

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

村松陽子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2701 号

学位申請者 : 村 松 陽 子

学位審査論文 : Effect of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis

(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)

著 者 : Yoko Muramatsu, Keishi Sugino, Fumiaki Ishida, Junko Tatebe, Toshisuke Morita, Sakae Homma

公 表 誌 : Respiratory Investigation  
(<http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.11.004>)

論文内容の要旨 :

近年、特発性肺線維症 (IPF) の病態に活性酸素による肺障害が関与していることが明らかとなっており、その治療に抗酸化薬の N-アセチルシステイン (NAC) が注目されている。そこで今回、当科で NAC 単独吸入療法を施行した IPF 患者に対しその臨床効果とレドックスマーカーとの関連性を前向きに比較検討した。

【対象・方法】 2007 年 7 月から 2010 年 9 月までに、当科に入院した未治療の重症度 I、II 度の IPF 患者 22 例 (平均年齢 71.8 ± 6.3 歳、男性/女性 : 19/3 例、重症度 I/II 度 : 19/3 例、clinical/pathological IPF : 21/1 例) を対象に NAC 吸入療法を行った。方法は NAC (352.4mg × 2/日) をオムロン製の超音波ネブライザー (NE-U07) で吸入し、吸入前後 6 ヶ月の 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%未満の低下) 悪化群 (5%以上の低下) の 2 群に分け、FVC とレドックスマーカーの経時的変化と関連性について比較検討した。レドックスマーカーとして血中の総グルタチオン (tGSH)、酸化型グルタチオン (GSSG)、還元型/酸化型グルタチオン (GSH/GSSG) 比、尿中 8OHd-G の 4 項目を測定し、また治療導入前に IPF 患者と健常人のレドックスマーカーも比較検討した。

【結果】 IPF 22 例中 6 ヶ月での効果判定では安定群は 16 例、悪化群は 6 例で、そのうち 12 ヶ月経過が追えたのは安定群 14

例、悪化群5例であった。次にFVC変化量 ( $m \pm SD$ ) は安定群で有意なFVC減少の抑制を認めた(安定群:  $95.0 \pm 170 \text{ml}$  (6m)、 $-70 \pm 120$  (12m)、悪化群:  $-210 \pm 80 \text{ml}$  (6m)、 $-320 \pm 350 \text{ml}$  (12m)、 $P = 0.002$ )。次にレドックスマーカーを検討した結果、治療導入前のIPF患者22例と健常人(healthy control、以下HC)29例では、tGSH、GSH/GSSG比がIPF患者で有意に低く(tGSH:  $837 \pm 99.7 \mu\text{M}$  (IPF) vs.  $948 \pm 134 \mu\text{M}$  (HC)、 $P < 0.001$ 、GSH/GSSG比:  $586 \pm 175 \mu\text{M}$  (IPF) vs.  $829 \pm 320 \mu\text{M}$  (HC)、 $P < 0.001$ )、さらにGSSGはIPF患者で有意に高かった(GSSG:  $1.51 \pm 0.37 \mu\text{M}$  (IPF) vs.  $1.27 \pm 0.45 \mu\text{M}$  (HC)、 $P < 0.05$ )。次にIPF患者のレドックスマーカーの推移と臨床効果であるが、tGSH変化量は両群ともに吸入前後で有意な変化は認めなかった( $\Delta$ 安定群:  $7.0 \pm 139.4 \mu\text{M}$  (6m)、 $44.2 \pm 168.8 \mu\text{M}$  (12m)、 $\Delta$ 悪化群:  $31.8 \pm 119.1 \mu\text{M}$  (6m)、 $-32.5 \pm 78.4 \mu\text{M}$  (12m)、 $P = \text{N.S.}$ )。なお、GSSG値は吸入前で悪化群に比し安定群が有意に高値であった(安定群:  $1.62 \pm 0.37 \mu\text{M}$ 、悪化群:  $1.24 \pm 0.15 \mu\text{M}$ 、 $P = 0.0038$ )。GSSG変化量は安定群で有意な低下を認めた( $\Delta$ 安定群:  $-0.28 \pm 0.43 \mu\text{M}$  (6m)、 $-0.20 \pm 0.57 \mu\text{M}$  (12m)、 $\Delta$ 悪化群:  $0.66 \pm 0.65 \mu\text{M}$  (6m)、 $0.21 \pm 0.43 \mu\text{M}$  (12m)、 $P = 0.0267$ )。さらに吸入前のGSH/GSSG比は、悪化群に比べ安定群で有意に低く(安定群:  $557 \pm 195 \mu\text{M}$ 、悪化群:  $662 \pm 68 \mu\text{M}$ 、 $P = 0.0038$ )、安定群で経時的に増加傾向を示した( $\Delta$ 安定群:  $132.8 \pm 298.9 \mu\text{M}$  (6m)、 $120.4 \pm 388.8 \mu\text{M}$  (12m)、 $\Delta$ 悪化群:  $-158.3 \pm 162.6 \mu\text{M}$  (6m)、 $-80.1 \pm 159.2 \mu\text{M}$  (12m)、 $P = \text{N.S.}$ )。尿中8OHd-G値は両群ともに吸入前後で有意差を認めなかった( $\Delta$ 安定群:  $2.0 \pm 12.1 \text{ ng/mgCRE}$  (6m)、 $-2.3 \pm 4.7 \text{ ng/mgCRE}$  (12m)、 $\Delta$ 悪化群:  $-0.9 \pm 6.3 \text{ ng/mgCRE}$  (6m)、 $14.0 \pm 34.9 \text{ ng/mgCRE}$  (12m)、 $P = \text{N.S.}$ )。さらにレドックスバランスとFVC変化量の相関を検討したところFVC変化量に対しGSSG変化量は負の、GSH/GSSG変化量は正の相関を認めた。またROC曲線の解析では治療導入前のGSSGが $1.579 \mu\text{M}$ 以上の患者でNAC吸入療法の効果があることが示唆された。

**【考察・結語】** 本検討では吸入前後で、安定群で有意にGSSG値が低下しGSH/GSSG比が増加傾向を示したこと、さらにFVCとGSSGの変化量との間に有意な負の相関を認めたことから、NAC吸入療法によるレドックスバランスの改善が有効群において明らかとなった。以上よりNAC吸入によるグルタチオンの補充がレドックスバランスを改善し、FVC低下の抑制あるいは改善をもたらすと推測された。本論文はIPFのNAC単独吸入療法と臨床効果ならびにレドックスバランスの関連性を明らかにした初めての報告である。

# 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2701 号	氏 名	村 松 陽 子
学位審査担当者	主 査	松 瀬 厚 人
	副 査	海 老 原 覚
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	杉 山 篤
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>特発性肺線維症 (IPF) は原因不明で予後不良な慢性呼吸器疾患であり、その病態解明と治療法の確立は呼吸器内科の臨床において重要な課題となっている。近年、本症の病態に活性酸素による肺障害が関与していることが明らかとなっており、その治療に抗酸化薬である N-アセチルシステイン (NAC) が注目されている。申請者らはこの点に注目し、NAC 単独吸入療法を施行した IPF 患者に対しその臨床効果とレドックスマーカーとの関連性を前向きに比較検討した。</p> <p>対象は 2007 年 7 月から 2010 年 9 月までに、東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科に入院した未治療の重症度 I、II 度の IPF 患者 22 例であった。これらの患者に対して NAC を吸入し、吸入前後 6 ヶ月の 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%未満の低下) と悪化群 (5%以上の低下) の 2 群に分け、FVC と血中レドックスマーカーの経時的変化と関連性について比較検討した。レドックスマーカーとして血中の総グルタチオン (tGSH)、酸化型グルタチオン (GSSG)、還元型/酸化型グルタチオン (GSH/GSSG) 比、尿中 8OHd-G の 4 項目を測定した。結果として、IPF 患者に対する NAC 吸入療法により安定群ではレドックスバランスの改善が認められた。さらにレドックスバランスと FVC 変化量の間有意な相関が認められた。また ROC 曲線の解析では治療導入前の GSSG が <math>1.579 \mu\text{M}</math> 以上の患者で NAC 吸入療法の効果があることが示唆された。今回の研究で IPF 患者に対する NAC 吸入療法の有効性とその機序としてレドックスバランスの改善が示された。本論文は IPF の NAC 単独吸入療法と臨床効果ならびにレドックスバランスの関連性を明らかにした初めての報告である。</p> <p>平成 28 年 3 月 24 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。安定群と悪化群の定義の妥当性、統計方法の確認、NAC 使用量の設定根拠、観察期間を 1 年とした根拠、超音波ネブライザーを用いた理由、NAC の作用機序 (肺に対する直接作用か血流を介しての間接作用か)、レドックスバランスを肺局所ではなく全血で評価することの問題点などについて主査および副査から申請者に質問がなされた。それら質問すべてについて、自身の研究や参考文献を基にして申請者は適切かつ論理的に返答した。</p> <p>以上より、臨床で遭遇する機会が多い難治性呼吸器疾患である IPF の病態生理の一端を明らかとし、NAC 吸入療法の有効性と作用機序を示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に審査員の満場一致で達し、学位審査会を終了した。</p>		