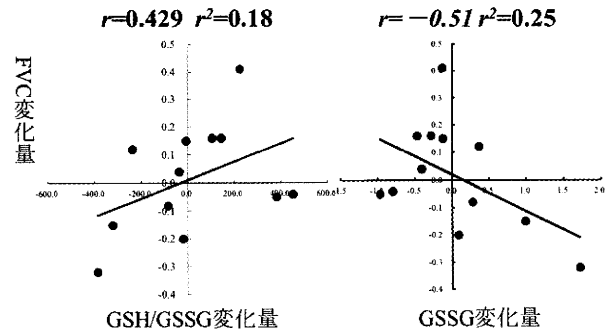


図9 レドックスマーカー変化量(GSH/GSSG, GSSG)とFVC変化量の相関

緩やかになる傾向を認め、desaturationを認める例を除くと、吸入6ヶ月で低下したFVCがその後改善傾向を示した。

今回の検討ではGSH / GSSG比はFVCと正の相関、GSSGはFVCと負の相関を示す傾向があること、また当科における過去の検討結果においても上記レドックスマーカーの相関性を認めたこと<sup>12)</sup>より、NAC吸入によりレドックスバランスが改善し、FVCの低下の抑制もしくは改善をもたらすことが示唆された。

NAC吸入療法は副作用が少なく比較的導入しやすい治療法である。有用性が期待される現在、早期より積極的に導入し、進行例には他剤との併用療法を含む治療法の策定が期待される。

文 献

- 1) Gross TJ, Hunninghake GW : Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 345 : 517-525, 2001
- 2) Kuwano K, Nakashima N, Inoshima I, et al : Oxidative stress in lung epithelial cells from patients with idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J. 21 : 232-240, 2003
- 3) LAKARI E, PÄÄKKÖ P, PIETARINEN-RUNTTI P, et al : Manganese superoxide dismutase and catalase are coordinately expressed in the alveolar region in chronic interstitial pneumonias and granulomatous diseases of the lung. Am J Respir Crit Care Med. 161 : 615-621, 2000

- 4) Waghray M, Cui Z, Horowitz JC, et al : Hydrogen peroxide is a diffusible paracrine signal for the induction of epithelial cell death by activated myofibroblasts. FASEB J. 19 : 854-856, 2005
- 5) Hunninghake GW : Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 353 : 2285-2287, 2005
- 6) Beeh KM, Beier J, Haas C, Kornmann O, Micke P, Buhl R : Glutathione deficiency of lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 19 : 1119-1123, 2002
- 7) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal R : Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis. 139 : 370-372, 1989
- 8) Meyer A, Buhl R, Magnussen H : The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 7 : 431-436, 1994
- 9) Gillissen A, Nowak D : Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. Respir Med. 92 : 609-623, 1998
- 10) 吾妻安良太 : 細胞分子病態を基礎とした特発性肺線維症の治療と開発動向. 最新医学. 56 : 2542-2551, 2001
- 11) 本間栄, 吾妻安良田, 谷口博之, 他 : 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. 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」班平成21年度研究報告書.

93-97, 2010

12) 杉野圭史, 石田文昭, 村松陽子, 他: 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. 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20年度研究報告書. 13-18, 2009

# 放射線肺臓炎におけるN-アセチルシステイン吸入療法の有用性の検討

磯部 和順<sup>1</sup> 村松 陽子<sup>1</sup> 杉野 圭史<sup>1</sup> 壽満ありさ<sup>1</sup> 鈴木亜衣香<sup>1</sup>  
卜部 尚久<sup>1</sup> 市川 敦夫<sup>1</sup> 和田 知博<sup>1</sup> 太田 宏樹<sup>1</sup> 後町 杏子<sup>1</sup>  
岩田 基秀<sup>1</sup> 石田 文昭<sup>1</sup> 菊池 直<sup>1</sup> 阪口 真之<sup>1</sup> 佐野 剛<sup>1</sup>  
佐藤 敬太<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>  
寺原 敦朗<sup>3</sup> 本間 栄<sup>1\*</sup>

放射線肺臓炎(RP)におけるN-アセチルシステイン(NAC)吸入の予防効果とレドックスバランスの関連性を明らかにすることを目的とした。2007年4月～2010年4月まで当センターで胸部放射線治療(60Gy)を施行したIII期非小細胞肺癌3例を対象とした。放射線治療開始時より、症例別に1, 4, 6ヶ月間NAC(352.4 g)を2回/日ネブライザーで吸入を行い、血液中の総グルタチオン(tGSH), 酸化型グルタチオン(GSSG), 還元型グルタチオン(GSH), 尿中過酸化代謝物質(8-OHDG)を放射線治療前および放射線治療1, 3, 6ヶ月後に測定した。全例NAC吸入中にはRPの発症はなく, 吸入中止後3, 2, 4ヶ月後に発症した。4ヶ月間NAC吸入した症例では, 3ヶ月後にGSSGの低下, GSH/GSSG比の上昇が認められ, NAC吸入は放射線治療後のレドックスインバランスを改善させる可能性が示唆された。重篤なRPの発症を予防できるかどうかは, 更なる症例の集積が必要である。

## Efficacy of Inhaled N-acetylcysteine on Radiation Pneumonitis in Primary Lung Cancer

Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>, Yoko Muramatsu<sup>1</sup>, Keishi Sugino<sup>1</sup>, Arisa Suma<sup>1</sup>, Aika Suzuki<sup>1</sup>,  
Naohisa Urabe<sup>1</sup>, Atsuo Ichikawa<sup>1</sup>, Tomohiro Wada<sup>1</sup>, Hiroki Ota<sup>1</sup>, Kyoko Gocho<sup>1</sup>,  
Motohide Iwata<sup>1</sup>, Fumiaki Ishida<sup>1</sup>, Naoshi Kikuchi<sup>1</sup>, Shinji Sakaguchi<sup>1</sup>, Go Sano<sup>1</sup>,  
Keita Sato<sup>1</sup>, Susumu Sakamoto<sup>1</sup>, Yujiro Takai<sup>1</sup>, Junko Tatebe<sup>2</sup>, Toshisuke Morita<sup>2</sup>,  
Atsuro Terahara<sup>3</sup>, and Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Clinical Laboratory, <sup>3</sup>Radiology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

The purpose of this study was to assess the efficacy of inhaled N-acetylcysteine (NAC) and redox balance in radiation pneumonitis. Three patients with primary lung with stage III underwent thoracic radiotherapy (60 Gy) between April 2007 and April 2010 were treated with 352.4 mg of inhaled NAC via a nebulizer twice daily for 1, 4, and 6 months. Before and after the inhaled NAC therapy on 1, 3, and 6 months, the levels of total GSH (tGSH), oxidized GSH (GSSG), deoxidized GSH (GSH) in peripheral blood, and 8-hydroxyguanosine (8-OHDG) in urine were evaluated. Radiation pneumonitis did not appear during the NAC therapy, but it appeared 3, 2, and 4 months after the NAC therapy. Patients who were treated inhaled NAC for 4 months showed a decrease in GSSG and a increase in GSH/GSSG after 3 months. The present study suggests that inhaled NAC in lung cancer can be accompanied by improvement of redox imbalance after the radiation therapy. It needs more cases to prove whether NAC is able to prevent serious radiation pneumonitis.

## 緒 言

肺癌における放射線治療の高頻度の合併症に放射線肺臓炎(RP)がある。これは放射線治療後2-6ヶ月後に10-20%の頻度で発症し、重症例では致死率が50%に達する<sup>1)-5)</sup>。しかし、このRP発症は予測困難で、予防手段も確立されていない。今回、RPの発症予防におけるN-アセチルシステイン(NAC)吸入の臨床効果とレドックスバランスの関連性を明らかにすることを目的とし、pilot studyを行った。

## 研究対象および方法

2007年4月～2010年4月まで当センターで胸部放射線治療(60Gy)を施行した原発性肺癌3例を対象とした。NAC吸入はそれぞれ症例別に1ヶ月間(症例1)、4ヶ月間(症例2)、6ヶ月間(症例3)行った。3例の患者背景をTable 1に示す。平均年齢は72.3歳(61-80歳)、全例男性、組織型は腺癌が2例、分類不能の非小細胞癌が1例、PSは0が2例、1が1例、臨床病期はIIIAが2例、IIIBが1例であった。3例共に喫煙者で喫煙指数は800-1600であった。放射線治療前の呼吸機能検査では、症例1、2で軽度の%DLcoの低下が認められたが、3例共に既存肺に間質性肺炎は認められなかった。

放射線治療開始時よりNAC(ムコフィリン<sup>®</sup>) 1A(352.4mg)+生食2mlを1日2回(朝・夕)超音波ネブライザー(オムロン社製 NE-U07)で吸入した。血液中の総グルタチオン(tGSH)、酸化型グルタチオン(GSSG)、還元型グルタチオン(GSH)、尿中過酸化代謝物質(8-OHDG)を放射線治療前および放射線治療1、3、6ヶ月後に測定した。RPのGrade分類はNCI-CTC ver.3.0を用いた。尚、本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会で承認されている(審査番号19-53)。

Table 1. Patient Characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3
Age (years)	80	61	76
Gender	M	M	M
Pathology	NSCLC	Ad	Ad
Clinical stage	IIIB	IIIA	IIIA
	T4N2M0	T3N2M0	T2N2M0
PS	0	0	1
PaO <sub>2</sub> (Torr)	84.0	74.2	92.2
S.I.	1000	1600	800
%VC (%)	86.2	99.1	91.8
FEV <sub>1.0%</sub> (%)	84.4	77.9	95.4
%DLco (%)	78.3	76.4	86.0
TRT (Gy)	60	60	60
NAC therapy (month)	1	4	6

NSCLC: Unclassified non-small cell lung cancer, PS: Performance status, S.I.: Smoking index, TRT: Thoracic radiation therapy, NAC: N-acetylcysteine

## 成 績

RPの発症は全例NAC吸入中には認められず、症例1では放射線治療開始4ヶ月後(NAC吸入終了3ヶ月後)にGrade 1、症例2は6ヶ月後にGrade 2(NAC吸入終了2ヶ月後)、症例3は10ヶ月後(NAC吸入終了4ヶ月後)にGrade 1であった(Figure 1)。全例、放射線治療は1ヶ月(60 Gy)で終了し、吸入期間が長い症例程、RPの発症時期が遅れた。いずれの症例もプレドニゾン10-20 mg投与後、RPの改善を認めている。

症例1ではNAC吸入中止2ヶ月後の3ヶ月の時点で放射線治療前の値と比較してtGSHは減少、GSSG、GSH/GSSG比は不変、8-OHDGは増加した。NAC吸入中止5ヶ月後およびRP発症2ヶ月後の6ヶ月の時点では3ヶ月の時点の値と比較してtGSH、GSSG、は増加、GSH/GSSG比、8-OHDGは減少した(Figure 2-5)。

症例2では放射線治療終了時およびNAC吸入中の1ヶ月の時点で放射線治療前の値と比較してtGSH、GSSGは減少、GSH/GSSG比は不変、8-OHDGは増加した。NAC吸入中の3ヶ月の時点では1ヶ月の時点と比較してtGSH、GSSG、8-OHDGは減少、GSH/GSSG比は増加した。NAC吸入終了2ヶ月後およびRP発症時の6ヶ月の時点では3ヶ月の時点の値と比較してtGSH、GSSG、GSH/GSSG比、8-OHDGは増加した(Figure 2-5)。

症例3では放射線治療終了時およびNAC吸入中の1ヶ月の時点で放射線治療前の値と比較してtGSH、GSSGは増加、GSH/GSSG比は不変、8-OHDGは減少した。NAC吸入中の3ヶ月の時点で

東邦大学医療センター大森病院

<sup>1</sup> 呼吸器内科

<sup>2</sup> 臨床検査

<sup>3</sup> 放射線科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者