

はじめに

近年、特発性間質性肺炎（IIPs）に対して副腎皮質ステロイド剤である prednisolone（PSL）と cyclosporin A（CyA）の併用が有効であった症例が存在することやステロイド抵抗性の症例に対する CyA の有用性が報告されている^{1,2)}。また、CyA の併用により PSL の減量が可能となり副作用を軽減する可能性が報告されている³⁾。今回、当院において間質性肺炎に対して CyA を投与された症例の背景やその有効性と血清マーカーの変化に関して retrospective に検討を行った。

対象と方法

2003年4月から2006年12月まで、札幌医科大学附属病院第三内科で CyA を使用した間質性肺炎症例 16 例。内訳は特発性間質性肺炎（IIPs）11 例（特発性肺線維症（IPF）6 例、非特異型間質性肺炎（NSIP）5 例）と膠原病肺（CVD-IP）5 例（全身性硬化症 2 例、多発性筋炎／皮膚筋炎 3 例）。NSIP は全例 fibrotic NSIP であった。CyA を開始する時は副腎皮質ステロイド剤を併用した。CyA 投与量はトラフ値で 100µg/ml 以上になるように調節した。

CyA の有用性を検討するために、超大量副腎皮

質ステロイド剤投与（パルス療法）の影響を考慮し、パルス療法を行っていない 8 例（IPF 4 例、NSIP 3 例、CVD-IP 4 例）で高分解能 CT（HRCT）所見の変化と血清マーカーの変化を検討した。CyA 治療前後の HRCT 所見は、大動脈弓レベル、気管分岐部レベル、下肺静脈レベル、肺底部レベルの 4 スライスを用いて、2 名の呼吸器科医が治療前後の所見を比較し、改善、不変、悪化の 3 群に分類した。血清マーカーである SP-A、SP-D、KL-6 は、治療前後の HRCT 撮像時期に測定された値を用い、治療前後の推移を検討した。

治療前の血清マーカーの比較は non-repeated measures ANOVA で解析した。CT 所見の群間比較は Yates 補正を加えた χ^2 test で解析した。治療前後の血清マーカー値の比較は paired t-test を用いて比較し $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

CyA 使用前の患者背景（表 1）では、CyA 使用症例は IPF、NSIP、CVD-IP であり、CVD-IP 5 例の HRCT 所見では UIP pattern が 1 例、NSIP pattern が 3 例、DAD pattern が 1 例であった。年齢では CVD-IP 群が若い傾向が見られた。IPF 症例は全例男性であった。酸素投与例は IIPs で 3 例（27.3%）に対し

表 1 CyA 使用対象症例の背景

	IPF (n=6)	NSIP (n=5)	CVD-IP (n=5)
Age (range)	65.5 (53-76)	62.6 (55-70)	52.6 (32-72)
Sex (M/F)	6/0	2/3	3/2
O ₂ 使用症例	2	1	3
Steroid Pulse療法実施症例	2	1	1
使用理由			
・初回治療	3	3	1
・他剤からの切換	1	0	0
・PSL減量過程での追加	2	2	4
併用Steroid量；PSL換算(mg)	23.3±15.1	20.0±7.1	73.0±127.0
・pulse療法なし	15.0±5.8	17.5±5.0	16.25±4.8
・pulse療法あり	40.0	30.0	300.0
副作用による中止症例（症状）	1（肝障害）	1（肝障害）	0

札幌医科大学第三内科

* 研究協力者

表2 CyA投与前の血清マーカー値

	陽性率 (%)	IPF (n=6)	NSIP (n=5)	CVD-IP (n=5)
SP-A (ng/ml)	81	82.9±28.9	62.6±31.9	93.9±26.72
pulseなし		87.4±34.0	61.1±36.7	105.1±18.74
pulse後		74.0 (n=2)	68.6 (n=1)	49 (n=1)
SP-D (ng/ml)	91	393.7±205.3	257.6±166.6	173.2±49.7
pulseなし		402.0±261.8	291.0±172.0	156.3±46.9
pulse後		377.0 (n=2)	124.0 (n=1)	241.0 (n=1)
KL-6 (U/ml)	100	1777.7±826.9	1261.0±580.3	1991.0±741.6
pulseなし		1456.5±788.7	1018.5±238.6	1793.3±809.9
pulse後		2420.0 (n=2)	1694.0 (n=1)	1991.0 (n=1)

てCVD-IPで3例(60%)であった。パルス療法を実施した症例はIIPs 11例中3例、CVD-IP 5例中1例であり、全例がPSLの減量過程でCyAを追加された。少量副腎皮質ステロイド剤とともにCyAが初回から使用された症例は全体で7例であったが、IIPs 11例中6例であったのに対し、CVD-IPでは5例中1例のみであった。パルス療法を行っ

ていない症例のPSL使用量はIPF, NSIP, CVD-IPで各々15.0±5.8 mg, 17.5±5.0 mg, 16.25±4.8 mgであり差は認めなかった。CyAの副作用による中止例はIPF, NSIPで各1例ずつであり、何れも肝機能障害であった。CyA投与前のSP-A, SP-D, KL-6の値はIPF, NSIP, CVD-IPの3群間で有意差は認めなかった(表2)。

CyAの有用性を検討するために、ステロイドパルス療法を実施していない8例(IPF 4例, NSIP 3例, CVD-IP 4例)のHRCT所見と血清マーカーの変化を検討した。CyA投与後のCT所見および血清マーカーの観察期間は平均でIPF 3.3ヶ月, NSIP 3.8ヶ月, CVD-IP 2.5ヶ月であった。CyA治療前後のHRCT所見の変化を改善, 不変, 悪化の3群に分けて検討した。有意差は認めなかったが、改善した症例はCVD-IPに多く悪化した症例はIPFに多かった(表3)。

CyA投与前後のHRCT所見の変化と血清マーカーの変化の関連を検討した。HRCT所見で改善を認めた5例の血清マーカーは、KL-6では差を認めなかったが、SP-A, SP-DはCyA投与後に5例全例

表3 PSL+CyA治療前後のHRCT所見の変化

HRCT所見の変化	IPF (n=4)	NSIP (n=3)	CVD-IP (n=4)
改善	1	1	3
不変	0	1	1
悪化	3	1	0

が有意に低下した(図1)。これに対して、HRCTで悪化を認めた4例ではSP-A, SP-Dに差は認めず、KL-6は有意に増加した(図2)。

考 察

IIPsに対する治療として副腎皮質ステロイド剤単剤での有効性は明らかでなく、またその副作用を軽減する観点からも、現時点ではステロイド剤とcyclophosphamide, あるいは、azathioprineとの併用療法の可能性が示されている⁴⁾。近年、IIPsに対するPSLとCyAの併用が有効であった症例が存在することやステロイド抵抗性の症例に対する有用性が報告されており^{1,2)}、今回、当院における間質性肺炎に対するCyA投与症例の背景やその効果に関してretrospectiveに検討を行った。

今回の検討において、間質性肺炎に対してCyAを使用したのはIIPs 11例とCVD-IP 5例であった。ステロイドパルス療法を行った症例を除いた検討では、CVD-IP群にHRCT所見の改善例が多かった。CVD-IPに対するCyAの有効性はこれまで報告さ

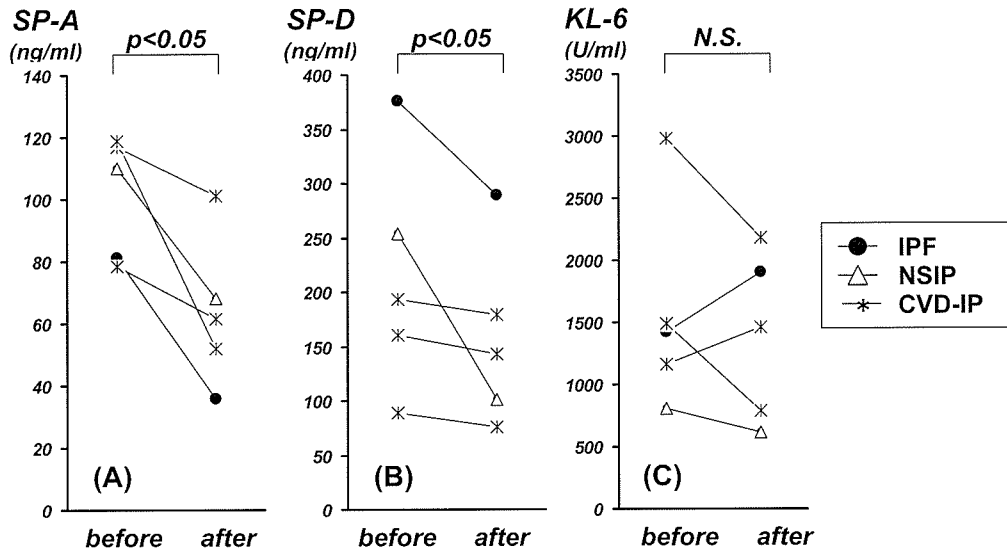


図1 HRCTで改善を認めた5症例の血清マーカーの推移 (A) SP-A, (B) SP-D, (C) KL-6.

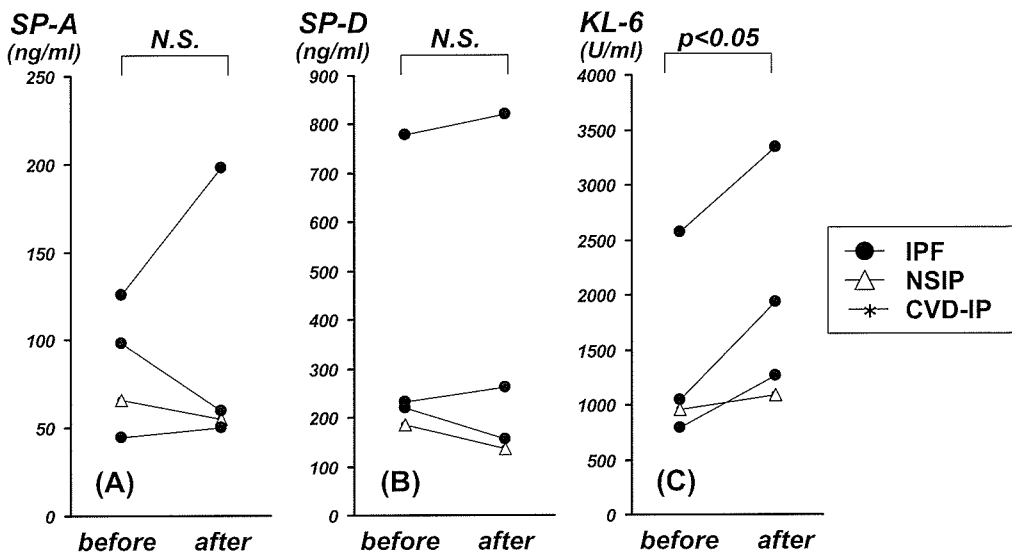


図2 HRCTで悪化を認めた4症例の血清マーカーの推移 (A) SP-A, (B) SP-D, (C) KL-6.

れており^{5,6)}, 今回の結果と同様であった。これに対して、IPFではCyA治療でも悪化した症例が多かった。IPFは難治性かつ治療抵抗性であることを示した結果と考えるが^{4,7)}, 本研究ではCVD-IP症例の多くがステロイド剤の減量過程にCyAが加えられたのに対して、IPF症例の多くが低用量ステロイド剤とともに初回治療としてCyAが開始されており、ステロイド剤の有効性は明らかではないもののIPFの活動性を抑制するのにステロイド剤が不十分であった可能性も考えられた。

我々はこれまで間質性肺炎診療におけるSP-A, SP-Dの有用性を報告してきたが^{8,9)}, 治療効果の指標としての有用性は放射線肺炎で検討したのみであった¹⁰⁾. 今回の検討では、CyA投与によりHRCT所見が改善した症例では、SP-A, SP-DがCyA開始後に有意に低下した。このことは間質性肺炎治療の有効性の指標にSP-A, SP-Dがなり得ることを示唆した。これに対して、KL-6はHRCT所見が悪化した症例で有意に増加し、治療抵抗性の指標になることが示唆された。しかしながら、増悪例での

SP-A, SP-D, 改善例でのKL-6には有意な変化は認められず, 今後, さらに検討症例を増やすとともに, HRCT以外の指標も加えた治療有効性の判定を行う必要性があるものと考ええる。

結 論

PSLとCyAの併用によりHRCT所見が改善する症例があり, CVD-IPに多い傾向であったが, IPFやNSIPにも認められた。血清マーカーであるSP-A, SP-DはCyA治療によるHRCT所見改善の指標として, KL-6は悪化の指標として有用である可能性が示された。本研究では症例数が少なく, 今後症例を蓄積するとともに, 呼吸機能検査や動脈血酸素分圧などの指標もあわせて解析する必要があるものと考ええる。

参考文献

- 1) 坂本晋, 本間栄, 高谷久史, 他. 特発性肺線維症の急性増悪例におけるCyclosporin A投与の有用性に関する臨床的研究. 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. 平成16年度研究報告書. 2005, 581-586.
- 2) 小倉高志. 特発性間質性肺炎(IIPs)におけるシクロスポリンAの効果について. 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. 平成16年度研究報告書. 2005, 626-629.
- 3) 大河内眞也, 海老名雅仁, 木村雄一郎, 他. 特発性肺線維症に対するプレドニンとサイクロスポリンAの併用効果に関する研究. 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. 平成16年度研究報告書. 2005, 648-654.
- 4) 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.
- 5) Gruhn WB, Diaz-Buxo JA. Cyclosporin treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. *J Rheumatol* 1987, 14: 1045-1047.
- 6) 針谷正祥, 原まさ子, 鎌谷直之, ら. 多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対するシクロスポリンA療法に関するアンケート調査. *リウマチ* 2000, 39: 819-828.
- 7) American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 277-304.
- 8) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant protein A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:258-263.
- 9) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 258-263.
- 10) Takahashi H, Imai Y, Fujishima T, et al. Diagnostic significance of surfactant proteins A and D in sera from patients with radiation pneumonitis. *Eur Respir J* 2001, 17: 481-487.

間質性肺炎に対するシクロスポリン (CyA) 併用免疫抑制療法

— 多発性筋炎- 皮膚筋炎症例の検討 —

成田 淳一¹ 坂上 拓郎¹ 田島 俊児¹ 小屋 俊之¹
森山 寛史¹ 寺田 正樹¹ 高田 俊範¹ 長谷川隆志²
下条 文武¹ 鈴木 栄一^{2*}

当施設においてシクロスポリン (CyA) 併用免疫抑制療法を行った多発性筋炎- 皮膚筋炎 (PM-DM) に伴う間質性肺炎 (IP) 26 症例の臨床像を後ろ向きに調べた。疾患内訳は PM1 例, DM12 例, amyopathic DM (ADM) 13 例で, 生存 22 例, 死亡 4 例だった。死亡例は全例 ADM で, 高用量ステロイド+高用量 CyA 療法 (初期トラフ値 300ng/ml) が行われた。死亡例は重度の呼吸不全を有する急速進行型 IP を合併し, 生存例に比し BALF の CD4/8 比が高値で, 肝障害を認めた。ADM に伴う急速進行型 IP は高用量ステロイド+高用量 CyA 療法に抵抗性であり, 新たな治療法の検討が必要である。

背景と目的

間質性肺炎 (IP) の治療では通常副腎皮質ステロイド薬が第一選択とされるが、治療抵抗例や有害事象例では、免疫抑制薬の使用が試みられてきた。多発性筋炎-皮膚筋炎 (PM-DM) では致死性的 IP を合併することがあり、CyA の有効例が報告されてきたり、IP における CyA 療法の前向き治療研究はなく、真の有効性、適応対象、開始時期、薬剤有効域等は、未だ明らかにされていない。当施設では 2002 年より PM-DM に伴うステロイド抵抗性 IP に対し、高用量ステロイドと高用量 CyA (初期トラフ値 300ng/ml) の併用療法を行っている。CyA 併用療法の治療効果と致死性的 IP の臨床的特徴を明らかにする。

対象と方法

1997 年 1 月から 2006 年 6 月の間に当施設で初回治療を行った IP を伴う PM-DM 症例を対象として、臨床像を後ろ向きに解析し、生存例と死亡例について比較検討する。

結 果

対象背景を表に示す (表 1)。対象は全 26 症例、平均年齢 55 歳、男女比は男性 9 例、女性 17 例だった。疾患内訳は、多発性筋炎 (PM) 1 例、皮膚筋炎 (DM) 12 例、amyopathic DM (ADM) 13 例であった。生存 22 例 (84.6%)、死亡 4 例 (15.4%) で、両群間で性別、年齢に有意差はなかった。死亡 4 例は全例 ADM であった。

治療内容を表に示す (表 2)。プレドニゾロン (PSL) の初期量は平均 51.2mg で、ステロイドパルス療法が 13 例 (50%)、CyA 併用は 13 例 (50%) で行われた。生存 22 例中、ステロイド単独治療例

表 1 対象背景

	全症例	生存例	死亡例	P-value
症例数	26	22 (84.6%)	4 (15.4%)	
性別 (M/F)	9/17	7/15	2/2	0.591
年齢 (mean±SD)	55.1±13.6	54.4±14.6	58.8±5.1	0.414
診断				
PM	1	1	0	0.094
DM	12	12	0	
ADM	13	9	4	

は 13 例、CyA 併用例は 9 例であったが、うちステロイド抵抗性のため CyA が併用された症例は 4 例だった。死亡例は全例ステロイド抵抗性で高用量 CyA 療法が行われた。以下、臨床像をステロイド有効例、ステロイド抵抗性 CyA 有効例 (CyA 有効例)、死亡例 (CyA 無効例) の 3 群で比較した。

入院時検査データを表に示す (表 3)。死亡例は ADM のため CK 値は低値であるが、肝障害が認められた。また、動脈血液ガス分析で有意な低酸素血症と AaDO₂ の開大を認めた。気管支肺胞洗浄では、総細胞数、リンパ球分画には 3 群間で有意差はなかったが、CyA 有効例で好中球分画の上昇がみられ、死亡例で CD4/8 比が高かった (表 4)。

つぎに、検査値の推移を 1) 入院から治療開始、2) 初期治療開始後、3) CyA 開始後に分けて比較検討した。

入院時と治療開始時の AaDO₂ (mean±SD, Torr) はそれぞれ、ステロイド有効例 20.3±6.0、18.8±10.7、CyA 有効例 22.1±18.6、44.1±14.7、死亡例 44.0±3.8、97.6±37.9 であり、血清アルブミン値 (mean±SD, g/dl) はステロイド有効例 3.6±0.6、3.5±0.6、CyA 有効例 3.0±0.3、2.4、死亡例 3.4±0.2、2.6±0.5 であった。死亡例は生存例に比し、より急激な呼吸不全と低アルブミン血症の進行がみられた。

初期治療開始後、ステロイド有効例、CyA 有効例では CRP、CK は徐々に低下し、4 週以内に概ね正常化した。治療開始時と 1 週後、2 週後、4 週後の AaDO₂ (mean±SD, Torr) はそれぞれ、ステロイド有効例 16.8±10.6、12.9±11.3、10.4±8.5、5.1±10.5、CyA 有効例 40.0±14.5、29.1±4.6、36.3±16.2、29.5±13.9、死亡例 80.6±46.1、

1 新潟大学大学院医歯学総合研究科
内部環境医学講座 (第二内科)
2 同 医歯学総合病院 医科総合診療部
* 分担研究者

表 2 治療

	全症例 (n=26)	生存例 (n=22)	死亡例 (n=4)	P-value
PSL初期量 (mg/日, mean±SD)	51.2 ± 12.1	50.0 ± 12.7	57.5 ± 5.0	0.356
Steroid pulse施行例	13 (50%)	9 (40.9%)	4 (100%)	
Steroid単独治療症例	13 (50%)	13 (59.1%)	0 (0%)	
CyA併用治療症例	13 (50%)	9 (40.9%)	4 (100%)	
目標トラフ値				
100~150 ng/ml	6	6	0	
250~300 ng/ml	7	3	4	
初診から治療開始 までの日数 (mean±SD)		30.8 ± 30.3	11.0 ± 11.5	0.136

表 3 入院時検査データ

	ステロイド有効例 (n=13)	CyA有効例 (n=4)	死亡例 (n=4)
WBC (/μl)	6292.3 ± 1790.3	8310.0 ± 3942.4	3982.5 ± 756.6
CRP (mg/dl)	0.77 ± 1.70	4.3 ± 4.9*	1.7 ± 1.8
CK (IU/L)	1013.4 ± 1272.5	2192.8 ± 3084.4	158.5 ± 54.2
LDH (IU/L)	679.2 ± 362.9	733.0 ± 795.3	499.5 ± 81.5
GOT (IU/L)	53.1 ± 35.2	106.3 ± 105.9	188.7 ± 202.3
GPT (IU/L)	38.4 ± 28.5	65.0 ± 48.0	157.8 ± 203.8
TP (g/dl)	6.8 ± 0.6	6.5 ± 0.4	6.7 ± 0.4
Alb (g/dl)	3.6 ± 0.6	3.0 ± 0.3	3.4 ± 0.2
ANA (+)	9 (69.2%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)
Jo-1 (+)	2 (15.4%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)
KL-6 (U/ml)	1127.8 ± 454.1	769.3 ± 570.9	797.0 ± 180.5
BGA (Torr)			
PaO ₂	81.8 ± 8.8	82.7 ± 14.1	63.4 ± 8.6*
PaCO ₂	41.5 ± 3.8	36.2 ± 4.1	37.1 ± 1.2
AaDO ₂	16.4 ± 9.0	22.1 ± 18.6	40.3 ± 8.0*

*: ステロイド有効例との比較 P<0.01

82.2±43.0, 90.9±51.6, 196.0±224.3であった。ステロイド有効例は開始時の AaDO₂ の開大が小さく、治療後に更に改善するが、CyA 有効例は開大が大きく、治療による改善も乏しい。死亡例では AaDO₂ 80 Torr 以上の重度の呼吸不全が持続した。

CyA 導入時の AaDO₂ は CyA 有効例 33.4±18.8 Torr, 死亡例 86.9±36.9 Torr であった。CyA 開始後、CyA 有効例では AaDO₂ が 4~8 週で緩やかに改善し病態の安定化が得られたのに対し、死亡例では全く改善が得られず、2 週目以降に急激に悪化し 4 週で全例死亡した。死亡までの治療日数は 49.0±13.8 日であった。

考 察

PM-DM に伴う IP はときに治療抵抗性で致死的となるが、未だ確立された治療法はない。近年、こうした治療抵抗性 IP に対する CyA の有効例が報告されている¹⁾が、前向き治療研究はなく、多剤併用例も多いことから、CyA の真の有効性、適応対象、開始時期、薬剤有効域等は明らかにされていない。したがって、治療法の選択にあたり、致死の間質性肺炎の臨床的特徴や危険因子について明らかにすることは極めて重要である。そこで、本研究では PM-DM に伴う IP 症例を、ステロイド有効例、ステロイド抵抗性 CyA 有効例、死亡例の 3 群に分け、その臨床像を経時的に検討した。

表4 気管支肺胞洗浄検査

	ステロイド有効例 (n=12)	CyA有効例 (n=4)	死亡例 (n=4)
総細胞数 (×10 ⁶ /ml)	3.2 ± 1.4	5.5 ± 2.8	5.6 ± 2.4
AM (%)	51.2 ± 20.6	49.5 ± 31.2	61.1 ± 23.5
Lym (%)	41.0 ± 22.5	38.2 ± 31.1	35.2 ± 21.8
Neut (%)	4.2 ± 5.1	11.2 ± 6.1** §	1.6 ± 2.6
Eo (%)	3.6 ± 6.0	1.4 ± 0.9	0.58 ± 0.49
CD4/CD8 ratio	0.44 ± 0.53	0.70 ± 0.64	1.9 ± 0.9*
CD3 (%)	78.7 ± 16.3	89.0 ± 12.8	63.2 ± 23.3
CD19 (%)	5.3 ± 4.3	4.0 ± 3.0	11.9 ± 12.0

*, **: ステロイド有効例との比較 P<0.01, P<0.05 § : 死亡例との比較 P<0.05

入院時検査では、死亡例は重度の呼吸不全と肝障害を有していた。BALでは、CD4/8比の低下がないことが致死性IPの特徴と考えられた。ステロイド抵抗性CyA有効例では好中球分画の上昇がみられ、以前から言われている治療抵抗例の報告に合致するところである^{2,3)}が、我々の症例では高用量CyA療法で救命可能であった。

治療開始までの経過では、AaDO₂で平均53.7 Torr程度悪化する急速進行型の呼吸不全と低アルブミン血症の進行が死亡例の特徴であった。また、生存例でもステロイド抵抗例では、治療開始までにCRP, CK, LDH, AaDO₂の有意な悪化が認められており、入院後経時的にデータが悪化する病勢の強い症例では、ステロイド単独ではなく、早期からCyAを併用すべきと考えられた。

死亡例の治療開始後の経過は、呼吸不全の進行を一時的に抑制した程度で、CyA併用後も4週で全例死亡している。当施設でのCyAはステロイド抵抗性と判断後sequentialに導入されているため、導入時期にバラツキはある。しかし、死亡例では、5日目、7日目と比較的早期からCyAが導入された症例でも経過は同様であるため、これらは導入時期によらず、高用量ステロイドと高用量CyA療法に抵抗性と考えられた。

近年ADMに伴う治療抵抗性IPに対し、corticosteroids+CyA+cyclophosphamide pulseの3剤併用療法の有効例が報告されている^{4,5)}。しかし、免疫抑制薬の効果発現までにはある程度の時間を

要することを考慮すると、週単位で致死的な呼吸不全に至るこのような症例に対しての有効性は明らかではない。また、生存例と死亡例では臨床像や治療反応性が大きく異なり、単なる同一疾患の軽症型と重症型としての違いではなく、全く異なる肺障害機序が働いている可能性もあり、詳細な病態解明が急がれる。

結 論

ADMに伴う急速進行型のIPは高用量ステロイド+高用量CyA療法に抵抗性であり、新たな治療法の検討が必要である。

参考文献

- 1) Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, Kita Y, Kawai M, Saito Y. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: Prediction and treatment with cyclosporine. J Rheumatol 1999; 26: 1527-1533.
- 2) Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Harton PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 2002; 47: 614-622
- 3) Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C,

- and Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 273-284.
- 4) Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, Fukami T, Matsuno O, Nureki SI, Ueno T, Tsuda T, Kumamoto T. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2005; 1-4.
- 5) Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, Amano K, Takeuchi T. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1719-1726.

急性増悪の治療

特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP

橋 和延 井上 義一* 井上 康 太田麻衣子
新井 徹 林 清二 坂谷 光則

特発性間質性肺炎の急性増悪時の治療は経験的にステロイドパルス療法や免疫抑制剤による治療が行われるが確立した治療法はなく、死亡率は80%以上である。当院においても2003年1月から2005年12月までの3年間に検討した19例中14例死亡(74%)と予後は不良であった。

急性肺障害にエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)が有効であるという報告があり、特発性間質性肺炎の急性増悪時にも使用が試みられ始めてきた。2006年1月から8ヶ月間に当院で特発性間質性肺炎の急性増悪に対してPMX-DHPを4例に施行した。年齢は64-78歳、男性2例、女性2例であった。短期効果(PMX施行中-1ヶ月以内)が得られたのは3例、長期効果(PMX施行1ヶ月以後)が得られたのは1例であった。短期効果が得られた3例中2例、長期効果が得られた1例中1例が無治療群であった。症例数は少ないが、無治療群に有用である可能性があり、今後のさらなる検討を要する。

Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Kazunobu Tachibana, Yoshikazu Inoue, Yasushi Inoue, Maiko Ohta,
Toru Arai, Seiji Hayashi and Mitsunori Sakatani

Department of Internal Medicine, NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

Patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis have usually been treated with methylprednisolone pulse therapy in combination with immunosuppressants, which do not improve the prognosis of them and the mortality has been reported to be more than 80%. In our hospital, it is 74% (14/19) over a 3-year period from 2003 to 2005.

Polymyxin B-immobilized fiber (PMX) treatment has been effective in sepsis. Recent reports have suggested that PMX treatment may improve oxygenation in patients with acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS). In this study, we investigated whether direct hemoperfusion with PMX could be effective in acute exacerbation of clinical IPF patients. Four patients with a clinical diagnosis of IPF who developed acute exacerbation were included in this study during January to August in 2006. They consisted of two men and two women with age between 64 and 78. Three patients out of four were improved in a short time of period (within one month after PMX treatment) and One of them was improved in a long time period (more than one month after PMX treatment). Two patients out of three effective cases in a short term and one effective case in a long term were not treated with any steroid and immunosuppressant therapy. These data suggest a potential beneficial effect of PMX treatment on acute exacerbation of IPF, especially on cases without any treatment before.

Table 1 Mortality and cause of death

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) は原因不明の間質性肺炎の総称で、そのうち特発性肺線維症 (IPF) は特発性間質性肺炎の半数以上を占め、慢性かつ進行性に高度の線維化と肺胞構築の改変を呈し、不可逆的な蜂巢肺の形成をきたす予後不良の疾患である。IPF の慢性経過中に両肺野に新たな浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態がみられ、“IPF の急性増悪 (acute exacerbation)” として日本から最初に発信、提唱された概念で¹⁾、欧米でも 2002 年の ATS/ERS 国際多分野合意分類に “acute exacerbation” という言葉が明記され認識されるようになっていく。2001 年から 2006 年までの 5 年間の国立病院機構政策呼吸器ネットワーク共同研究のデータでは、急性増悪は特発性肺線維症 (IPF) の死因の主な原因の一つとなっている (Table 1)。

IPF 急性増悪の治療

急性増悪の病理組織所見が DAD (diffuse alveolar damage) であることから、その成因には急性肺障害や炎症病態が強く関与していることが推定され、これを根拠としてこれまでステロイドパルス療法に代表される免疫抑制療法が行われてきた。現に診断と治療の手引きにおいても、mPSL パルス療法 (1g/日を3日間, 1週間隔, 1-4クール), あるいは mPSL 漸減法 (2mg/kg/日を2週間, 次いで 0.5-1.01mg/kg/日を2週間) (両者とも場合によっては免疫抑制剤を併用してもよい) といった方法が治療例として明記されている。しかしながら、その治療成績と予後は著しく不良であり、一般に死亡率は 80% 以上である¹⁾。当院においても 2003 年 1 月から 2005 年 12 月までの 3 年間に検討した 21 例 (男性 16 例, 女性 5 例, 年齢 62-85 歳) 中 16 例死亡 (76%) と予後は不良であった (Fig. 1)。

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科、臨床研究センター

* 分担研究者

Death (%) #	IPF/UIP 31/50 (62%)	IIP/FNSIP 20/70 (29%)
Cause of death		
→ Resp failure	13/31	8/20
→ Acute Ex	9/31	1/20
Infection	1/31	3/20
Malignancy	3/31*	5/20**
heart failure/IHD	2/31	1/20
SAH	1/31	0/20
Thrombosis	0/31	1/20
Unknown	2/31	0/20

p < 0.0005
* 2 lung cancer, 1 gastric cancer ** 4 lung cancer, 1 HCC

○当院において 2003. 1

エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) はエンドトキシン中和作用を有するポリミキシン B を化学的に固定した線維をカラム内に充填し血液透析と同様の方法で体外循環させ敗血症においてエンドトキシンを除去する治療法である²⁾。急性肺障害、急性呼吸促進症候群 (ALI/ARDS) に対するエンドトキシン吸着療法の有効性が近年報告されており、従来、ARDS の死亡率は 50-80% であったが、津島らの報告では PMX-DHP の導入により 2 例の ARDS と 18 例の ALI で死亡率が 20% まで改善がみられた³⁾。この結果をもとに、類似の病態が推定される特発性間質性肺炎の急性増悪時にも使用が試みられ始めてきた。例えば藤原らの報告では特発性間質性肺炎の急性増悪 4 例中 3 例で有効で、2 例では人工呼吸器からの離脱が可能であったとしている⁴⁾。

目 的

ステロイドパルス療法に反応しなかった IPF の急性増悪症例に対して PMX-DHP を試み、効果について検討する。

対象と方法

対 象

PMX-DHP を施行した患者の背景を Table 2 に示す。平均年齢は 71 歳であり、診断は IPF 1 例、画像上明らかな蜂巢肺を認めない IIPs 3 例であった。

【患者背景】

症例	年齢(歳)	性別	診断	診断から急性増悪までの期間(月)	前治療の有無
1	73	M	IPF/UIP	12	無
2	62	M	IIPs	38	無
3	70	M	clinical IPF	12	有
4	75	M	clinical IPF	59	有
5	68	F	IIPs	1	無
6	75	M	clinical IPF	132	無
7	82	F	IIPs	36	無
8	74	M	clinical IPF	96	無
9	74	M	IPF/UIP	1	無
10	71	M	clinical IPF	25	無
11	78	M	IPF/UIP	6	無
12	85	F	IIPs	19	有
13	82	M	clinical IPF	132	無
14	70	M	clinical IPF	36	無
15	72	M	IIPs	3	無
16	79	F	clinical IPF	1	無
17	63	M	IPF/UIP	101	無
18	67	M	IIPs	33	無
19	76	F	IIPs	1	無
20	73	M	clinical IPF	79	無
21	78	M	IIPs	20	無

IPF:idiopathic pulmonary fibrosis, UIP:usual interstitial pneumonia
IIPs:idiopathic interstitial pneumonias

* HRCT上蜂巢肺honeycombingを認めるものをclinical IPF、
明らかに認めないものをIIPsとした。

【死亡率】

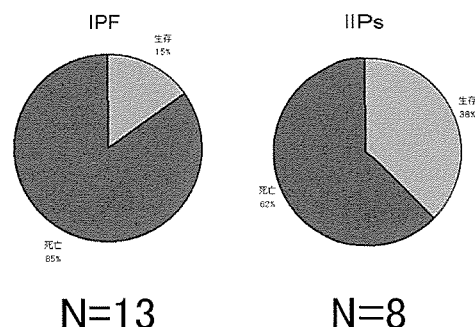


Fig. 1 特発性間質性肺炎急性増悪例の死亡率

Table 2 PMX-DHP を施行した患者の背景

Case	Sex/Age	Diagnosis	Duration KL-6 previous (months)	therapy	Dead/Alive
1	73/M	IPF	84	None	dead
2	78/M	IIP	132	None	dead
3	69/F	IIP	14	PSL	dead
4	64/F	IIP	84	PSL	dead

IPFの急性増悪(特発性間質性肺炎第4次改訂)の基準を満たし、感染や心不全などを除外できている患者を対象とした。

方法

PMX-DHPはトレミキシンPMX-20R (TORAY Medical)を用い、大腿静脈よりセルジンガー法によりカテーテルを挿入し、1回4-6時間、脱血量は80 mL/minにて行った。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを用いた。PMX-DHP施行前に血液ガス、血清KL-6、SP-D、β-Dグルカン、エンドトキシン等を測定し、終了後も経時的に測定した。

結果

症例1は73歳、男性、IPFで発症は1999年。急性増悪になるまで無治療で経過観察されていた。

既往症は自己免疫性肝炎による肝硬変 (child

B)、糖尿病、高血圧。IPFの急性増悪と診断し、3日間のステロイドパルスに引き続き4日目にPMX-DHPを4時間施行。施行中より酸素飽和度の改善を認め、施行後、酸素投与量もリザーバーマスク15 L/minから鼻カニューラ6 L/minに減量が可能となり、HRCTでもスリガラス陰影の改善を認めた。第49病日に再増悪を来す

まで30日以上の間、病状は安定していた。再増悪時、3日間のステロイドパルスと同時にPMX療法を6時間施行し、人工呼吸器のFiO₂を1.0から0.5に下げるまで改善したが、第54病日に呼吸不全ではなく、既往の肝硬変の悪化による肝不全のため死亡された。2度のPMX療法とも直前、直後の末梢血の白血球数、特に好中球数の低下を認め、PMXカラムによる吸着の可能性が示唆された (Fig. 2 A-C)。

症例2は78歳男性、発症は1995年。IIPs (画像上明らかな蜂巢肺を認めず)として他院で無治療で経過観察されていた。既往症は陈旧性心筋梗塞、糖尿病、高血圧。急性増悪と診断し、3日間のステロイドパルスに反応を認めなかったため8日目にPMX-DHPを4時間施行。施行後、酸素投与量はリザーバーマスク15 L/minからは減量できなかったが、呼吸困難感は改善した。しかし、呼吸不全が

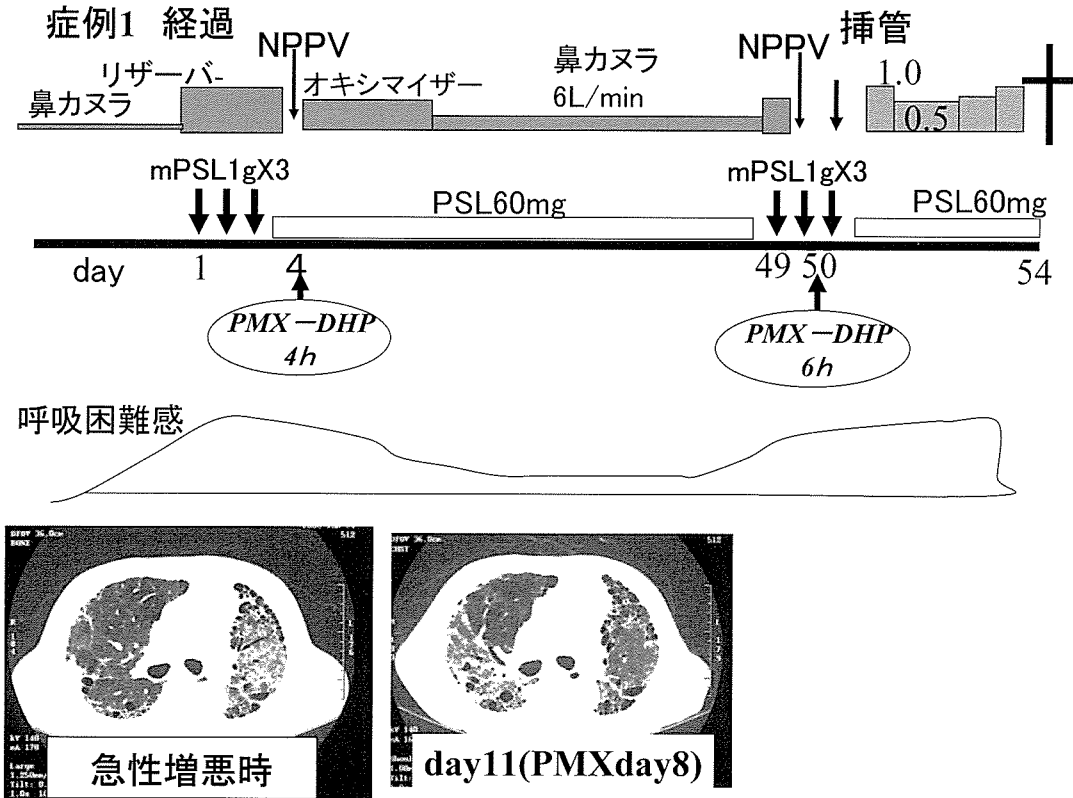


Fig. 2 A

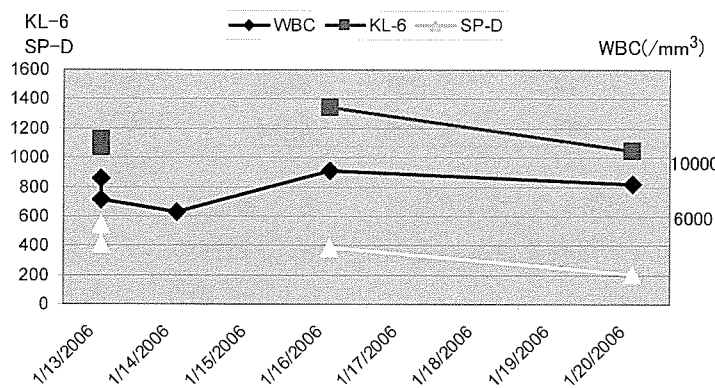


Fig. 2 B

徐々に進行し第 15 病日に死亡された。本例でも PMX-DHP の直前、直後の末梢血の白血球数、特に好中球数の低下を認めた。

症例 3 は 69 歳女性、発症は 2004 年。IIPs (画像上明らかな蜂巣肺を認めず) として直後よりステロイドパルス。以後、2005 年 6 月、2006 年 3 月、2006 年 6 月 (今回) といずれもステロイド減量中の急性増悪。既往症は高血圧、耳鳴。3 日間のステロイドパルスに引き続き 3 日目に PMX-DHP を 4 時間

施行したが、酸素可能な改善なく、4 日目に呼吸不全で死亡された。

症例 4 は 64 歳女性、1999 年、IIPs (画像上明らかな蜂巣肺を認めず) と当院で診断され、他院で無治療で経過観察されていた。2005 年 12 月急性増悪を来し、前医にて 2 度ステロイドパルス施行され、1 度目有効、2 度目無効にて当院転院。既往症は異型狭心症、糖尿病、高血圧、腰椎圧迫骨折。転院後人工呼吸管理となり、3 日間のステロイドパルス

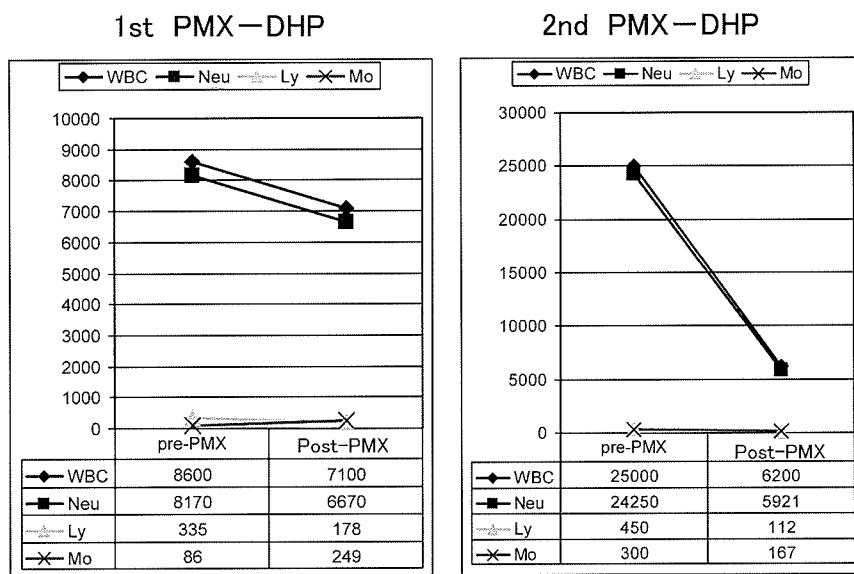


Fig. 2 C

に並行して2日目にPMX-DHPを4時間施行したところ、第4病日にPaO₂/FiO₂が102から178まで改善した。第6病日に再増悪したため、PMX-DHPを4時間施行した。第7病日にPaO₂/FiO₂が82から130まで改善したが徐々に呼吸不全が進行し第12病日に死亡した (Fig. 2 D)。

短期効果 (PMX 施行中 - 1 ヶ月以内) が得られたのは3例、長期効果 (PMX 施行 1 ヶ月以後) が得られたのは1例であった。短期効果が得られた3例中2例、長期効果が得られた1例中1例が無治療群であった (Table 3)。

考 察

IPFの急性増悪に対する治療は、従来、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤の大量投与などが経験的に行われてきたが、死亡率は80%以上であり、有効な治療法が確立されていないのが現状である⁵⁾。

PMX-DHPにおいては、ポリミキシンB (ポリペプチド系抗生物質であり、エンドトキシンに対して中和作用を有している) をポリスチレン系不溶担体に化学的に固定した線維をカラム内に充填し、血液透析と同様の方法で体外循環させ、PMXカラムを通過させることで血液中よりエンドトキシンを除去し得る。PMX-DHPの保険適応はエンドトキシンショックを伴う敗血症であるが、その後

の臨床適応の過程で血中エンドトキシン濃度が低い症例やグラム陽性球菌による敗血症症例に対しても治療効果を認めるなど、エンドトキシン以外のメデイエーターを吸着するのではないかと考えられている⁶⁾。近年、ARDS/ALIにPMX-DHPを用い有効との報告が相次いでいる。これらの血液浄化療法での改善の作用機序としては、本来吸着すると考えられるエンドトキシンの他に、単球、マクロファージ、好中球、好中球エラスターゼやIL-8などのサイトカインが取り除かれている可能性がある^{5,7-9)}。今回の症例では4例中2例でPMX-DHP直後に末梢血の白血球数、特に好中球数の低下を認め、PMXカラムによる吸着の可能性が示唆された。

なお、施行時間については施設要因で4-6時間としたが、ARDSに対するPMX-DHPにおいては、長時間施行によって病態を早く改善できる可能性や、より重症な患者を救命できる可能性が拮がるとの報告があるため、IPFの急性増悪時にも施行時間や試行回数更の今後の検討が必要と考える。PMX-DHP施行に伴う合併症 (出血、血圧低下等) は特に認められなかった。

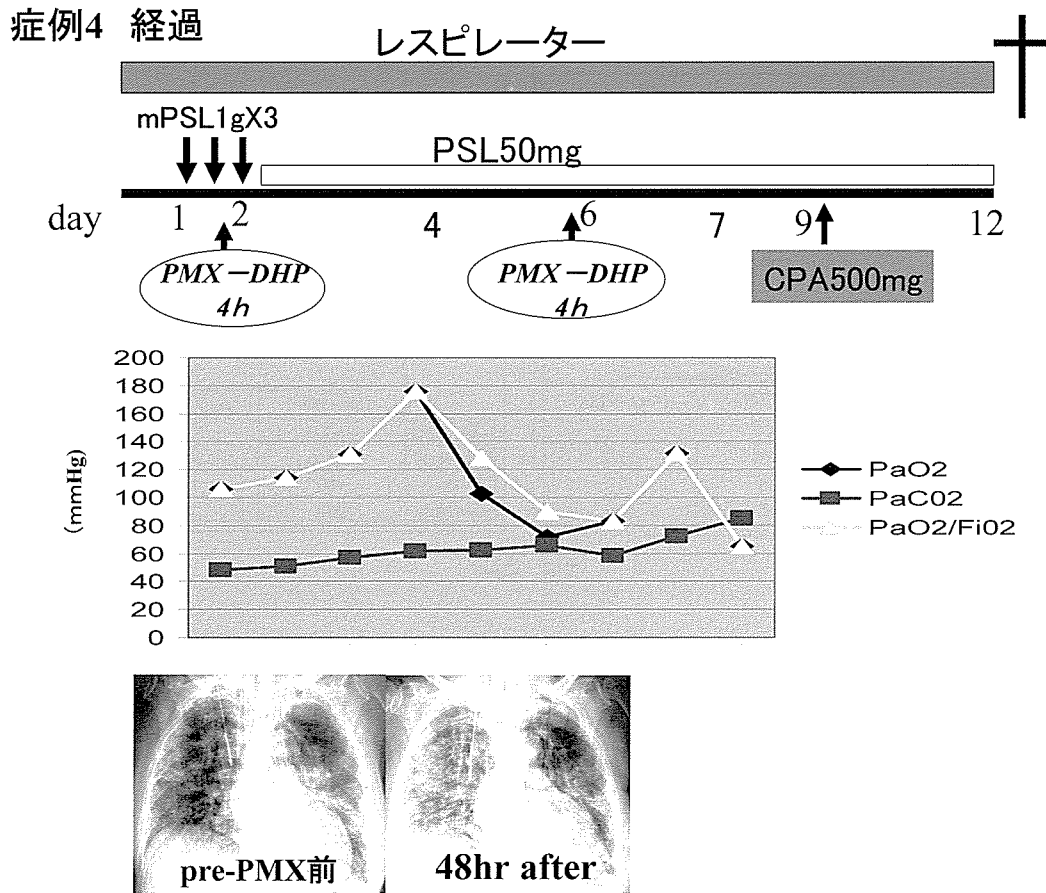


Fig. 2 D

Table 3. 治療効果

短期効果 (PMX施行中— 1ヵ月以内)

	酸素化能改善	画像改善	自覚症状改善	
症例1 (IPF)	O	O	O	
症例2 (IIP w/o H)	X	X	O	H: honeycomb
症例3 (IIP w/o H)	X	X	X	O: あり
症例4 (IIP w/o H)	O	X	—	X: なし
				—: 判定不能

長期効果 (PMX施行1ヵ月以後)

	酸素化能改善	画像改善	自覚症状改善	1ヵ月後生存
症例1	O	O	O	O
症例2	X	X	O	X
症例3	X	X	X	X
症例4	X	X	—	X

結 論

IIPsの急性増悪に対してPMX-DHPを4例に施行した。短期効果(PMX 施行中-1ヶ月以内)が得られたのは3例, 長期効果(PMX 施行1ヶ月以後)が得られたのは1例であった。短期効果が得られた3例中2例, 長期効果が得られた1例中1例が無治療群であった。症例数は少ないが, 無治療群に有用である可能性があり, 今後のさらなる検討を要する。

参考文献

- 1) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き, 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. 2004 南江堂.
- 2) Aoki H, Kodama M, Tani T, *et al.* Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 1994; 167: 412-417.
- 3) Tsushima K, Kubo, 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) 藤原美鈴, 平松久弥子, 阿部信二 ほか. 間質性肺炎の急性増悪に対するエンドトキシン吸着療法の試み. エンドトキシン血栓救命治療研究会誌 2005; 9: 224-228.
- 5) Kondou Y, *et al.* Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103 (6) : 1808-12.
- 6) 小路久敬. エンドトキシン吸着療法の現状と将来. 先端医療シリーズ13・腎臓病, 腎臓病の最新医療 先端医療技術研究所; 2000: 332-337.
- 7) Kushi H, Miki T, Okamoto K, *et al.* Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005; 9: R653-R661.
- 8) Tsujimoto H, Ono S, Hiraki S, *et al.* Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock. *J Endotoxin Res* 2004; 10: 229-237.
- 9) Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, *et al.* Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 2004; 188: 150-156.

間質性肺炎の急性増悪および急性間質性肺炎に対する PMX を用いた血液浄化療法の有効性

石本 裕士¹ 迎 寛¹ 角川 智之² 福田 祥子¹
岩田 敦子¹ 雨森 美里¹ 卜部 奏子¹ 久富 恵子¹
宮崎 華子¹ 坂本 憲穂¹ 原田 孝司³ 河野 茂^{1*}

PMX を用いた血液浄化療法が特発性肺線維症の急性増悪に対して有効であるという報告があり、びまん性肺胞傷害 (DAD) に対する効果が期待されている。われわれの施設でも DAD に対する PMX 療法に取り組んでおり、実施 12 症例の検討を行った。半数の症例は死亡したものの、PMX 療法が酸素化の有意な改善をもたらすことが確認できた。

Efficacy of Polymyxin B-immobilized fiber direct hemoperfusion treatment on acute exacerbation of interstitial pneumonia and acute interstitial pneumonia

Hiroshi Ishimoto¹, Hiroshi Mukae¹, Tomoyuki Kakugawa², Sachiko Fukuda¹
Atsuko Iwata¹, Misato Amenomori¹, Knanako Urabe¹, Keiko Hisatomi¹,
Hanako Miyazaki¹, Noriho Sakamoto¹, Takashi Harada³, and Shigeru Kohno¹

¹ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

² Kitakyusyu City Yahata Hospital

³ Division of Renal Care Unit, Nagasaki University School of medicine

Acute exacerbation of interstitial pneumonia (Aex-IP) and acute interstitial pneumonia (AIP) are rapidly progressive fatal diseases. High dose corticosteroids and immuno-suppressive agents are recommended treatment for those diseases, but efficacy of these therapies remains unproven. Recent reports have suggested that PMX treatment improves oxygenation in patients with acute lung injury / acute respiratory distress syndrome, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.

We investigated whether PMX treatment was effective in Aex-IP and AIP. In this study, 12 patients (10 patients with Aex-IP and 2 patients with AIP) received PMX-DHP. Hypoxemia improved significantly after PMX treatment. The survival ratio was 6/12 in these patients. PMX treatment may have beneficial effect to Aex-IP and AIP. Further studies are needed to clarify this efficacy.

はじめに

間質性肺炎の急性増悪および急性間質性肺炎は、びまん性肺胞傷害 (DAD) がその本態とされ、予後不良な病態である。なかでも、特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪では死亡率が 80% に上るともいわれている¹⁾。ステロイド薬、免疫抑制薬、エラスターゼ阻害薬などがその治療に用いられているが、その効果に否定的な意見もあり、十分な治療法は未だに確立されていない。近年、IPF の急性増悪に対してポリミキシン B 固定化カラムを用いた血液浄化療法 (PMX-DHP) が有用であったとする報告^{2,3)} がなされ、間質性肺炎の急性増悪に対する新たな治療手段として PMX-DHP が期待されている。われわれの施設においても同病態に対して PMX-DHP 療法に取り組んでおり、その有用性について検討を行った。

対象および方法

2006 年 2 月から 12 月までに間質性肺炎の急性増悪または急性間質性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法が無効あるいは一時的な効果があってもすぐ再燃がみられた 12 症例を対象とした (表 1)。PMX-DHP は大腿静脈に留置したダブルルーメンカテーテルをブラッドアクセスとし、血液ポンプ 100ml/分にて 4 時間実施し、病状に応じて 2 回から 4 回施行した。全例で経過中の血液ガス所見や血清マーカーなどを検討した。なお、KL-6、SP-A、SP-D、MCP-1、顆粒球エラスターゼは 5 症例で測定し検討した。

結 果

12 例中 6 例は死亡したが、全症例において PMX-DHP 実施前後における酸素化の改善が認められた。また、PMX-DHP 実施直前および直後の血球計数、

血液ガス所見、間質性肺炎のマーカーの検討では、白血球、血小板、SP-A、MCP-1 の有意な低下がみられた。また顆粒球エラスターゼは PMX-DHP 直後有意に増加した (表 2) が、72 時間、2 週間後の経過では減少傾向がみられた。なお、白血球および血小板の減少は、一時的であり臨床的な問題を生じることにはなかった。

考 察

間質性肺炎の急性増悪、特に IPF の急性増悪は予後が極めて厳しい病態にも関わらず、現在、有効な治療手段が確立されていない。しかし、ここ数年において、本病態に対する PMX-DHP の有用性が注目されてきている。今回の検討では、6 症例の救命に成功できており、死亡した 6 症例においても一時的ではあったが酸素化の改善が認められた。また、膠原病肺を基礎疾患とする症例は全例生存しているなど、基礎疾患による予後の差があるものと考えられた。

PMX-DHP は、元来エンドトキシン血症を対象とした血液浄化療法であるが、塩酸吸入によるラット肺障害モデルの検討⁴⁾において、その有効性が確認され、非感染性の病態に対する治療法としての可能性が示されている。今回の検討では、間質性肺炎のマーカーとなる SP-A、MCP-1 の有意な低下が認められた。顆粒球エラスターゼの一過性の上昇の機序として、顆粒球が吸着により活性化される可能性も考えられる。また、間質性肺炎の各種マーカーの変化に解離がある原因として、SP-A は半減期が短いとされており⁵⁾、その結果として鋭敏に病態を反映した可能性も考えられた。

PMX が単核球の NFκB を介した細胞内情報伝達を阻害するという報告⁶⁾があり、炎症細胞に対する作用が、間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP の作用機序である可能性も推察される。われわれも、PMX 実施前後における白血球の細胞内情報伝達に関わる検討を行っており、PMX 施行後に単核球中の ERK1/2 リン酸化が軽減する傾向を確認している。

PMX-DHP の DAD に対する作用機序の解明と、比較対象を考慮した大規模な臨床試験などによる効果の確認が今後の課題と考える。

1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
感染免疫学講座 (第 2 内科)

2 北九州市立八幡病院内科

3 長崎大学医学部歯学部附属病院血液浄化療法部

* 分担研究者

表1 症例の背景および予後

	基礎疾患	年齢	性別	前治療	急性増悪の契機	PMX回数	人工呼吸	転帰
1	IPF / UIP	63	F	PSL 10mg, CPA 50mg	感染(上気道炎)	3	あり	死亡(6W)
2	IPF / UIP	61	F	PSL 10mg, CPA 50mg	明らかな誘因なし	2	なし	生存
3	IPF / UIP	81	F	なし	感染(上気道炎)	2	あり	死亡(3W)
4	IPF	69	M	PSL 10mg, CyA 50mg	感染(上気道炎)	4	あり	死亡(3W)
5	NSIP	65	M	なし	VATS肺生検	2	なし	生存
6	塵肺(炭坑)	83	M	PSL 5mg	感染(上気道炎)	2	あり	死亡(3W)
7	塵肺(造船)	82	M	なし	感染(上気道炎)	2	なし	生存
8	膠原病肺(SjS)	70	F	なし	明らかな誘因なし	2	あり	生存
9	膠原病肺(RA)	70	F	PSL 6mg	明らかな誘因なし	2	あり	生存
10	膠原病肺(ADM)	70	M	なし	明らかな誘因なし	2	あり	生存
11	なし	75	F	なし	明らかな誘因なし	4	あり	死亡(2W)
12	なし	79	M	なし	明らかな誘因なし	4	あり	死亡(6W)

(点線以下は急性間質性肺炎の症例。死亡症例のカッコ内は入院から死亡までの期間を示す。)

表2 PMX-DHP直前および直後における検査結果の比較

項目	単位(基準値)	PMX直前	PMX直後	T検定
P / F ratio		132.2 ± 18.4	155.1 ± 20.6	< 0.05
AaDO ₂	mmHg	360 ± 32	347 ± 34	< 0.01
WBC	×10 ³ /μl (3.5-9.0)	15.5 ± 1.3	12.3 ± 1.9	< 0.01
Hb	g/dl (11.5-17.0)	11.5 ± 0.4	11.6 ± 0.4	N.S.
PLT	×10 ⁴ /μl (14-33)	14.9 ± 1.5	13.4 ± 1.0	< 0.01
LDH	IU/l (119-229)	551 ± 73	551 ± 60	N.S.
KL-6	U/ml (<500)	1985 ± 627	2223 ± 777	N.S.
SP-D	ng/ml (<110)	815 ± 273	981 ± 337	N.S.
SP-A	ng/ml (<43.8)	128.8 ± 25.7	116.8 ± 22.7	< 0.05
MCP-1	pg/ml (<149)	327.3 ± 50.2	194.1 ± 26.5	< 0.01
顆粒球 エラスターゼ	μg/l (21.6-71.4)	701 ± 127	1098 ± 156	< 0.05

(12症例の検討結果、但し、点線以下は5症例の検討結果。値は、平均 ± 標準誤差を示す。)