

## 研究目的

ポリミキシンBカラムを用いた血液浄化療法(PMX-DHP)はグラム陰性桿菌より産生されるエンドトキシンを除去することで敗血症治療に用いられている<sup>1</sup>。近年の敗血症治療に対する大規模な多施設RCTにおいて、PMX-DHPは、既存治療よりもvital signを安定させ、呼吸状態と生命予後を改善させる効果が示された<sup>2</sup>。またPMX-DHPのALI/ARDSに対する有効性も報告されている<sup>3,4</sup>。ALI/ARDSで認められるびまん性肺胞傷害(DAD)の病理所見は、急性間質性肺炎や特発性肺線維症(IPF)の急性増悪、皮膚筋炎に伴う膠原病肺などの急速進行性びまん性肺疾患でも認められる。これら急速進行性のびまん性肺疾患は、現在の集学的治療をもっても未だ予後不良の疾患群である。ALI/ARDSに対してPMX-DHPが有効とされるならば、同様にDADパターンを来すこれら急速進行性のびまん性肺疾患にもPMX-DHPの効果が認められる可能性が考えられる。実際いくつかの報告が出ているが<sup>7-10</sup>、多数例での検討やRCTは皆無であり、びまん性肺疾患に対する有効性は明らかにされていない。そこでPMX-DHPの急速進行性びまん性肺疾患に対する効果を検討するため、当科で経験したステロイドパルスが無効であった、急速進行性びまん性肺疾患33例に関して、後ろ向きに検討した<sup>11</sup>。

## 研究方法

### <サンプリング>

2006年から2009年間に長崎大学病院第二内科及び関連施設において、急速進行性びまん性肺疾患と診断され、ステロイドパルスが無効でPMX-DHPを施行した33例を対象にした。症例は以下の診断基準を全て満たすものとした；(1)自然経過では説明できない30日以内の急速な呼吸状態の悪化 (2)HRCTにおいて両側びまん性にすりガラス影あるいは浸潤影を認める (3)安静時P/F比が300mmHg未満 (4)明らかな感染症、気胸、肺血栓、心不全、急性

肺障害を除外できる。

また特発性間質性肺炎(IIP)と、膠原病肺など原因の明らかな間質性肺炎(non-IIP)の2群に分け検討した。

### <臨床情報>

PMX施行直前をbaselineとし、72時間後、1週間後のP/F比、A-a DO<sub>2</sub>、SIRS陽性項目数、SOFA score、vital sign、血算・生化学検査を測定した。さらにPMX-DHP後30日、90日の生存率を評価した。

### <chemokine測定>

PMX-DHP施行直前、直後で血液を採取し、血清中MCP-1、IL-8、G-CSF、growth-regulated peptide  $\alpha$  (GRP $\alpha$ )、epithelial neutrophil-activating peptide 78 (ENA 78)、及び血漿中stromal cell-derived factor 1  $\alpha$  (SCF1  $\alpha$ )をELISA kitを用いて測定した。

## 結 果

表1に全症例の詳細を示す。男性18例、女性15例、69歳(中央値；IQR 63-74)に対してのべ73回のPMX-DHPを施行している。入院から5日(中央値；IQR 3-6)、ステロイドパルスから3日(中央値；IQR 2-5)での導入であった。施行回数は2回(中央値；IQR 2-2)、施行時間は4時間(中央値；IQR 4-6)であった。PMX-DHP施行後1週間以内に22例に人工呼吸器管理(17例挿管、3例NPPV)を行い、入院から2.5日(中央値；IQR 2.0-3.3)での導入、期間は14.5日(中央値；IQR 5.0-24.3)であった。

P/F比の経過を図1に示す。入院からPMX-DHP1回目までにステロイドパルス施行にも関わらず有意に呼吸状態は悪化していたが、PMX-DHP施行後72時間、1週間後と経時的に有意にP/F比の改善を認めた。その他各種パラメータの変化は表2に示す。A-a DO<sub>2</sub>、SIRS陽性項目数も1週間後に有意に改善を認めた。SOFA scoreは変化なかった。

PMX-DHP後30日の生存率は63.6%(21/33)、90日後は49.4%(16/33)であった。生存期間中央値は入院から27日(IQR 19-48)、初回PMX-DHPから22日(IQR 15-41日)であった。死亡例の70%が30日以内に死亡していた。

施行中明らかな有害事象は認めなかった。Vital signの増悪は認めなかった。軽度の白血球数と血小板数の低下は認められたが、明らかな出血傾向など

<sup>1</sup> 長崎大学 第二内科

<sup>2</sup> 産業医科大学 呼吸器内科学

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1 Clinical characteristics. Histopathological diagnosis was revealed by surgical lung biopsy before the onset of rapidly progressive IP. All patients were treated with oral or intravenous corticosteroids after high-dose corticosteroid pulse therapy. (文献11より一部改変)

No.	Sex (y)	Age (y)	Subgroup	Diagnosis	Duration of underlying disease (y)	Histopathological diagnosis	Previous therapy	Mechanical ventilation			PMX-DHP			Survival from 1st PMX-DHP (days)				
								Intubation	Commencing from admission (days)	Duration (days)	Commencing from steroid pulse therapy (days)	Number of cycles	Duration (h)		Time delay between each cycle (day)	CyA	Others	Outcome
1	F	63	IIP	IPF, AE	2	UIP	PSL+CPA	+	3	45	7	4	3	4	2,5	+	Dead	41
2	F	61	IIP	IPF, AE	8	UIP	PSL+CPA	-			5	5	2	4	1	+	Alive	
3	F	81	IIP	IPF, AE	7	UIP	-	+	1	7	2	2	2	3	1	+	Dead	13
4	M	68	IIP	IPF, AE	1	UIP	-	-			4	4	2	8.5	1	+	Alive	
5	M	69	IIP	IPF, AE	2	-	PSL+CyA	+	7	20	6	6	4	4	2,2,2	+	Dead	22
6	M	71	IIP	IPF, AE	2	-	-	-			6	0	6	4	2,4,1,8,1	+	Dead	25
7	M	49	IIP	IPF, AE	5	-	NAC	-			4	4	3	6	2	+	Dead	75
8	M	56	IIP	IPF, AE	4M	-	pirfenidone	-			6	6	2	6	2	+	Alive	
9	M	58	IIP	IPF, AE	3	-	PSL	+	9	15	9	1	2	19	2	-	Dead	15
10	M	67	IIP	NSIP, AE	3	NSIP	-	+	2	24	5	4	2	4	1	+	Alive	
11	M	67	IIP	unclassified IP, AE	1	-	-	+	2	4	3	3	1	4	-	-	Alive	
12	F	75	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	NPPV	1	11	1	1	4	4	3,3,4	+	CPA, Dead	11
13	M	79	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	2	57	2	2	4	4	2,6,6	+	Dead	57
14	M	69	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	-			3	2	2	6	1	+	Alive	
15	F	65	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	6	25	6	4	2	4	2	+	Dead	25
16	F	47	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	0	14	9	9	2	6	1	-	Dead	14
17	F	81	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	3	77	3	3	1	18	-	+	Dead	79
18	F	70	non-IIP	RA, AE	18	UIP	PSL+CyA	NPPV	2	3	2	2	2	4	2	+	Alive	
19	F	74	non-IIP	RA, DM, SJS, AE	15	UIP	PSL+mmizorbine	+	3	4	4	2	1	6	-	+	Dead	20
20	F	72	non-IIP	primary SJS, AE	3	-	-	+	3	5	3	2	2	3	1	-	Alive	
21	M	74	non-IIP	systemic vasculitis, AE	1	-	-	-			4	4	2	6	1	-	CPA	
22	F	46	non-IIP	IMAM, ARS	-	-	-	-			2	1	1	4	-	-	#	
23	M	70	non-IIP	CADM	-	-	-	+	2	8	7	5	2	3	1	+	Alive	
24	F	60	non-IIP	CADM	-	-	-	-			17	16	2	3	1	+	Alive	
25	F	69	non-IIP	CADM	-	-	-	-			18	11	3	4	5,15	+	CPA, TA	24
26	M	85	non-IIP	drug induced IP	-	-	-	+	3	82	6	3	2	4	1	+	Alive	
27	F	69	non-IIP	drug induced IP	-	-	-	NPPV	11	3	12	12	2	6	2	-	Dead	7
28	M	82	non-IIP	drug induced IP	-	-	-	+	2	21	6	5	2	4	1	+	Dead	58
29	M	53	non-IIP	drug-induced alveolar hemorrhage	-	-	-	+	0	5	2	2	1	24	-	-	Alive	
30	F	75	non-IIP	asbestosis, AE	10	-	PSL	-			2	2	2	4	2	-	Dead	21
31	M	82	non-IIP	asbestosis, AE	30	-	-	-			8	8	2	4	2	+	Alive	
32	M	69	non-IIP	asbestosis, AE	2	-	-	+	4	15	3	3	1	6	-	-	Dead	16
33	M	65	non-IIP	chronic HP, AE	2	NSIP	-	-			5	2	2	4	1	+	Alive	

# TA, CPA, LCAP, plasma apheresis

表2 Clinical course of vital signs and laboratory data. Comparisons between baseline and 72 hours of 1 week were performed with the Wilcoxon test. Values are expressed as medians and interquartile ranges (25-75%).(文献11より一部改変)

value	baseline		72 hours		1 week	
	median (25%-75%)	median (25%-75%)	median (25%-75%)	p-value	median (25%-75%)	p-value
P/F ratio (mmHg)	127.0 (91.1-150.9)	152.8 (116.5-274.4)	0.02		226.7 (138.2-307.6)	0.0004
A-a DO <sub>2</sub> (mmHg)	370.6 (173.2-430.2)	278.7 (138.5-418.7)	N.S.		177.2 (61.1-299.2)	0.0014
SIRS items	2 (1-2)	1 (1-2)	0.06		1 (0-2)	0.04
SOFA score	4 (3-8.5)	5 (3-9)	N.S.		4 (2-8)	N.S.
body temperature (°C)	36.7 (36.4-37.0)	36.6 (36.5-36.9)	N.S.		36.6 (36.4-36.8)	N.S.
mean blood pressure (mmHg)	90 (79.3-100.7)	89 (78.7-96.0)	N.S.		89 (77.3-96.7)	N.S.
heart rate (/min)	84 (71-100)	78 (60-86)	0.09		76 (60-88)	N.S.
respiratory rate (/min)	24 (20-30)	20 (20-28)	0.03		22 (20-30)	0.08
white blood cell (10 <sup>3</sup> /μL)	12300 (9900-16900)	9400 (7600-12900)	0.01		10250 (9000-15700)	N.S.
platelet count (10 <sup>4</sup> /μL)	18.7 (12.8-25.0)	14.0 (10.1-19.0)	0.05		17.3 (11.4-24.0)	N.S.

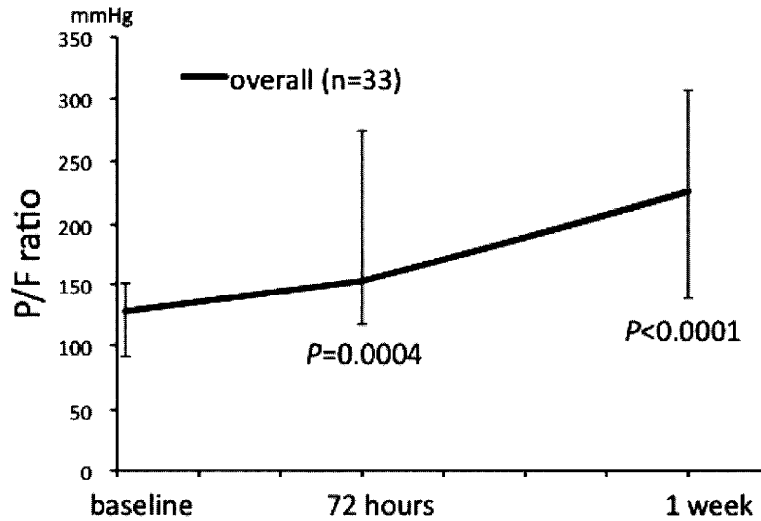


図1 Clinical course of arterial oxygen tension/inspiratory oxygen fraction (P/F) ratio. The statistical analysis was performed with the Wilcoxon test. The *P* values indicate the comparisons to baseline values. Values are expressed as medians and interquartile ranges (25%-75%).(文献11より一部改変)

は認めなかった。

< chemokine測定 >

PMX-DHP施行前後のchemokineの内、MCP-1のみ有意な低下を認めた( $P<0.001$ )。その他のchemokineは有意差を認めなかった(表3)。

< IIP vs non-IIP >

IIP群、non-IIP群ともに呼吸状態の改善、及びSIRS陽性項目数の改善を認めた。しかし改善度に2群間の有意差はなかった(図2、表4)。生存率にも有意差はなかった。(P=0.18)

考 察

本研究では、PMX-DHPはステロイドパルスの効果が乏しい急速進行性びまん性肺疾患に対し、安全に施行でき、さらに1週間後の呼吸状態を改善させる事を示した。17例の死亡例の内13例が人工呼吸器管理を行われたが、5例は一旦抜管出来ていた。SIRSは感染やあらゆる組織障害に対する全身性の宿主反応であり、体温調節能や心血管系、呼吸機能の重症度、白血球数の変化を反映する。SIRSはALI/ARDSに発展するし、逆に急速進行性びまん性

表3 Changes in chemokines. Statistical analysis was performed with the Wilcoxon's signed rank test. Values are expressed as medians and interquartile ranges (25%-75%). Abbreviations: MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; IL, interleukin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GRO $\alpha$ , growth-regulated peptide alpha; ENA-78, epithelial neutrophil activating peptide 78, SDF-1 $\alpha$ , stromal cell-derived factor 1 alpha.(文献11より一部改変)

Chemokines	Pre-PMX-DHP		Post-PMX-DHP		P value
	Median	(25%-75%)	Median	(25%-75%)	
MCP-1	637	(494-1193)	460	(375-893)	< 0.001
IL-8	38.8	(30.4-50.7)	40.5	(32.1-57.3)	N.S.
GRO $\alpha$	64.5	(52.0-90.8)	56.6	(46.9-68.9)	0.08
ENA-78	289	(233-542)	290	(158-481)	N.S.
SDF-1a	2314	(2028-2579)	2374	(2002-2575)	N.S.

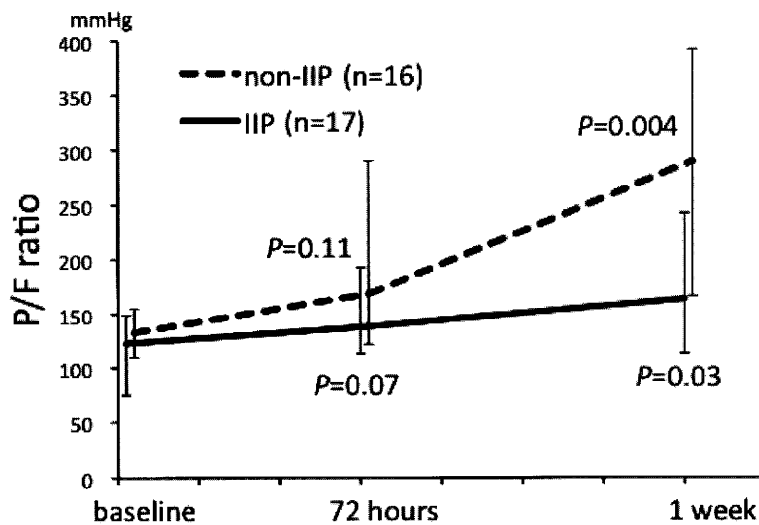


図2 Clinical course of arterial oxygen tension/inspiratory oxygen fraction (P/F) ratio compared between IIP and non-IIP.(文献11より一部改変)

表4 Subgroup comparisons (IIP vs non-IIP). The comparisons between the two subgroups were calculated by a general linear model for repeated measures in the SAS<sup>®</sup> system. (文献11より一部改変)

	P value		
	Between-subjects (subgroup)	Within-subjects (time)	Subject*time interaction
P/F ratio	0.03	< 0.0001	0.07
A-a DO <sub>2</sub>	0.09	0.0001	NS
SIRS	NS	0.002	NS
SOFA	NS	NS	NS

肺疾患はSIRSから多臓器不全に発展しうる。本研究においてPMX-DHPが1週後のSIRS陽性項目数を改善させる事は、急速進行性のびまん性肺疾患に対する効果の1つと考えられた。30日後、90日後の生存率は他の報告<sup>7,8,10</sup>と同程度であったが、コント

ロール研究ではないため、PMX-DHPが急速進行性のびまん性肺疾患の予後を改善させるかどうかは明らかにならなかった。

MCP-1はCC subfamilyに属するchemokineで活性化単球より産生される。他のCXC subfamilyに属し

主に活性化好中球から産生される chemokine は減少しなかったのに対し、MCP-1 が施行直後に有意に低下していた事は、PMX-DHP の作用機序を考える上で示唆に富む結果と思われる。

今後さらなる効果やメカニズムの検討のために、より大規模な前向き試験の早期実施が望まれる。

#### 参考文献

- 1) Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial* 2003; 7:108-114
- 2) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2445-2452
- 3) Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apher* 2002; 17:97-102
- 4) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004; 22:256-260
- 5) Tsushima K, Kubo K, Yoshikawa S, et al. Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome. *Ther Apher Dial* 2007; 11:138-145
- 6) Nakamura T, Fujiwara N, Sato E, et al. Effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on serum high mobility group box-1 protein levels and oxidative stress in patients with acute respiratory distress syndrome. *ASAIO J* 2009; 55:395-399
- 7) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45:1033-1038
- 8) Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. *Intern Med* 2007; 46:1447-1454
- 9) Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Intern Med* 2008; 47:785-790
- 10) Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008; 13:452-460
- 11) Hara S, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Direct Hemoperfusion Using Immobilized Polymyxin B in Patients with Rapidly Progressive Interstitial Pneumonias: A Retrospective Study. *Respiration* 2010; in press

iii) N-アセチルシステイン

iii) N-アセチルシステイン

## 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<sup>1\*</sup> 吾妻安良太<sup>2\*</sup> 谷口 博之<sup>3\*\*</sup> 小倉 高志<sup>4\*\*</sup>  
望月 吉郎<sup>5</sup> 杉山幸比古<sup>6\*\*\*</sup> 工藤 翔二<sup>7</sup>

特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班

本研究はH16年度厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」(班長：工藤翔二)として計画された。早期の特発性肺線維症(IPF)を対象とし、N-アセチルシステイン(NAC)単独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検討する。

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。主要評価項目:努力肺活量(FVC)の投与開始前から48週間の変化量,変化率および安定率。症例数:NAC吸入群(A群):50例,無治療群(B群):50例。選択基準(抜粋)1)年齢が50歳以上80歳未満。2)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.3)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SpO<sub>2</sub>が90%以上。

全国27施設より100例が登録され,PPS適格例A群38例,B群38例であった。FVCの経時的(0,12,24,36,48週)変化は全体では2群間に有意差はなかったが,%FVCが95%未満( $p = 0.0213$ )および%DLcoが55%未満( $p = 0.0086$ )の層別解析においてA群の方がB群より良好であった(FVC平均値差;前者:0.12L/48W,後者:0.17L/48W)。有害事象は3例で,本試験とは因果関係なしと判断された。本結果はIPF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。

### A Randomized, Double-blind, Multicentre, Controlled Trial of Inhaled N-Acetylcysteine in Patients with The Early Stage of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

S. Homma<sup>1</sup>, A. Azuma<sup>2</sup>, H. Taniguchi<sup>3</sup>, T. Ogura<sup>4</sup>,

Y. Mochizuki<sup>5</sup>, Y. Sugiyama<sup>6</sup>, S. Kudoh<sup>7</sup>, Japan NAC Clinical Study Group.

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2,7</sup>Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Respiratory and Allergy, Tosei General Hospital

<sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, NHO Himeji Medical Center

<sup>6</sup>Division of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University

**Objective:** To assess the efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine (NAC) mono-therapy in the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), we conducted a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial at 27 centres in Japan. **Methods:** Eligible patients were aged 50-79 years, had a confident clinical and radiologic diagnosis of IPF with disease severity classified as Grade I (PaO<sub>2</sub>: more than 80 torr at rest) or Grade II (PaO<sub>2</sub>: 70-79 torr at rest) according to the Japan Respiratory Society criteria, and more than 90% of SpO<sub>2</sub> during a 6-minute walking test. A total of 100 patients were randomly assigned to a NAC-treated group (Group A, N=51) to receive 352.4 mg of inhaled NAC two times daily or a non-NAC-treated control group (Group B, N=49). The primary endpoint was the change from baseline in forced vital capacity (FVC) at 48 weeks. **Results:** Of 100 patients, 76 were included in the per protocol set (38 assigned to Group A, and 38 to Group B). Although there were no significant overall differences in the change in FVC between Group A and B, NAC therapy significantly stabilized the subset of patients with initial %FVC values less than 95% of predicted (A=24, B=25) and initial %DLco values less than 55% of predicted (A=8, B=13). The differences between Group A and B were statistically significant by ANCOVA ( $p=0.0213$  for the initial %FVC values less than 95% of predicted group;  $p=0.0086$  for the initial %DLco values less than 55% of predicted group). The differences in the mean change from baseline in FVC between Group A and B were 0.12 liter in the former subsetgroup and 0.17 liter in the latter subsetgroup. There were no serious adverse events in the treated group. **Conclusion:** Therapy with 352.4 mg of inhaled NAC two times daily preserves FVC in IPF patients with initial %FVC values less than 95% of predicted or initial %DLco values less than 55% of predicted better than no therapy. This study was partly supported by a grant to the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

## 【背景】

近年、Ifigenia Study Group はIPF 155例におけるNAC内服の有用性を報告した<sup>1)</sup>。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。又、最近の基礎実験において、IPFの線維化機序の一つである、肺胞上皮細胞における上皮-間葉転換(EMT)がNAC投与により抑制されることが示された。これは、細胞内グルタチオンの補充とTGF- $\beta$ 1に誘導される細胞内活性酸素種産生を抑制する機序が主に関与している<sup>2)-3)</sup>。

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; NAC 352.4mg x 2/日を超音波ネブライザーで吸入): 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SpO<sub>2</sub>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

## 【結果】

全国27施設より100例が登録され、Per Protocol Set (PPS)適格例はA群38例、B群38例であった。被験者背景因子は年齢、性別、喫煙歴、%FVC、重症度、罹病期間において2群間で有意差は認められなかった。主要評価項目であるFVCの経時的(0,12,24,36,48週)変化量は全体では2群間に有意差はなかったが、層別解析では、ベースラインの%FVCが95%未満あるいは%DLcoが55%未満のそれぞれの群において、A群の方がB群より有意に良好であった(FVC平均値差; 前者: 0.12L/48W, 後者: 0.17L/48W)(図1-3)。副次評価項目のSpO<sub>2</sub>最小値、歩行距離、VC、TLC、DLco、血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A)における変化量、変化率、安定率(改善+不変)に有意差は認めなかった。画像所見の変化は両群共に不変が最も多かったがA群の8.6%に改善が認められた。自覚症状の変化は両群共に悪化が最も多かった。

## 【投与中止理由】

経過中、100例中24例が投与中止されたが、その理由は、(1)A群でNAC吸入療法が継続できない、または総計4週間を超えて休薬した: 2例(A: 2例)(2)急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任(分担)医師が判断した: 5例(A: 1例, B:

<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> 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

<sup>3</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>4</sup> 神奈川県立呼吸器循環器センター呼吸器科

<sup>5</sup> 姫路医療センター呼吸器内科

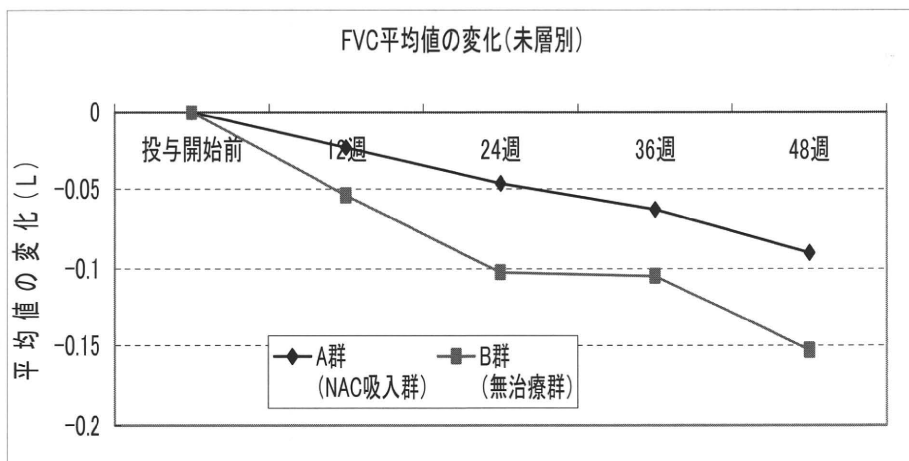
<sup>6</sup> 自治医科大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

\*\* 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 研究代表者

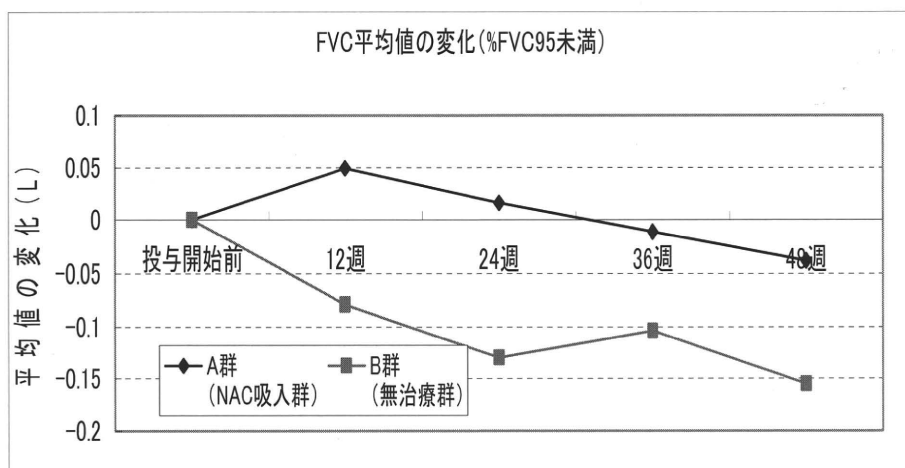
FVC平均値の変化(未層別)



		投与開始前	12週	24週	36週	48週	共分散分析
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n: 38	38	38	38	38	群:P=0.2661 時間:P=0.0013 群×時間:P=0.8701
		変化量(平均)	0	-0.023	-0.047	-0.063	
	B群 (無治療群)	n: 38	38	38	38	38	
		変化量(平均)	0	-0.054	-0.103	-0.105	
差分		0	0.0311	0.0561	0.0418	0.0629	

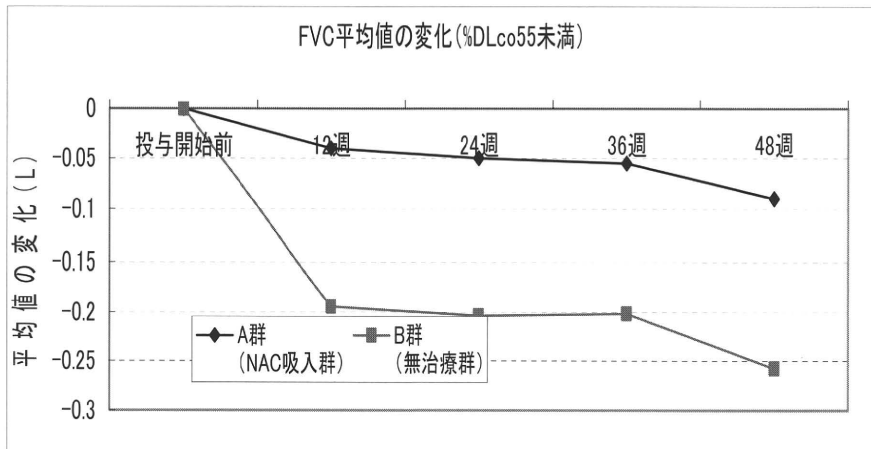
図1 IPFにおけるNAC吸入前後のFVC平均値の推移。

FVC平均値の変化(%FVC95未満)



		投与開始前	12週	24週	36週	48週	共分散分析
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n: 24	24	24	24	24	群:P=0.0213 時間:P=0.0114 群×時間:P=0.7384
		変化量(平均)	0	0.050	0.016	-0.011	
	B群 (無治療群)	n: 25	25	25	25	25	
		変化量(平均)	0	-0.079	-0.130	-0.104	
差分		0	0.128	0.146	0.093	0.117	

図2 ベースラインの%FVCが95%以下のIPFにおけるNAC吸入前後のFVC平均値の推移。



		投与開始前	12週	24週	36週	48週	共分散分析
FVC (L)	A群 (NAC吸入群)	n	8	8	8	8	群:P=0.0086 時間:P=0.4726
		変化量(平均)	0	-0.040	-0.050	-0.055	
	B群 (無治療群)	n	13	13	13	13	群×時間:P=0.9944
		変化量(平均)	0	-0.195	-0.204	-0.202	
差分			0	0.155	0.154	0.147	0.168

図3 ベースラインの%DLcoが55%以下のIPFにおけるNAC吸入前後のFVC平均値の推移。

4例)(3)合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任(分担)医師が判断した:4例(A:2例, B:2例)(4)被験者が同意を撤回:6例(A:4例, B:2例)(5)本試験の対象として不適切であることが判明した:5例(A:3例, B:2例)(6)被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した:2例(A:1例, B:1例)であった。

【有害事象】

肺結核, 急性上気道炎, 細菌性肺炎が1例ずつ報告されたがいずれも本試験とは因果関係なしと判断された。

【考 察】

近年, NACの内服もしくは吸入でのIPFに対する有用性が報告されている<sup>1)4)-8)</sup>。特にIfigenia Study GroupはIPFにおいて, NAC内服群の方が主要評価項目VC, DLcoの経時的変化量においてコントロール群に比し有意に良好であったと報告した<sup>1)</sup>。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(プレドニン+アザチオプリン+NAC)57例(平均VC: 64.7%, %DLco:43.0%, PaO2:70.1 torr)とプラセボ群(プレドニン+アザチオプリン)51例(平均VC: 66.6%, %DLco:44.8%, PaO2:72.0 torr)においてVC (L)は9%, DLco (mmol/min/kpPa)は24%, NAC群の方が有意に良好であった。その後の追加解析では特に, ベースラインのComposite Physiologic Index (CPI)が良好な群(50≧)において有効であることが明らかになった<sup>9)</sup>。この様に海外の報告では, その投与方法が大容量の経口投与で且つ他剤との併用療法であるが, NAC単独の有効性の評価に関しては石井らの特異性間質性肺炎を対象として61%の改善を認めたという報告<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>がある。さらに, Tomiokaらも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<sup>7)</sup>。平成15年度の全国調査の結果<sup>8)</sup>からも短期効果ではあるがその有効性がある程度期待される成績が得られたため, 今回, 未治療の早期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単独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し、層別解析においてレスポナー群が存在することが明らかになった。

## 【結 論】

今回の結果は、IPF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。

## 【文 献】

- 1) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2229-2242, 2005
- 2) Felton VM, Borok Z, Wils BC: N-acetylcysteine inhibits alveolar epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L805-L812, 2009
- 3) Sugiura H, Ichikawa T, Liu X, et al: N-acetyl-L-cysteine inhibits TGF- $\beta$ 1-induced profibrotic responses in fibroblasts. *Pulm Pharmacol Ther* 22: 487-491, 2009
- 4) Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1897-1901, 1997.
- 5) 石井芳樹ほか：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* 2:451-453, 1998
- 6) 本間 栄：特発性肺線維症とその周辺-治療の最前線-期待される薬剤と現況 2. N-アセチルシステイン. *最新医学* 60: 45-51, 2005
- 7) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, et al: A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 10: 449-455, 2005
- 8) 本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 他：特発性間質性肺炎群におけるN-アセチルシステイン(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27-31, 2004
- 9) Behr J, Demedts M, Buhl R, et al: Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res* 10: 101, 2009

【平成22年度】

## 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かえず結果、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±5.92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

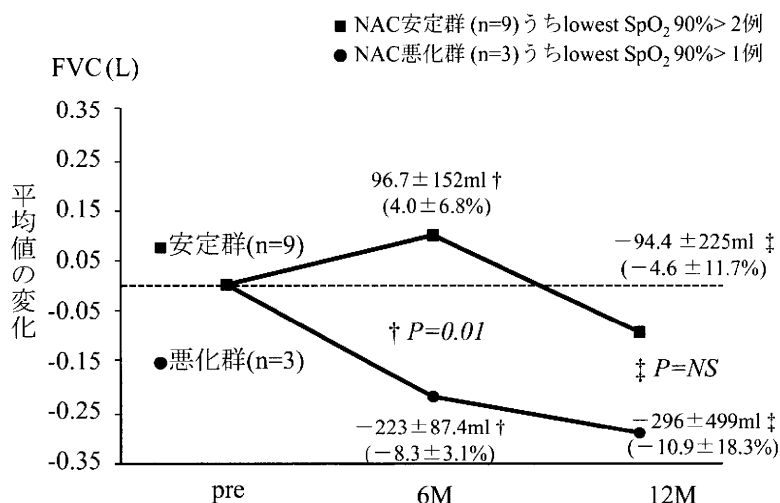


図1 FVC 平均値の変化(n=12)(desaturation(lowest SpO<sub>2</sub>90%>)例を含む)

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にかけて、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>

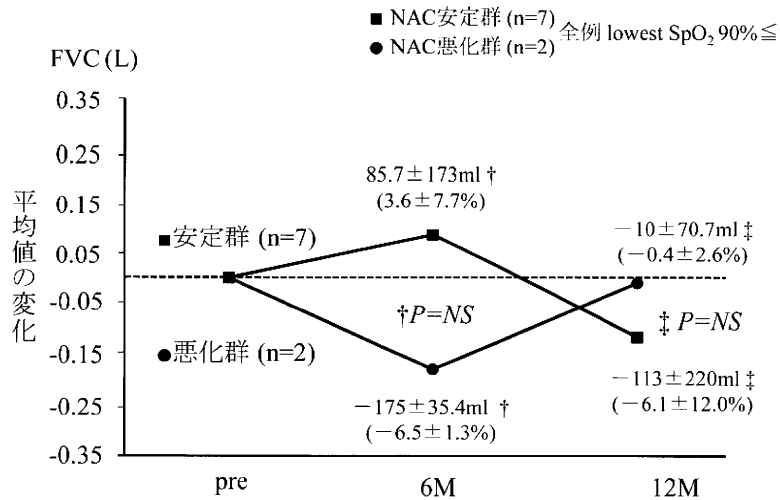


図2 FVC平均値の変化(n=9)(lowest SpO2 90% ≤)

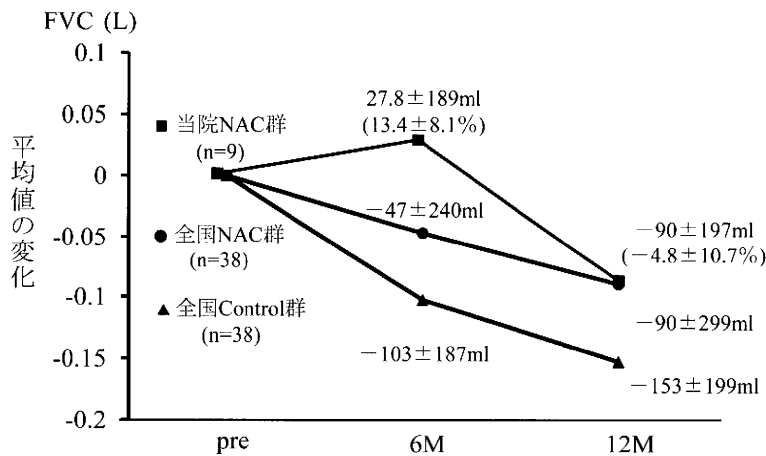


図3 FVC平均値の変化(全国多施設共同臨床試験結果との比較)

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 SpO2 90% ≤)の結果<sup>10)</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ー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 /

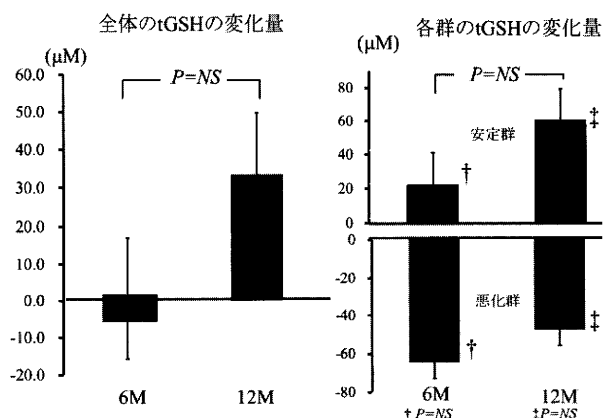


図4 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の血中総グルタチオン(tGSH)の変化量

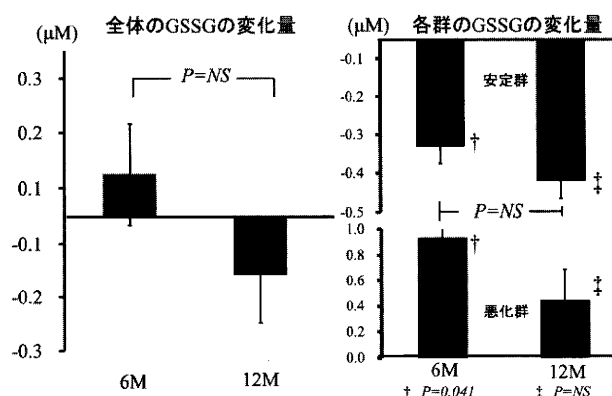


図5 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の血中酸化型グルタチオン(GSSG)の変化量

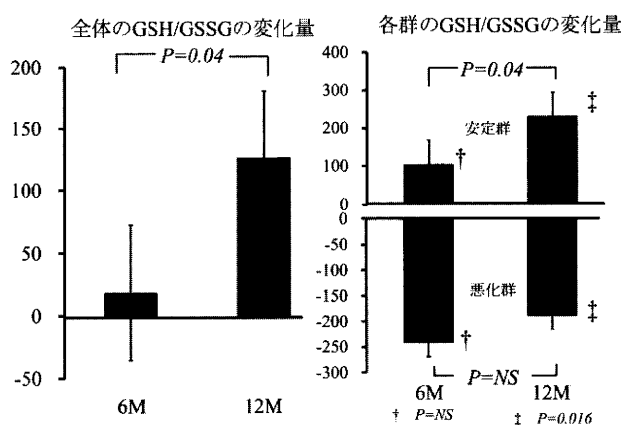


図6 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後のGSH/GSSG比の変化量

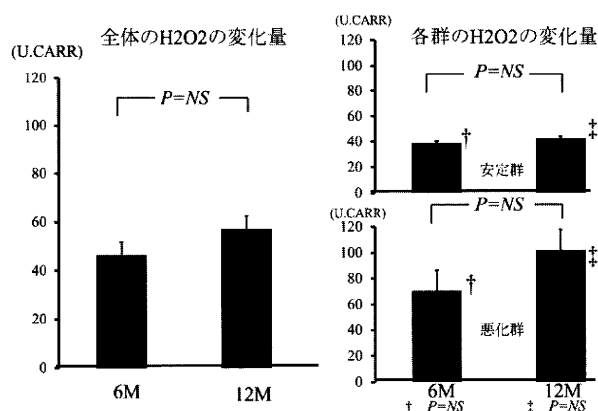


図7 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の血中ROOHの変化量

189 ± 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

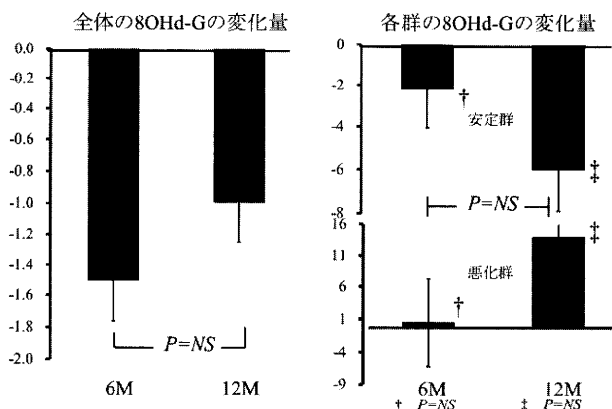


図8 全体および各群におけるNAC吸入6ヶ月後および12ヶ月後の尿中8OHd-Gの変化量

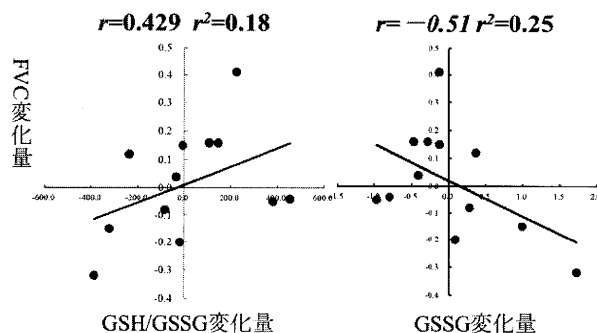


図9 レドックスマーカー変化量(GSH/GSSG, GSSG)とFVC変化量の相関

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) Waghay 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) 本間榮, 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

## (4) 間質性肺炎合併肺癌の 治療指針策定