

●症 例

N-アセチルシステインとピルフェニドンの併用が有効であった 特発性肺線維症の1例

坂本 晋 後町 杏子 佐藤 敬太
杉野 圭史 磯部 和順 本間 栄

要旨：症例は73歳，男性。2008年12月から労作時呼吸困難が出現し精査の結果，特発性肺線維症（IPF）と診断。翌年5月よりN-アセチルシステイン（NAC）吸入を開始し努力肺活量（FVC），胸部CTのすりガラス影（GGO）が改善した。2010年9月にFVCの低下，CT上GGOが増悪しピルフェニドン併用を開始した。併用後FVC増加，CT上GGOが改善し，現在まで改善した状態を維持している。NAC奏効後の病勢の進行にピルフェニドン併用が有効であった症例はなく報告する。

キーワード：特発性肺線維症，N-アセチルシステイン，ピルフェニドン，併用療法

Idiopathic pulmonary fibrosis, N-Acetylcysteine, Pirfenidone, Combined therapy

緒 言

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）は，慢性進行性の経過をたどり，高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巣肺形成をきたす予後不良の難治性疾患で，診断時からの平均生存期間が3～5年である^{1)~3)}。2000年のAmerican Thoracic Society（ATS）/European Respiratory Society（ERS）の共同声明では，ステロイドと免疫抑制薬が暫定的に推奨治療とされてきたが²⁾，IPFの病態への理解が進み，治療の主眼が抗炎症から抗線維化へパラダイムシフトしている。2011年にATS/ERS/Japanese Respiratory Society（JRS）/Latin American Thoracic Association（ALAT）によるIPFのガイドラインが発表されたが，そのなかでも種々の新薬の臨床試験が紹介され，推奨治療が示されている³⁾。

ピルフェニドン（pirfenidone）は日本と欧州でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬で^{4)~6)}，世界に先駆けて日本において2008年にIPFに対して保険適応が認められ，その後欧州，韓国でも販売承認されている。

一方，N-アセチルシステイン（N-acetylcysteine：NAC）は経口投与でプレドニゾロン（prednisolone：PSL）とア

ザチオプリン（azathioprine）との併用で欧州において有効性が確認されたが⁷⁾，その後の追試で3剤併用療法の有効性は否定された⁸⁾。我が国で早期IPFに対してNACの単独吸入療法による効果が検証され，全症例においては，primary endpointを達成できなかったが，層別解析で有効な群の存在が報告されている⁹⁾。しかしながらIPFに対するピルフェニドンとNACの併用効果についての報告はこれまでない。今回我々は，NAC療法が17ヶ月間奏効し，その後の病勢の進行に対してピルフェニドンの追加併用が有効であったIPFの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：呼吸困難 [The Modified British Medical Research Council（mMRC）2]。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴20本/日×43年（前喫煙者），職業：営業職，粉塵曝露歴：なし，鳥類との濃厚接触歴：なし，薬剤使用歴：なし。

家族歴：特記事項なし。間質性肺疾患，膠原病の家族歴なし。

現病歴：2004年の健診で間質性肺炎を指摘され，近医にて無治療でCT画像のみ経過観察を受けていた。2008年12月頃から咳嗽，呼吸困難の増悪（mMRC 3）と，胸部CT画像上も間質性病変の増悪を認め，2009年2月東邦大学医療センター大森病院を紹介受診した。臨床症状と経過，胸部高分解能CT（HRCT）の所見にて両側肺

連絡先：坂本 晋

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

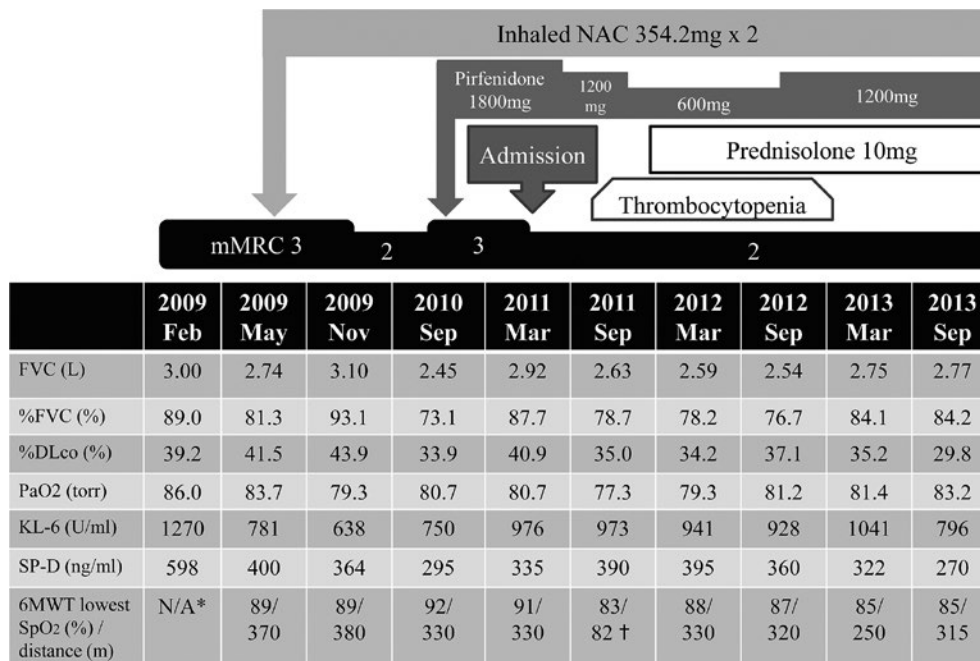
東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科分野（大森）

(E-mail: susumu1029@med.toho-u.ac.jp)

(Received 13 Mar 2014/Accepted 2 Jul 2014)

表 1 入院時検査所見

Hematology		AST	18 IU/L	Blood gas analysis (room air)	
RBC	429 × 10 ⁴ /μl	ALT	10 IU/L	pH	7.41
Hb	12.9 g/dl	LDH	242 U/L	PaCO ₂	41.3 Torr
Ht	30.2%	ALP	243 IU/L	PaO ₂	80.7 Torr
Plt	30.2 × 10 ⁴ /μl	γGT	13 U/L	BE	-1.5 mmol/L
WBC	5,900/μl	CRP	2.2 mg/dl	HCO ₃ ⁻	26 mmol/L
Stab	0.7%	ESR	13 mm/h	Spirometry	
Seg	57.1%	CK	24 IU/L	FVC	2,920 ml
Eos	4.6%	KL-6	976 U/ml	%FVC	105.8%
Lym	31.8%	SP-D	335 ng/ml	FEV ₁	1,760 ml
Baso	0.7%	SP-A	114 ng/ml	FEV ₁ /FVC	60.3%
Chemistry		Urine		%FEV ₁	83.8%
TP	8.4 g/dl	Sugar	(-)	%DL _{co}	40.9%
T-Bil	0.5 mg/dl	Protein	(-)	%DL _{co} /V _A	45.4%
Alb	3.4 g/dl	OB	(-)		
UN	12 mg/dl	RBC	<1		
Cr	0.86 mg/dl	WBC	<1		
Na	140 mmol/L				
K	3.9 mmol/L				
Cl	104 mmol/L				
Ca	8.9 mEq/L				



* N/A: not available

† Desaturationのため1分20秒で中止

図 1 治療経過と呼吸機能検査, 血清マーカー, PaO₂ の推移.

底部の網状陰影と蜂巣肺の存在, 呼吸機能検査所見で肺拡散能 (DL_{co}) の低下を認め, 薬物や環境曝露, 膠原病などの間質性肺疾患を起こしうる既知の原因が除外されたことから, 臨床的にIPFと診断した. 2009年5月より

NAC単独吸入療法を導入し, 治療開始後6ヶ月で自覚症状, 呼吸機能検査所見, 胸部CT画像所見が改善し, 同治療の継続にて外来で経過観察されていた. 2010年9月に肺活量の低下, 胸部CT画像所見の増悪を認め, 2010



図2 入院時胸部単純X線写真。両側下肺野末梢優位に網状陰影を認めた。

年9月7日よりピルフェニドン併用開始。投与開始後6ヶ月目の評価目的で2011年3月入院となった。

入院時現症：身長165 cm，体重56.5 kg，体温36.5°C，脈拍80回/min，呼吸数18回/min，血圧120/80 mmHg，眼瞼結膜は貧血なし。胸部聴診所見では両側背部でfine cracklesを聴取し，両側手指にばち指を認めた。呼吸困難は6ヶ月前mMRC 3であったものがピルフェニドン導入後6ヶ月でmMRC 2に改善していた。

入院時検査所見（表1）：LDH 242 IU/L，CRP 2.2 mg/dlと軽度上昇していた。室内気でPaO₂ 80 Torrと低酸素血症は認めず，6ヶ月前と比較して変化はなかった。6分間歩行試験では歩行開始前のSpO₂は97%で，最低SpO₂は91%，歩行距離は330 mであった。呼吸機能検査上，努力肺活量（forced vital capacity：FVC）2,920 ml（+470 ml），%FVC 105.8%（+14.6%），%DL_{CO} 40.9（+7%）と，6ヶ月前と比較し改善を認めた。以上の結果より，本症例におけるピルフェニドン開始後6ヶ月の治療効果判定は，特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きの効果判定基準を用い，改善と判断した。間質性肺炎の血清マーカーはKL-6 976 U/ml，SP-D 335 ng/ml，SP-A 114 ng/mlと，6ヶ月前と比較すると軽度上昇していた。治療経過と呼吸機能検査と間質性肺炎の血清マーカーの推移を図1に示す。

呼吸機能検査上，FVCは2009年2～5月の3ヶ月無治療で経過観察中に3.00 Lから2.74 L（-0.26 L， Δ FVC -8.6%/3 Mo）と低下し（判定：悪化），2009年5月NAC導入後，2.74 Lから3.10 L（+0.36 L， Δ FVC +13.1%/6 Mo）と改善したものの（治療効果判定：改善），その後3.10 Lから2.45 L（-0.65 L， Δ FVC -21%/10 Mo）と10ヶ月間で徐々に増悪した（治療効果判定：悪化）。2010年9月にピルフェニドン導入後6ヶ月の今回の入院時は，再度2.45 Lから2.92 L（+0.47 L， Δ FVC +19%/6 Mo）

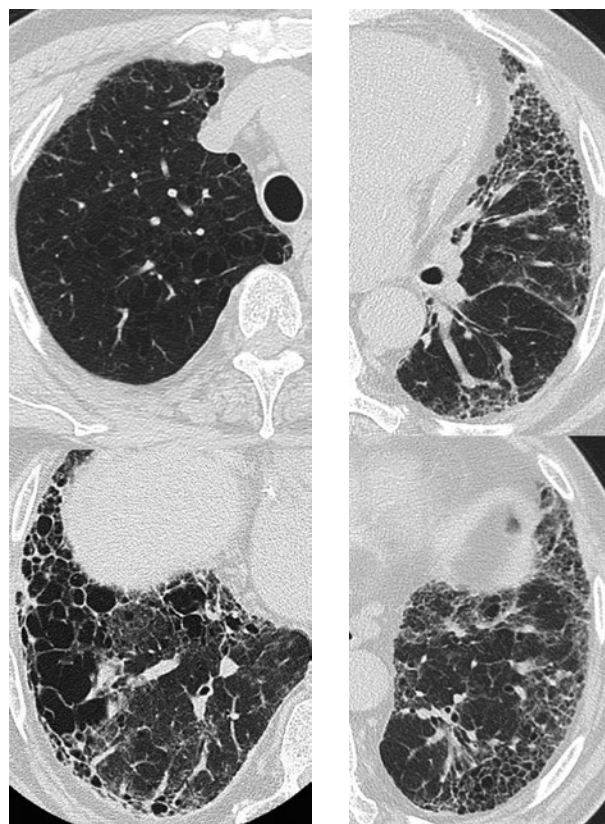


図3 入院時胸部CT。両側肺底部末梢優位に，蜂巢肺，線維化，上葉を中心に気腫性変化を認めた。

と改善していた（治療効果判定：改善）。

間質性肺炎の血清マーカーの推移はKL-6，SP-DはNAC導入時より低下し，ピルフェニドン導入直前の病勢の悪化とともに上昇していた。ピルフェニドン導入後もやや増加傾向であった。

入院時胸部単純X線写真（図2）：両側下肺野末梢優位に網状陰影を認めた。

入院時胸部C（図3）：両側肺底部末梢優位に，蜂巢肺を認め，両側上葉を中心に気腫性変化を認めた。胸部HRCT上ピルフェニドン開始前と比較して，両側肺のすりガラス影（ground glass opacity：GGO）の改善を認めたが，肺底部の線維化病変には著変は認められなかった。画像経過を図4に示す。2009年2～5月の3ヶ月無治療で経過観察中に両肺のGGOが増悪し，2009年5月NAC導入後，GGOは改善した。その後徐々にGGOが再度増悪。2010年9月にピルフェニドン導入後，再度両肺のGGOは改善している。

退院後経過：2011年8月（ピルフェニドン開始後11ヶ月）血小板減少が出現し，抗血小板抗体が陽性，骨髓生検の結果から特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura：ITP）と考えられたが，ピ

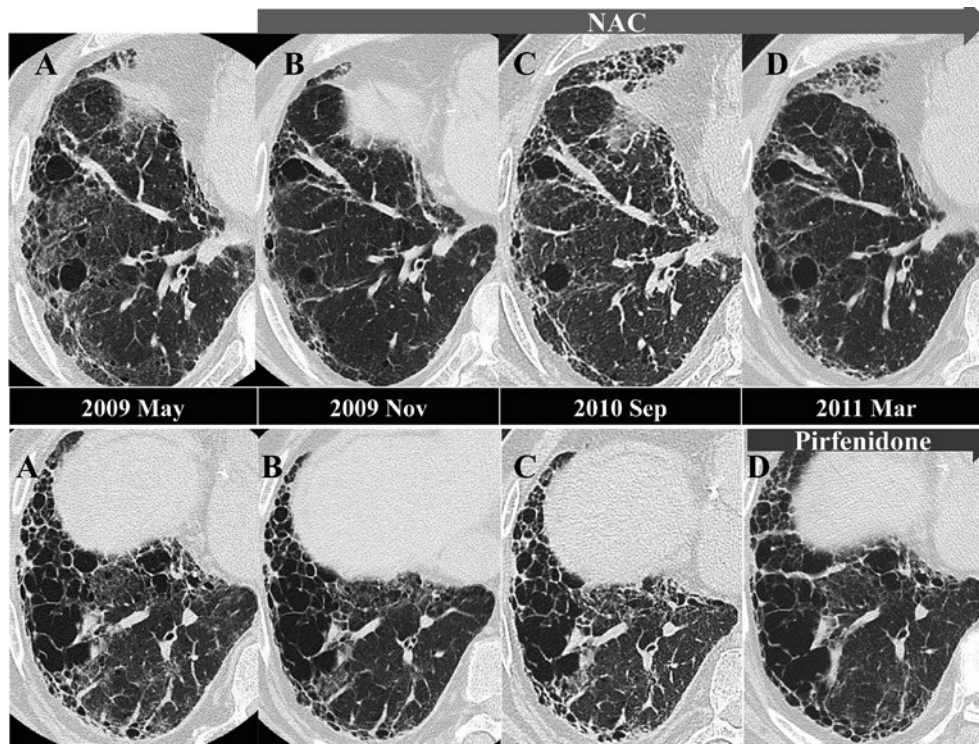


図4 胸部HRCT所見の推移. 2009年2~5月, 無治療で経過観察中に両肺のground glass opacity (GGO)が増悪し (A), 2009年5月にNAC導入後, GGOは改善 (A→B). その後徐々にGGOが増悪 (C). 2010年9月にピルフェニドン導入後, 再度両肺のGGOは改善している (D).

ルフェニドンによる薬剤性血小板減少の可能性を完全に否定できず, ITP疑いと診断となった. 経過中に血小板が2万台まで低下したため, ピルフェニドンを600 mg減量するとともに, PSL 10 mgを併用した. これに伴い, FVCが2.59 Lまで低下したが, 血小板数が回復したため, ピルフェニドンを再度1,200 mgまで増量した. その後FVCは2013年9月の時点で2.77 Lまで改善している. その後の経過でPSLの減量を試みたが, 減量とともに血小板減少が悪化するため, 10 mg/日で維持し, 現在まで投与を継続している. ピルフェニドン開始後36ヶ月の時点の評価で呼吸困難はmMRC 2を維持し, FVC, DL_{co}などの呼吸機能やCT画像所見の改善はないものの, 現状を維持し外来経過観察中である (図1).

考 察

現在まで, IPFの臨床試験で主要評価項目に対する有効性が示されている薬剤はピルフェニドンのみである. ピルフェニドンは新規の抗線維化薬でその作用機序として, 線維化形成に関与するTGF-βのmRNA発現抑制が確認されている. またエンドトキシン誘発急性炎症モデルでもTNF-α産生抑制作用が認められ, TGF-β産生抑制とTNF-α産生抑制という2つの作用がピルフェニドンの抗線維化作用において重要な役割を果たしている¹⁰⁾.

一方, NACは単独吸入療法による効果が検証され, 我が国では早期IPFに対してベースラインのFVC<95%, DL_{co}<55%の群において進行抑制効果が確認され, NAC吸入療法が有効な群が存在することが明らかになった⁹⁾.

グルタチオンはグルタミン, システイン, グリシンの3つのアミノ酸から合成される. IPFの末梢気腔ではグルタチオンが減少し, レドックスバランスの不均衡が生じ, 特に進行例において顕著になる. 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ともに, 直接活性酸素のスキャベンジャーとして作用し抗線維化作用を発揮する. また, 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により抑制されることが示されている¹¹⁾

本症例は2004年の健診発見から9年ときわめて緩徐な経過でIPFの経過としては非典型的で, 組織学的検索がなされておらず, 典型的なIPFでない可能性は否定できない. しかしながら2008年の自覚症状出現からはFVCは比較的急速に低下しており, これがNACの治療介入により17ヶ月, さらにピルフェニドンの追加で36ヶ月呼吸機能が維持されており, 治療開始からの53ヶ月間は治療介入により呼吸機能が維持されているものと考えられた.

本症例においては, NAC療法が約17ヶ月奏効したが,

徐々に NAC に対して耐性を示し、その後の病勢の進行に対してピルフェニドンの追加併用が有効であった。本症例の臨床経過から、NAC 無効となった症例に対しても作用機序の異なるピルフェニドンが有効である可能性があり、両薬剤を併用することで病勢の進行をより長期に遅らせることができる可能性が示唆された。

本症例は胸部 CT にて上葉で 25% 以上の気腫性変化を認め、呼吸機能所見上 FVC は比較的保たれているものの、DL_{co} の低下が著しく、下葉肺底部に通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) パターンの間質性肺炎を呈する気腫合併間質性肺炎 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) と考えられた。一般的に CPFE は肺の縮小をきたしにくく、臨床試験などのエントリー基準から除外されることが多いが、本症例は治療前後の FVC の増加、減少が比較的明らかであり、FVC による各薬剤の治療効果判定には影響は少なかったものと考えられた。また CPFE に合併頻度が高く、予後不良因子と考えられている肺高血圧症の合併もなかった。

経過の後半では ITP の疑いに対して少量のステロイド剤が投与されており、1 秒量の改善などは認められなかったが、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の安定化などにより呼吸機能の改善に寄与した可能性も否定はできないと考えられた。

NAC は細胞傷害の抑制から、ピルフェニドンは細胞傷害後の異常修復の抑制から抗線維化作用を発揮し、この作用点の違いから NAC 吸入療法が無効となった症例に対してピルフェニドンが効果を発揮するものと考えられている。

しかしながら、これらの作用機序の異なる 2 薬剤がどのような相加あるいは相乗効果があるか現段階では不明であること、本症例の NAC 治療下での病勢の進行に対する効果は、ピルフェニドンの単独効果の可能性も否定できないこと、IPF に対する NAC やピルフェニドンの効果は個々で大きく異なり、本例のように著効する症例はむしろまれであることなどから、今後多数の症例での前向き臨床試験による、症例の検討と集積が必要と考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に

関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 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改訂第 2 版. 2011.
- 2) 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: 646-64.
- 3) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 4) Azuma A, 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.
- 5) Taniguchi H, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
- 6) Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY) : two randomized trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
- 7) Demedts M, et al; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
- 8) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
- 9) Homma S, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17: 467-77.
- 10) 奥久 司. 新規薬剤ピルフェニドン 1) ピルフェニドンの作用機序について. *医薬ジャーナル* 2009; 45: 1882-7.
- 11) Felton VM, et al. N-acetylcysteine inhibits alveolar epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297: 805-12.

Abstract**Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: A case report**

Susumu Sakamoto, Kyoko Gocho, Keita Satoh, Keishi Sugino,
Kazutoshi Isobe and Sakae Homma

Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

A 73-year-old man was referred to our hospital in February 2009 for cough and dyspnea. A diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis was made on the basis of findings from chest computed tomography (CT) and a pulmonary function test (PFT). The patient was started on inhaled N-acetylcysteine in May 2009, and chest CT and PFT findings (+0.36 L; change in forced vital capacity [Δ FVC], +13.1%) had improved at 6 months. However, PFT and CT findings had worsened (-0.65 L; Δ FVC, -21%) at 17 months after starting inhaled N-acetylcysteine therapy, and pirfenidone treatment was added to inhaled NAC therapy in September 2010. CT and PFT findings (+0.47 L; Δ FVC, +19%) were markedly improved at 6 months after beginning combination therapy and remained at 36 months. This is the first report of successful treatment for disease progression of idiopathic pulmonary fibrosis with combination therapy comprising N-acetylcysteine and pirfenidone.