

Acetyl Cysteine の臨床経験

京都大学外科学教室第2講座（指導：木村忠司教授）

松 尾 裕

〔原稿受付 昭和39年1月10日〕

Clinical Trial of Acetyl Cysteine

by

YUTAKA MATSUO

From the 2nd Surgical Division, School of Medicine Kyoto University

(Director : Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

Bronchial occlusion due to the inspissation of the tracheobronchial secretions and exudates has been considered one of the most important causes of the postoperative pulmonary complications, particularly of the lung collapse.

In the effort to liquefy the tracheobronchial secretions, various agents have been nebulized into the tracheobronchial trees.

In 1962, W. R. WEBB and M. JACKSON have reported Acetyl Cysteine as a new mucolytic agent.

We have used Acetyl Cysteine, a derivative of the amino acid, in order to prevent the pulmonary complications in 31 patients complained of dyspnea and difficulty of expectoration.

As a result, this agent has been found to have a favorable effect on liquefying the tracheobronchial secretion but no unfavorable side effect.

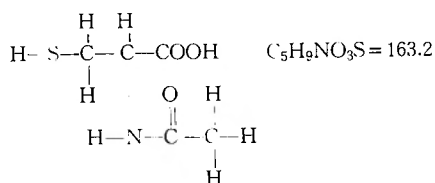
1 緒 言

術後肺合併症については、Pasteur (1908) 以来、とくに肺虚脱について研究がすすめられているが、今日、麻酔学の進歩、抗生物質の出現、適正な術後管理等によつて、死亡率の低下をみるようになったが、なお肺合併症とくに肺虚脱は増加する傾向がある。肺合併症としては肺虚脱がもつとも頻回に発生するものであるが、この他には気管支炎、肋膜炎、肺膿瘍、肺栓塞等があり、一般に術後肺合併症の発生率は全手術例の5%前後といわれているが、その採択する程度が一様でないため報告者によつて可成りの差がみられるよ

うである。われわれの教室における肺虚脱の症例については、さきに、九間、吉田が報告した。最近われわれは Acetyl Cysteine (以後A.C.と略す)を術後肺合併症の予防に用いて、その予防的効果が認められたので、主としてこれについて述べる。

2 Acetyl Cystein について

Acetyl Cysteine (A.C.)はN-Acetyl-L-Cysteineをナトリウム塩として含有する無菌水溶液であつて、N-Acetyl-L-Cysteineの構造式は次の如くであり、天然の含硫アミノ酸 L-Cysteine のアセチル誘導体である。



A.C.の作用 (Mucolytic action) はムコ蛋白の-S-S-基を2つのSH基に開裂するためにおこるもので、これ自身は非酵素反応である。酵素剤のように蛋白分子のPeptide結合を水解することではなく、無刺激性で直接粘膜を侵すことがないといわれ、pH 7~9で最もよく作用する。1分以内より液化作用がはじまり5~10分で最高となり、Nebulizationによつて液化作用が不活性化されることはない。

3 Acetyl Cysteine 噴霧による術後肺合併症の予防

術後肺合併症は適当な処置を行なえば、定型的な症状を呈することなく経過するものであつて、術後2~3日で呼吸困難、頻脈、チアノーゼ、胸痛を訴え、38~40℃の高熱を来し肺合併症の発生を危惧される場合でも、充分喀痰を排出することが出来れば、速かに下熱し、前記症状の消失をみるのが稀ではない。即ち潜在的肺虚脱を想定すると、ほとんど全部の手術例が肺合併症発生の危機にさらされているといつて過言ではない。全麻にて手術を行なつた場合には、(1)完全に覚醒する前の咳嗽反射遅鈍な時期と、(2)その後、咳嗽反射回復後、気道内分泌物の粘稠度増加、換気量の減少の時期がある。(1)に対しては気道内直接吸引の必要があり、(2)に対しては気道内分泌物の粘稠度を減少させ、換気量を増大させる必要がある。

表1は術後喀痰の排出困難を訴えA.C.の吸入を行なつた31症例を示した。このうち、No.2, No.9, No.15は他の粘液液化剤を用いて、喀痰の排出が充分でなく、A.C.の噴霧によつて効果を得られたものであつて、A.C.の濃度については、20%の方が10%よりその作用が強力であると考えられるが、症例によつては10%を用いても充分その効果が得られた。表1の呼吸困難、高熱、チアノーゼ等の症状は必ずしも肺合併症の発生のみを意味するものではなく、原疾患、あるいは手術の結果招来したものも含まれている。A.C.のin vitroあるいはin vivoの喀痰液化作用については、文献上、粘度計その他を用いて実証されており、われわれの症例では、1例も顕性の肺合併症に移行したものはな

く、適当な抗生物質の使用、体位の変換と唾液液化剤(A.C.)の使用によつて、術後肺合併症の大部分は防ぎ得るものである。

1. No.4 41才 女

舌癌の再発で舌の前1/2に深い癌性潰瘍を形成し、腫瘍によつて口腔内は狭小化し、舌の運動障害あり、全身状態不良で切除不能な例であつたが、20% A.C.を1日4回、2cc宛噴霧を行ない、口腔内、気道の分泌物の除去が容易となつた。

2. No.21 73才 男

中胸部食道癌にて胸腔内食道剥出、胸廓前食道胃吻合を行ない。術後経過は良好で、創は一次的に治癒した例であるが、術後40日目アトロピン0.5mgの前処置のもとに、食道鏡検査を行なつたところ、検査終了後、粘稠な喀痰が気道壁に附着し、呼吸困難を訴えていたが、A.C. (20%, 2cc, 8回)の吸入によつて症状の軽快をみた。

4 Acetyl-Cysteine の肺真菌症に対する応用

症例 1. 26才 女

咳嗽、喀痰および高熱のため肺結核症を疑われて某療養所に入院し、諸検査の結果、肺化膿症と診断された。積極的な化学療法にもかかわらず、本院に入院の1週間前よりは、38~40℃の高熱を来していた。右上葉の空洞切開術を施行。その後11週の間38℃以上の高熱持続し、細菌検査で喀痰および尿よりCandidaを証明した。これに対し、レオシリン、ストレプトマイシン、カナマイシン、エリスロマイシン、トリコマイシン、ボンシル、ヨードカリ、マハルゼン等を使用したが高熱せず、マイコスタチン4.5mgと20% A.C.の吸入を毎日2回以上を行なつたところ、10日目には下熱せしめ得た。その後発熱することなく、肺膿瘍腔へ有茎筋肉弁充填、胸成術を行ない、誘導気管支を閉鎖した(図1, 図2)。

第2例は16才男の肺化膿症でA.C.の吸入を行なつて同様の結果を得た。

Wet caseである肺化膿症の術後管理としては出来るだけ早く覚醒させて咳嗽反射を回復させて、気道内の喀痰、分泌液、血液を除去することが重要である。気管切開を必要とする場合も多く、その時期を誤つてはならないが、症例1は幸にA.C.の使用によつて、気管切開を行なわずに、充分その目的を達することが出来た。

第1表

吸入方法 S:スプレー N:ネブライザー

No.	姓 名	性	年令	病 名	手 術 術 式	投与 方法	%	1回 使用 量 (ml)	回 数	瘻 瘻 排出 困難の 時期	効果	呼吸 困難	肺動 脈頻 数	チア ノーゼ	呼吸 音(減弱)	乾性 咳嗽	打診 音濁	肋間 隆起	胸膈 膨満	副作用
1	古○ 静○	女	51	膝 頭 癌	膝頭・十二指腸切除	S	20	4	4	2日	有	+	+	-	-	-	-	-	-	-
2	山○ 太○	男	55	胆 石 症	胆のう剔除	S	20	2	2	2日	有	+	+	-	-	+	-	-	-	尿漏
3	横○八○子	女	30	僧帽弁狭窄	交連切開	S	20	2	2	1日	不明	+	+	-	+	+	-	+	-	尿漏
4	池○ 梅○	女	41	舌 癌	舌腫瘍剔除	N	20	2	40	2-10日	有	+	+	+	-	-	-	-	-	尿漏
5	藤○ は○	女	65	胆 石 症	胆のう剔除	S	10	2	3	2日	有	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	岩○ 茂	男	34	十二指腸潰瘍	胃切除	N	10	4	6	2日	有	+	+	-	-	-	+	-	-	-
7	淵○ た○	女	54	直 腸 癌	直腸切断	N	10	2	4	2日	有	-	+	-	-	-	-	-	-	-
8	中○ 栄	女	23	腸 管 癒 着	癒着剝離	N	10	2	4	1日	不明	+	+	+	+	-	-	+	+	-
9	宝○ 敏○	男	34	胃 潰 瘍	胃切除	N	10	4	6	2日	有	+	+	+	-	+	-	+	+	-
10	安○ 松○	女	42	食 道 癌	左開胸・食道切除	N	10	4	20	2日	有	+	+	+	-	+	-	+	+	-
11	吉○ふ○え	女	43	胃 癌	胃切除	N	10	2	3	2日	有	-	+	-	-	-	-	-	-	尿漏
12	富○寿○恵	女	27	腎性高血圧	大動脈・腎動脈吻合	N	10	4	4	3日	有	+	-	-	-	-	-	-	-	-
13	副○ 謙	男	52	結 腸 癌	結腸切除	N	10	1	4	3日	有	+	-	-	-	-	-	-	-	-
14	中○亥○助	男	57	食 道 癌	右開胸・食道剔除	N	10	2	12	2-6日	有	+	-	-	-	-	-	+	-	-
15	中○ は○	女	46	胆 石 症	胆のう剔除	N	10	2	4	2日	有	+	-	-	-	-	-	+	-	-
16	藤○ 佳○	女	2	巨大血管腫	剔 出	N	10	2	4	2日	有	+	+	+	-	+	-	-	-	-
17	山○美○子	女	11	血 管 腫	胸交切除	N	10	2	4	2日	有	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	浅○ 章	男	59	直 腸 癌	直腸切断	N	10	2	2	2日	有	+	-	-	-	-	-	-	-	-
19	伊○ 清	男	56	胸骨カリエス	胸骨切除	N	10	2	4	2日	有	+	+	-	-	-	-	-	-	-
20	谷○ 長○	男	51	膝 頭 癌	膝頭・十二指腸切除	N	20	2	3	2日	有	+	+	-	-	-	-	-	-	-
21	杉○ 長○	男	73	食 道 癌	術後食道鏡	N	20	2	8	1日	有	+	+	-	+	-	+	+	-	+
22	南○ 千○	女	23	心房中隔欠損	閉 鎖	N	20	2	2	2日	有	+	-	-	-	-	-	-	-	-
23	藤○ 謙○	男	68	胃 癌	胃亜全剝	N	20	2	4	4日	有	+	+	-	-	+	-	+	-	-
24	神○ 道○	女	21	僧帽弁狭窄	交連切開	N	20	2	3	2日	有	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	岩○ 孝○	男	16	肺 化 膿 症	開胸術	N	20	4	10	11日	不明	+	+	+	-	+	-	+	+	-
26	植○喜○子	女	24	肺 化 膿 症	瘻孔撮影	N	20	4	4	3日	有	+	+	-	-	+	-	+	-	-
27	竹○嘉○郎	男	55	肺 癌	試験開胸	N	20	4	3	2日	有	+	-	-	-	-	-	+	-	-
28	角○ 一○	男	53	食 道 癌	左開胸・食道切除	N	20	2	4	2日	有	+	+	-	-	-	-	-	-	-
29	林 ○	男	39	僧帽弁狭窄	交連切開	N	20	2	3	2日	有	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	竹○ 隆○	男	31	胃 潰 瘍	胃切除	N	20	2	4	2日	有	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	市○ 正	男	52	胸 開 結 核	肋骨切除	N	20	2	4	1日	有	+	+	+	-	-	+	+	+	-

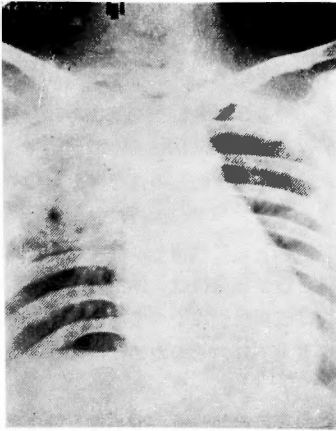


図 1 37.12.6.
吸入療法施行前

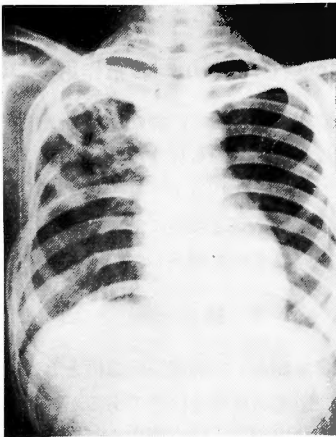


図 2 38.1.7.
アセチルシステイン+マイコスタチン
吸入療法施行後

5 I.P.P.B.のNebulizationとしての Acetyl Cysteineの使用

症例は69才，男．大量の睡眠剤(Dial)を服用して，昏睡となり，チアノーゼを来して来院，入院時は Noci-reflex (-)，チアノーゼは高度，両側とも呼吸音聴取し得ず．直ちに Trendelenburg 体位をとり，大量の気道内分泌液，吐物を吸引，気管内挿管を行なつて，BirdのRespiratorを用いて20%のA.C.を回路内のNebulizerの中に入れてI.P.P.B.を施行．5日後に気管切開を行なつて，抜管後もA.C.の噴霧をつづけて気道内分泌物を吸引排除した．8日目にはじめて覚醒したが，何等肺合併症をのこすことなく救命し得た．このような換気不全による呼吸性危機に対して，I.P.P.B.が卓効を有することは知られているが，この際の分泌物痂皮形成を阻止する上にA.C.を吸入させることは極めて有意義である．

6 気管支造影，気管支鏡，肺癌細胞診の 実施の前処置としてのA.C.の応用

第2表に示したように前処置として前日夕方と，当日の2回，A.C.4ccづつ噴霧，2%ナルアト注を行なっている．A.C.を使用した理由は気道内分泌物を充分除去して，特にそれが異常所見でない場合には，細い気管支までよく造影出来るためである．いわゆるWet caseの気管支造影法の術前処置としては有意義である．ただ問題になるのは気管支壁のレリーフ像であつて，造影剤と親和性のある気管支分泌物によつて造影剤が気管支壁に粘着し，適度に附着すると，造影剤は急速に末梢に流れずに気管支内壁の性状をよくあらわすことが出来る．このためA.C.の過量投与はいわゆる肺胞像を作り易くすることもあるが，実際に

第2表

No.	姓 名	性	年齢	病 名	%	使用量	造 影 剤
1	山 〇 太 〇	男	55	心 膜 囊 腫	20	4cc×2	油性ウロコリン
2	高 〇 は 〇	女	70	縦 隔 腫 瘍	10	4cc×2	〃
3	服 〇 九 右 〇 門	男	63	肺 癌	20	4cc×2	〃
4	佐 〇 洋 〇	女	31	縦 隔 腫 瘍	20	4cc×2	〃
5	田 〇 弥 〇 郎	男	72	肺 癌	20	4cc×2	〃
6	八 〇 彦 〇 郎	男	65	肺 癌	20	4cc×2	〃
7	竹 〇 嘉 〇 郎	男	55	肺 癌	10	4cc×2	〃
8	原 〇 昭 〇	男	34	気 拡 症	20	4cc×2	〃
9	中 〇 ト 〇 子	女	41	縦 隔 腫 瘍	20	4cc×2	〃
10	祖 〇 江 〇 郎	男	61	肺 癌	20	4cc×2	〃

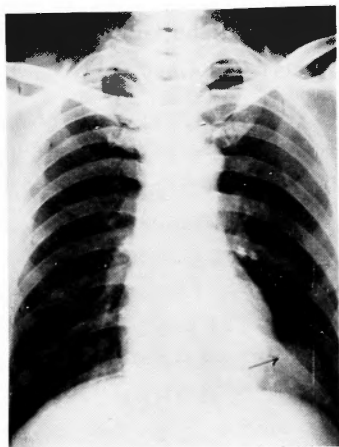


図 3

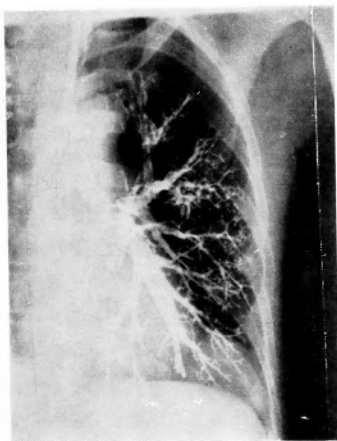


図 4

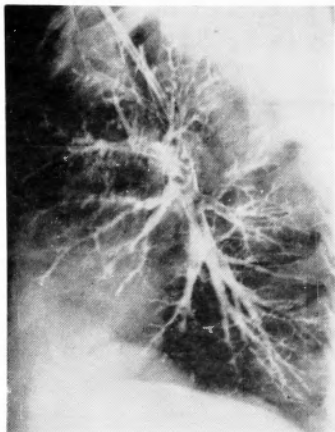


図 5

は、特に肺泡像を作つて、レリーフを描出しにくいとか、或いはこの薬物の刺激によつて咳嗽を誘発し造影が困難であつたということはない。Wet caseを除いては、A.C.を用いなくとも鮮明な映像が得られるので、A.C.は喀痰の多い症例に用いるのが適當ではないかと考える。A.C.の使用はむしろ造影実施後に行なうべきであろう。たとえヨードは体外に排出されても、基質をなす油が異物として残留し、肺の組織反応を来すことを考えると造影実施後は、体位の変換と咳嗽によつて、あるいは直接吸引によつて、造影剤の排除を早期に行なう必要があり、そのためにはA.C.の吸入が有効である。

気管支鏡の実施の前には、分泌物を除去しておくことが必要で、われわれは第2表に示した全例、気管支鏡検査を行なつたが、とくに肺癌の疑のある患者には細胞診も実施しているが、A.C.の吸入によつて気管支病変の確認を容易ならしめることが出来た。

7 Acetyl-Cysteine の副作用について

A.C.の副作用について、われわれの使用例43例中、特に著明なものは認められなかつた。悪心、嘔吐等が本剤によつて惹起されるようなことはなく、酵素製剤に見られるような気道粘膜に対する刺激作用を見ず、僅かに鼻漏の患者が数例あつたにすぎない。

8 結 語

術後肺合併症とくに肺虚脱の原因としては分泌物による気管支閉塞が重要な因子であるが、われわれは手術後喀痰の排出困難、呼吸困難を訴えた31名の患者にAcetyl-Cysteineの吸入を行なわせた結果、気道内分泌物の粘稠度が低下し、それを吸引排除することによつて、肺合併症の発生を未然に防止することが出来た。他の酵素剤との併用については、Acetyl-Cysteine自身、ある酵素のActivatorとなる可能性を考えると、酵素剤の作用を大ならしめて、液化作用を強力にすることが考えられるがなお検討を要するものとする。

文 献

- 1) 藤本 淳ほか：術後肺合併症の予防法としてのアレベール，死腔再換気併用療法，外科の領域，6：12，1230，昭33. 12.
- 2) 石田正統：術後肺合併症の研究，日外会誌，54，713，835，911，1048，昭28～29.
- 3) 石田正統：手術後肺炎および肺虚脱，外科，

- 20 : 996, 昭33.
- 4) 伊丹淳晃：外科的肺疾患における喀痰の生化学的研究，日胸外会誌，**6** : 9, 978, 昭33. 9.
 - 5) 木平 広：Wet caseの麻酔に関する研究特に気管支分泌物の処理を中心として，日胸外会誌，**7** : 11, 1149, 昭34. 10.
 - 6) 九間外喜雄：術後肺虚脱，外科治療，**3** : 1, 41, 昭35. 7.
 - 7) 笹本 浩ほか：エロゾル吸入療法について，綜合臨床，**7** : 7, 昭30. 7.
 - 8) 渡辺千春：術後肺合併症の研究（第1編 臨床編），日外会誌 **53** : 4, 205, 昭27. 7.
 - 9) 綿貫 喆：肺合併症の研究，特に肺虚脱について，日外会誌，**55** : 11, 1091, 昭30. 1.
 - 10) Webb, W. R. & J. Miss : Clinical Evaluation of a New Mucolytic Agent, Acetyl-Cysteine., J. Thoracic and Cardiovas. Surg., **44** : 3, 330, 1962. (Sept.)
 - 11) 吉田良行ほか：術後肺虚脱の7例，日 外 宝，**29** : 4, 1018, 昭35. 7.