

参考文献

- 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編：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き，2004
- 2) 蔵原美鈴，平松久弥子，阿部信二，他：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．エンドトキシン血症救命治療研究会誌 9：224-228，2005
- 3) Yoshitsugu Seo, Shinji Abe, Misuzu Kurahara, *et al*: Beneficial Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic pulmonary Fibrosis. *Internal Medicine* 45: 1033-1038, 2006
- 4) Kenji Tsushima, Tomonobu Koizumi, Sumiko Yoshikawa, *et al* : Polymyxin B immobilized column is effective for hydrochloric acid-induced lung injury in rats. *European Journal of Pharmacology* 535: 270-279, 2006
- 5) 高橋弘毅，白鳥正典：びまん性肺疾患と血清マーカー．日内会誌 95：986-992，2006
- 6) Hideyuki Tsuzuki, Tohru Tani, Hisao Ueyama, *et al* : Lipopolysaccharide: neutralization by polymyxin B Shuts Down the Signaling pathway of Nuclear Factor κ B in Peripheral Blood Mononuclear Cells, Even during Activation. *Journal of Surgical research* 100: 127-134, 2001

急性型間質性肺炎と急性肺損傷に対する シベルスタットナトリウム効果の比較に関する研究

長井 良昭¹ 佐藤 長人¹ 下野 暢隆¹ 永田 真¹
萩原 弘一¹ 金澤 實¹

人工呼吸器管理が必要な急性肺損傷 (Acute lung injury: ALI) の診断基準を満たす急性型間質性肺炎 (Interstitial pneumonia: IP) 例における好中球エラスターゼ阻害剤 (Sivelestat sodium hydrate: SSH) の有用性を検証し, 更に全身性炎症反応症候群 (Systemic inflammatory response syndrome: SIRS) に伴う ALI/急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) でも検証した. 当科で人工呼吸器管理のうえ SSH を投与した連続 22 例 (ALI 10 例, 急性型 IP 12 例) を対象とした.

急性型 IP 群の Lung Injury Score, 最高気道内圧はいずれも ALI 群と有意差はなかった. SIRS 発症から 3 日以内に SSH を投与した症例は IP 急性期群 5 例, ALI 群 4 例であった. ALI 群における 4 臓器以上の多臓器障害併発は 5 例で死亡は 3 例であり, 3 臓器以下の症例は全例生存した. 急性型 IP 群全例に副腎皮質ステロイド剤を併用したが急性型 IP 例で有意に死亡率が高かった. ALI/ARDS 例に比べて, 急性型 IP 群は SSH を投与しても予後不良であった.

対象と方法

1) 対象

2004年1月から2006年3月までに埼玉医科大学呼吸器病センター呼吸器内科で低酸素血症がALI/ARDSの診断基準1) 急性発症, 2) 低酸素血症, 3) 胸部X線上の両側浸潤影, 4) 左心不全兆候なし¹⁾を満たす急性型IP例, またはSIRSに伴うALI/ARDS例で, 機械的人工呼吸器管理となりSSHを投与した連続22例(男性14例, 女性8例, 28~86歳, 平均65.4歳)を対象とした。

2) 方法

ALI/ARDSの診断基準¹⁾を満たす間質性肺炎の急性増悪(n=7)をふくむ急性期の病態を急性型IP群12例と, SIRSの診断基準1) 体温が36℃以下または38℃以上, 2) 心拍数が90回/分以上, 3) 呼吸数が20回以上またはPaCO₂ < 32 Torr, 4) 末梢血白血球数が12,000/mm³以上または4,000/mm³以下²⁾を満たし, ALI/ARDSと診断した10例(ALI群)両群において, 患者背景, SIRS項目数, Lung Injury Score³⁾, P/F比とその推移, MODS臓器数, 播種性血管内凝固症候群(Disseminated intravascular coagulation: DIC)の有無, ショックの有無, 腎機能障害の有無, SIRS発症からSSH投与までの期間, SSH投与期間, SSH副作用の有無, 人工呼吸器装着期間, 集中治療室入室期間, 全入院期間および転帰を比較検討した。IPの診断は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」⁴⁾にしたがい, 病理組織診断が得られない症例は臨床的に判断した。また, 生命予後に関与する因子を評価した。

結 果

1) 基礎疾患

ALI群10例の基礎疾患はWareら⁵⁾の提唱する直接的肺損傷が6例, 間接的肺損傷が4例であった。一方, 急性期病態を示した急性型IP群12例の内訳は, 特発性肺線維症など基礎に存在した間質性肺炎の急性増悪7例, 急性間質性肺炎1例, 急性型の薬剤性肺障害2例, 放射線照射が契機と考えられるびまん性間質性肺炎2例であった。

2) ALI群と急性型IP群 (Table 1)

ALI群と急性型IP群でSIRS項目数(3.6 vs. 3.1), Lung Injury Score(3.0 vs. 2.8), P/F比(96.3 mmHg vs. 94.8 mmHg)に有意差を認めなかった。ALI群の全例および急性型IP群12例中11例がARDS診断基準のP/F比 < 200 mmHgであった(Fig. 1)。急性型IP群に比べてMODS臓器数はALI群で有意に多かった。MODS臓器数が4臓器以上となった症例はALI群5例(50%)に対し, 急性型IP群では認められなかった。腎機能障害併発例も同様の結果

Table 1

Variables	ALI 群 (n = 10)	急性型 IP 群 (n = 12)	p Value
年齢 (years)	68 ± 19	60 ± 13	NS
性	6 / 4	8 / 4	NS
KL-6 (U/ml)	285 ± 122	2, 628 ± 1, 529	<0.05
SIRS 項目数	3.6 ± 0.5	3.1 ± 0.8	NS
Lung injury score	3.0 ± 0.3	2.8 ± 0.3	NS
P / F 比 (mmHg)	96.3 ± 28.1	94.8 ± 45.3	NS
MODS 臓器数	3.8 ± 1.2	1.9 ± 0.5	< 0.01
4 臓器以上 (n)	5	0	< 0.01
腎機能障害 (n)	5	0	< 0.01
DIC (n)	5	1	< 0.05
ショック (n)	7	5	NS
PEEP (cmH ₂ O)	6.7 ± 1.7	5.8 ± 2.9	NS
最高気道内圧 (cmH ₂ O)	30.5 ± 5.0	27.0 ± 5.9	NS
人工呼吸器装着期間 (日)	17.5 (10.2)	18.6 (11.6)	NS
治療 (n)			
ステロイド併用例	8 (80%)	12 (100%)	NS
免疫抑制剤併用例	6 (60%)		
SIRS 発症 ~ ELP 期間 (日)	5.1 ± 6.2	4.8 ± 2.5	NS
3 日以内投与例 (n)	4 (40%)	5 (42%)	NS
ELP 投与期間 (日)	8.2 ± 4.2	10.6 ± 3.8	NS
ICU 入室期間 (日)	24.8 ± 10.3	23.8 ± 16.3	NS
入院期間 (日)	34.8 ± 15.1	51.4 ± 53.0	NS

P / F比の推移 (ELP開始時 vs 投与4日後)

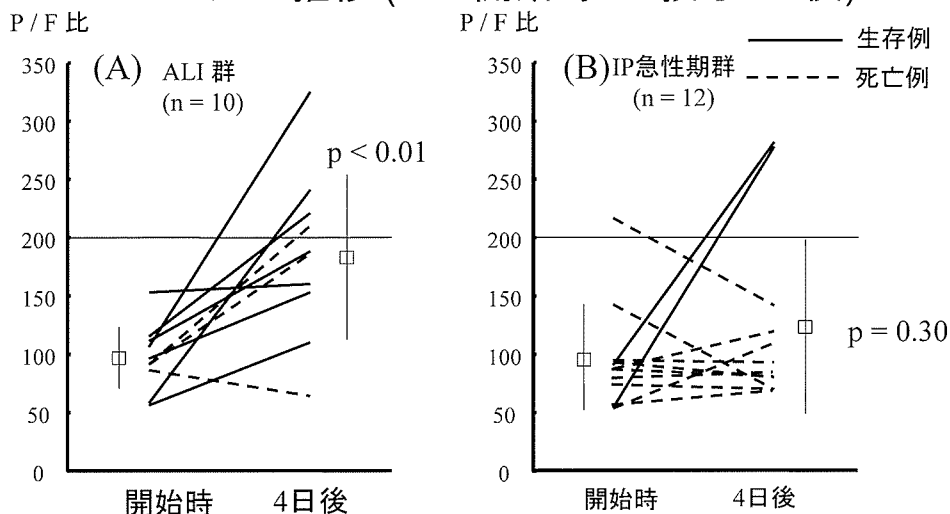


Fig. 1

であった。DIC 併発例も ALI 群で有意に多かった。人工呼吸器管理状況は、呼気終末時陽圧 (positive end expiratory pressure: PEEP), 最高気道内圧いずれも両群間で有意差を認めなかった。

血清 KL-6 値は急性型 IP 群で有意に高値であった。急性型 IP 群全例に副腎皮質ステロイド剤が投与され、免疫抑制剤が 6 例 (50%) に併用された。SIRS 発症から SSH 投与までの期間、SSH 投与期間はいずれも両群間で有意差を認めなかった。肝機能障害併発のため 7 例 (ALI 群 4 例, 急性型 IP 群 3 例) で SSH 投与を中止した。また、集中治療室入室期間、全入院期間も両群間で有意差を認めなかった。

3) P/F 比の推移と転帰

SSH 投与前と SSH 投与 4 日後の P/F 比を比較すると、ALI 群では平均 96.3 mmHg から 185.8 mmHg と有意に改善した (Fig. 1A)。急性型 IP 群では改善する症例も存在したが有意ではなく (Fig. 1B)、SSH 投与 3 ヶ月後の生存例は 2 例であった。

ALI 群と急性型 IP 群で、ARDS 群で有意に生存率が良好であった (Fig. 2)。

4) 生命予後

Cox 比例ハザード回帰分析を急性型 IP であること、年齢、SIRS 項目数、Lung Injury Score、最高気道内圧、SSH 投与前と SSH 投与 4 日後の P/F 比、

生存率の比較

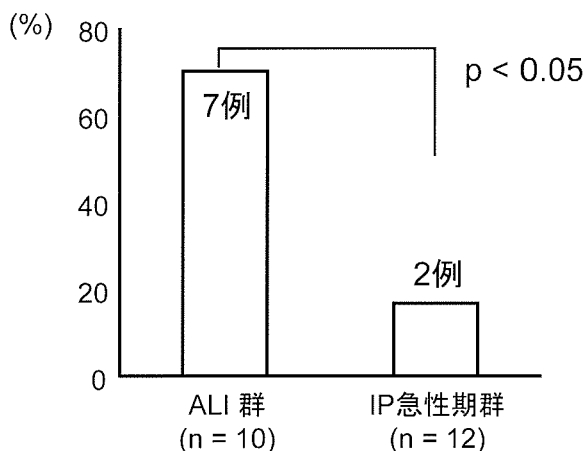


Fig. 2

MODS 臓器数、SIRS 発症から SSH 投与までの期間で評価した。単変量解析および多変量解析 (Table 2) において、急性型 IP 群であることが生存率に影響した。

考 察

本研究では、まず SIRS に伴う ALI/ARDS 例と、ALI/ARDS の診断基準を満足する急性型 IP 例の臨床像を比較した (Table 1)。SSH 投与開始となった時点での P/F 比は、両群とも平均で 100 mmHg 以下

Table 2

年齢*	1.009	0.958 to 1.061	0.741
SIRS 項目数	2.990	0.841 to 10.63	0.091
Lung Injury スコア	4.041	0.342 to 4.772	0.129
最高気道内圧	1.080	0.957 to 1.218	0.213
P/F 比	0.994	0.976 to 1.012	0.493
4日後 P/F 比	0.807	0.699 to 1.016	0.103
MODS 臓器数*	1.152	0.731 to 1.814	0.543
SIRS ~ ELP 期間*	0.816	0.580 to 1.148	0.243

* ELP の効果が期待できると報告された項目

と高度の低酸素状態であった。全例 ARDS 症例に有効とされる肺保護的低換気法⁶⁾による人工呼吸器管理を行い、PEEP、最高気道内圧はいずれも ALI 群と急性型 IP 群で有意差はなかった。また、人工呼吸器装着期間も両群間で有意差を認めなかった。

SSH 投与前と SSH 投与4日後の P/F 比を比較すると、ALI 群で有意に改善しており (Fig. 1A)、SSH 投与3ヶ月後の生存率は70%であった。しかし、急性型 IP 群で P/F 比が改善した症例は少なく (Fig. 1B)、生存は2例 (16.7%) であり、これは ALI 群より低率であった。急性型 IP 群の死因は原病の進行による呼吸不全であった。急性型 IP 群全例に副腎皮質ステロイド剤を、6例に免疫抑制剤を併用したが生存率は従来の報告を上回る結果ではなかった。急性経過を辿る IP の進行には炎症以外に複雑な免疫病態が関与していることが知られており、副腎皮質ステロイド剤・免疫抑制剤に SSH を追加投与しても本疾患群の病態進行を阻止できなかった。

一方、MODS 臓器数は ALI 群で有意に多かった。MODS 臓器数が4臓器以上の症例は ALI 群で5例 (50%) であったが、急性型 IP 群には存在しなかった。腎機能障害および DIC 併発例も ALI 群で有意に多く、原因が明らかな ARDS と原因が不明の急性経過の IP とは異なる疾患群であることが示唆された。

SIRS に伴う ALI/ARDS 症例においては、SIRS 発症後できるだけ早期の SSH 投与が推奨されており、特に SIRS 発症3日以内に SSH を投与できた症例、MODS 3臓器以下の症例、75歳以下の症例では呼吸機能の改善が期待できるとされている。これらを含め生命予後への関与因子を評価した。年齢、SIRS 項目数、Lung Injury Score、最高気道内圧、SSH 投与前と SSH 投与4日後の P/F 比、MODS 臓器数、SIRS 発症から SSH 投与までの期間いずれの因子も

生存率には影響せず、急性型 IP 群であることが生存率に影響した (Table 2)。しかし本研究は、少数例の検討であること、ALI/ARDS と IP の両疾患を合わせて検討していることから、生命予後の検討には研究の限界がある。

結 語

自験例の SIRS に伴う ALI/ARDS において SSH の有用性はこれまでの報告⁷⁻⁹⁾と同様に検証できた。しかし、原因が不明の急性経過の急性型 IP 症例は、SSH を使用しても予後不良であり、有用性には限界があった。現在、機械的人工呼吸器管理下の ALI/ARDS 例でないと SSH を投与できない保険の縛りがある。しかし、P/F 比が著明に低下し機械的人工呼吸器管理が必要となった時期から SSH を投与するのでは、好中球エラスターゼ阻害剤の薬理効果が十分に発揮できていないものと思われる。P/F 比が悪化する兆候を臨床的に確認したら直ちに SSH を投与できれば、IP 例の予後への有用性が期待できるのではないかと推察される。

参考文献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al*: The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
- 2) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for

- sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- 3) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, *et al*: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
- 4) 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編：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き。南江堂，東京，2004；25-40.
- 5) Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349.
- 6) The acute respiratory distress syndrome network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
- 7) Zeiher BG, Matsuoka S, Kawabata K, *et al*: Neutrophil elastase and acute lung injury: prospects for sivelestat and other neutrophils elastase inhibitors as therapeutics. *Crit Care Med* 2002; 30: S281-S287.
- 8) Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, *et al*: Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 17: 271-279.
- 9) 玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之, 他：好中球エラスターゼ阻害剤；ONO-5046 Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討- 第Ⅲ相二重盲検比較試験-. *臨床医薬* 1998; 14: 289-318.

当センターにおける IPF の急性増悪に対する PMX 療法の検討

銀持 広知¹ 小倉 高志^{1*} 関根 朗雅¹ 宮崎 泰斗¹
石田 正之¹ 小林慎一郎¹ 篠原 岳¹ 田川 暁大¹
西平 隆一¹ 小松 茂¹ 松本 裕¹ 高橋 宏¹
蒲生 正裕²

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、初回での死亡率は約 80%, 改善例でも平均 6 ヶ月で死亡するとされており、非常に予後不良の病態である。エビデンスのある治療法はなく、実地医療では、人工呼吸管理を行いながら、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害剤の投与が行われている。急性肺損傷にエンドトキシン吸着 (PMX-DHP) 療法が有効であるという報告もあり、IPF の急性増悪にも使用が試みられるようになってきた。

2005 年 11 月からの 13 ヶ月間に、当センターで IPF の急性増悪と診断し、PMX-DHP 療法を施行した 7 症例の検討を行った。年齢は 52-80 歳、男性 4 例、女性 3 例であった。また、IPF に対しステロイド+免疫抑制剤の投与を行っていた前治療群は 3 例、経過観察をされていた無治療群は 4 例、全例ステロイドパルス療法後に PMX-DHP 療法を施行し、改善は 3 例、悪化は 4 例であった。改善したのは 3 例とも無治療群であり、悪化した 4 例中 3 例は前治療群であった。改善例の観察期間は 7-11 ヶ月であるが、全例とも現在外来通院中である。少数例ではあるが、PMX-DHP 療法は無治療群に有用である可能性が示唆された。

Effect of direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Hirotsugu Kenmotsu¹, Takashi Ogura¹, Akimasa Sekine¹, Taito Miyazaki¹
Masayuki Ishida¹, Shinichiro Kobayashi¹, Takeshi Shinohara¹, Akihiro Tagawa¹
Ryuichi Nishihira¹, Shigeru Komatsu¹, Yutaka Matsumoto¹, Hiroshi Takahashi¹
Masahiro Gamo²

¹ Department of Respiratory Disease, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Diseases Center.

² Department of Anesthesia, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Diseases Center.

The prognosis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is known to very poor. There are no specific therapies on acute exacerbation of IPF. Usually the patient with acute exacerbation of IPF is treated with mechanical ventilation, high-dose corticosteroid therapy, immunosuppressive therapy, and neutrophil elastase inhibitor. Recent reports have suggested that direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) may improve oxygenation in patients with acute lung injury (ALI) /acute respiratory distress syndrome (ARDS).

To estimate the effect of PMX-DHP for acute exacerbation of IPF, we investigated 7 patients with a clinical diagnosis of IPF who developed acute exacerbation. PMX-DHP was initiated when respiratory failure progressed even though the patients were treated with high-dose corticosteroid therapy. Of the 7 patients, 3 patients survived and 4 patients died on Day 180 from onset of acute exacerbation of IPF. 3 patients who survived were receiving no previous therapy. PMX-DHP may have a potential in the treatment of acute exacerbation of IPF.

table

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、初回での死亡率は約 80%, 改善例でも平均 6 ヶ月で死亡するとされており、非常に予後不良の病態である。近年、エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP 療法) が acute lung injury (ALI) /acute respiratory distress syndrome (ARDS) に有効であるという報告¹⁻³⁾ がみられ、IPF の急性増悪は病理学的にはびまん性肺胞障害 (DAD) を呈すると言われており、ALI/ARDS と類似の病態であると考えられ^{4,5)}、IPF の急性増悪に対する PMX-DHP 療法の有効性が報告されている⁶⁾。昨年度、我々の施設で IPF の急性増悪に対するシベレスタットナトリウムの効果につき、報告させていただいた⁷⁾。今回我々は、臨床的に IPF の急性増悪と診断され、シベレスタットナトリウム、ステロイドパルス療法とともに、PMX-DHP 療法を施行した 7 症例につき、retrospective に検討を行った。

対象, 方法 (Table)

2005 年 11 月からの 13 ヶ月間に、IPF の急性増悪の診断で当センターに入院し、PMX-DHP 療法を施行した 7 症例。年齢は 52-80 歳(平均 67.9±10.5)、男性 4 例、女性 3 例であった。ステロイド+免疫抑制剤 (もしくはステロイド単独) の投与を行っていた前治療群は 3 例、経過観察をされていた無治療群は 4 例。治療方法は、IPF の急性増悪と診断時よりステロイドパルス療法を開始し、翌日以降で効果がないと判断された時点から、PMX-DHP 療法を施行した。回数は原則 2 回 (1 例は PMX-DHP 療法 2 回目施行前に病状悪化、1 例は 2 回目施行中にカラムがつまり、中止)、施行時間は 4-6 時間、Flow rate

当センターにおける PMX 療法施行例 (背景)

Age	Sex	B.I.	Diagnosis	Previous therapy	P/F	LDH (IU/L)	KL-6 (U/mL)	SP-D (ng/mL)
58	M	700	UIP/IPF	-	203.3	393	1513	560.9
79	F	-	IPF	-	158.2	438	796	302.4
75	F	-	IPF	PSL10mg+CsA	152.5	549	1524	283
62	F	-	UIP/IPF	PSL10mg+CsA	125.9	498	4431	739.9
72	M	1880	IPF	-	195.7	246	1847	958.9
52	M	1860	IPF	-	145.3	374	2320	323.3
77	M	1020	IPF	PSL5mg	66.2	469	1130	450

当センターにおける PMX 療法施行例(治療)

Respirator	Steroid	Immuno-suppressive	PMX (回)	Time (hour)	Flow (mL/min)	Outcome (180Days)
-	mPSL 500mg	CsA	2	4, 4	80	Alive
NPPV	mPSL 500mg	-	2	4, 6	100	Dead
NPPV	mPSL500mg	CPA pulse	1	4	80	Dead
Intubation	mPSL 500mg	CPA pulse	2	5, 6	60	Dead
-	mPSL 500mg	CsA	1	4	80	Alive
Intubation	mPSL 500mg	CPA pulse	2	6, 6	80	Alive
Intubation	mPSL 1g	CPA pulse	2	6, 6	80	Dead

を 60-100mL/min とした。入院後より 180 日目まで生存を評価し、PMX-DHP 療法施行前と、2 回目施行後の PaO₂/FiO₂ (P/F)、血清中の LDH、KL-6、SP-D の値を検討した。統計処理は paired-t test で行い、解析データはすべて平均値±標準偏差 (Mean±SD) で示した。

結 果

生存群は 7 例中 3 例で、全例男性 (生存率 42.9%) であった。人工呼吸管理を要したのは 7 例中 5 例 (NPPV2 例、Intubation3 例) であった。IPF の急性増悪前にステロイド+免疫抑制剤、またはステロイド単独の投与を受けていた 3 例は全例非生存群であったのに対し、IPF の急性増悪まで無治療であった 4 例のうち 3 例が生存群であった。PMX-DHP 療法施行前後で、P/F、KL-6、SP-D、LDH の値を比較したが、有意差は認められなかった (Fig. 1, 2, 3, 4)。

1 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

2 同 麻酔科

* 研究協力者

当センターにおけるPMX療法施行例(検査)

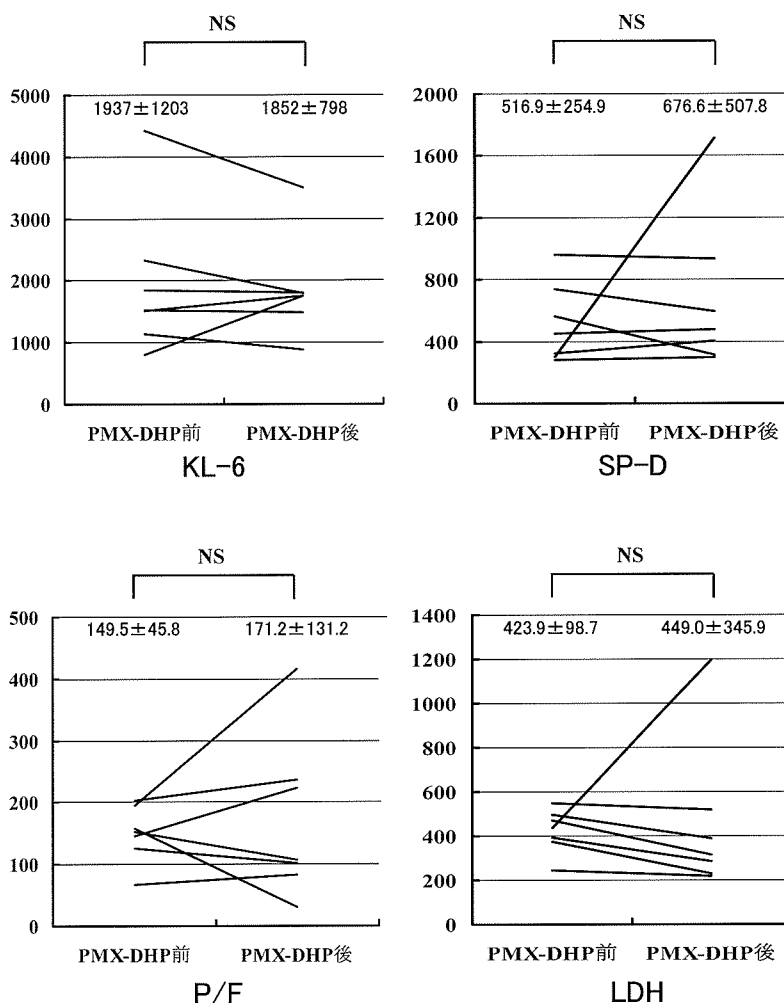


Fig. 1, 2, 3, 4

考 察

今回我々は特発性肺線維症の急性増悪の診断で、ステロイドパルス療法後にPMX-DHP療法を施行した7例において、生存率およびPMX-DHP療法前後の各種パラメーターについて検討した。

前治療なしの群では、生存が4例中3例と高いのに対し、前治療ありの群では3例全例が無効であった。PMX-DHP療法前後でP/Fは149.5±45.8から171.3±131.2と有意差はないものの上昇を認めた。一方でKL-6, SP-D, LDHの血清パラメータはほとんど差がでなかった。PMX-DHP療法のALI/ARDSに対する機序は明らかでないものの、P/Fを改善するメディエーターとして plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), 好中球エラスターゼ

(NE), IL-8 の関与が示唆されている³⁾。今後PMXカラム, 血清の分析なども含めた検討が待たれる。IPFの急性増悪の死亡率が80%と比較すると、今回の検討では死亡率57.1%と改善がみられている。しかし、PMX-DHP療法の施行するタイミング, 施行回数, 間隔, 施行時間, Flow rateなどが一定でなく、検討の余地が多い。今後、無作為比較試験も含めて、IPFの急性増悪に対するPMX-DHP療法の有効性に対する多施設での検討が必要と思われる。

参考文献

- 1) Tsushima K, Kubo K, Koizumi T *et al.* Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome.

- J Clin Apher 17: 97-102, 2002.
- 2) 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* 22: 256-260, 2004.
 - 3) Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 9: R653-R661, 2005.
 - 4) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathological finding in three cases. *Chest* 103: 1808-1812, 1993.
 - 5) Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 168: 79-83, 1997.
 - 6) Yoshitsugu Seo, Shinji Abe, Misuzu Kurahara. Beneficial Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Internal Medicine* 18: 1033-1038, 2006.
 - 7) 中村万里, 小倉高志. 特発性間質性肺炎の急性増悪におけるシベレスタットナトリウム使用成績および予後因子の検討. 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究, 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成17年度研究報告書. 98-100, 2006.

その他の臨床的治療研究

肺線維症に対するトシル酸プラタスト (IPD[®]) の効果

服部 登¹ 風呂中 誠¹ 谷本 琢也¹ 横山 彰仁¹
齊藤 雄二² 河野 修興^{1*}

Th2 優位の環境は、肺線維化を促進させる。トシル酸プラタスト (IPD[®]) は、Th2 サイトカイン抑制薬として国内で既に販売されている薬剤である。IPD のこの作用に着目し、C57BL/6 マウスを使用したブレオマイシン肺線維症モデルに対して IPD の投与を行い、肺線維化への影響を検討した結果、コントロール群に比し、IPD 投与群では肺内のヒドロキシプロリン含有量の有意な低下を認め、IPD が抗線維化作用を有していることが判明した。BAL 液の解析では、IPD 投与群において、明らかな Th2 サイトカインの低下は認められず、予想外に MCP-1 が著明に抑制されていることがわかった。この結果を受けて、肺胞マクロファージからの MCP-1 産生に対する IPD の効果を検討したところ、IPD には肺胞マクロファージからの MCP-1 産生を抑制する作用があることが判明した。これらの結果からは、IPD には抗線維化作用があるが、それは Th2 サイトカイン抑制を介したものではなく、MCP-1 の抑制によるものである可能性が示唆された。また、間質性肺炎に対する IPD 投与の予備的臨床試験では、病勢の進行を抑制し、軽度ではあるが肺拡散能の改善も認められた。今後、肺線維症患者においても IPD が MCP-1 抑制作用を示すのかを検討した上で、二重盲検臨床試験を検討したいと考えている。

はじめに

特発性肺線維症患者を含む間質性肺炎患者の肺内はTh2優位の環境になっており、線維化促進に関与していると考えられている¹⁾。Th2優位の環境の是正により肺線維化を抑制しうる可能性が示唆され、今回我々は、アレルギー疾患に対するTh2抑制作用を効能に日本国内でのみ販売されているトシル酸プラタスト (IPD[®]) に注目し、この薬剤が、マウスのブレオマイシン肺線維症モデルにおける肺線維化に影響を与えるかを検討した。また、間質性肺炎に対するIPD投与を行い、短期間の観察ではあるが、その臨床経過に対する影響も調べた。

方法と対象

1) 動物実験

C57BL/6マウスにブレオマイシン 1.5mg/kgの経気管的投与を行い、同時にIPD100mg/kgの1日1回胃内への連日投与を開始した。7, 14日目には一部のマウスに対して気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、さらに21日目にはBALを行うとともに両肺を切除し、ハイドロキシプロリンアッセイにより、肺内コラーゲン量を測定した。また、BAL中の細胞数、細胞分画、及びサイトカイン量についても検討を加えた。

2) 細胞実験

i) ブレオマイシン刺激肺胞マクロファージのMCP-1産生に対するIPDの影響

ブレオマイシン経気管投与1週間後に肺胞マクロファージを分離し、IPDの添加有無の条件による培養にて、MCP-1の産生に差が認められるかを検証した。

ii) LPS刺激による正常マウスの肺胞マクロファージからのMCP-1産生増進に対するIPDの影響

正常マウスより肺胞マクロファージを分離し、LPSにて刺激した後、IPDの添加有無の条件によ

る培養にて、MCP-1産生に差が認められるかを検証した。

3) 臨床試験

間質性肺炎患者 (IPF12名, NSIP5名, 膠原病関連間質性肺炎3名) に対して、IPD300mgを3ヶ月投与し、その前後の呼吸機能及び末梢血中のリンパ球分画を含む臨床検査データの変化を見た。

結果

1) 動物実験

図1に示すように、IPD投与群における肺内ハイドロキシプロリン含有量は、非投与群に比して有意に低下していた。また、BALの検討では、総細胞数、リンパ球数ともにIPD投与群で低値を示した (図2)。また、BAL液中のサイトカイン濃度の検討では、ブレオマイシン投与後1週間目のIL-6が、ブレオマイシン投与1週間後、2週間後にMCP-1が、それぞれに、IPD投与群において有意に低値であることがわかった (図3)。INF- γ 、IL-4については測定感度以下であったが、IL-5、IL-13については、IPD投与・非投与群間に有意差を認めなかった (図3)。

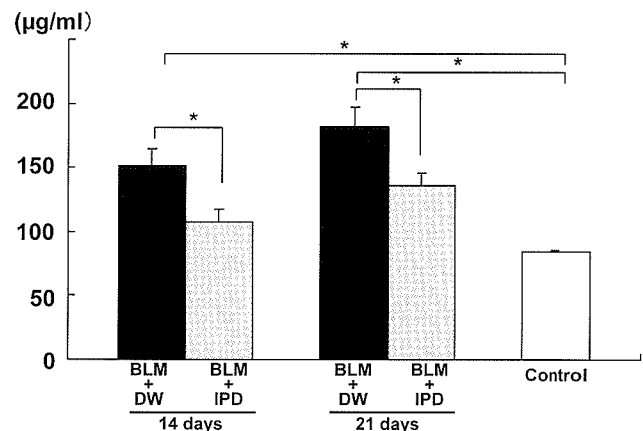


図1 ブレオマイシン肺線維症に対するIPDの効果

2) 細胞実験

図4に示すように、IPD存在下の培養により、ブレオマイシン刺激を受けた肺胞マクロファージからのMCP-1産生、さらに、LPS刺激による正常マ

1 広島大学大学院 分子内科学

2 藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科

* 分担研究者

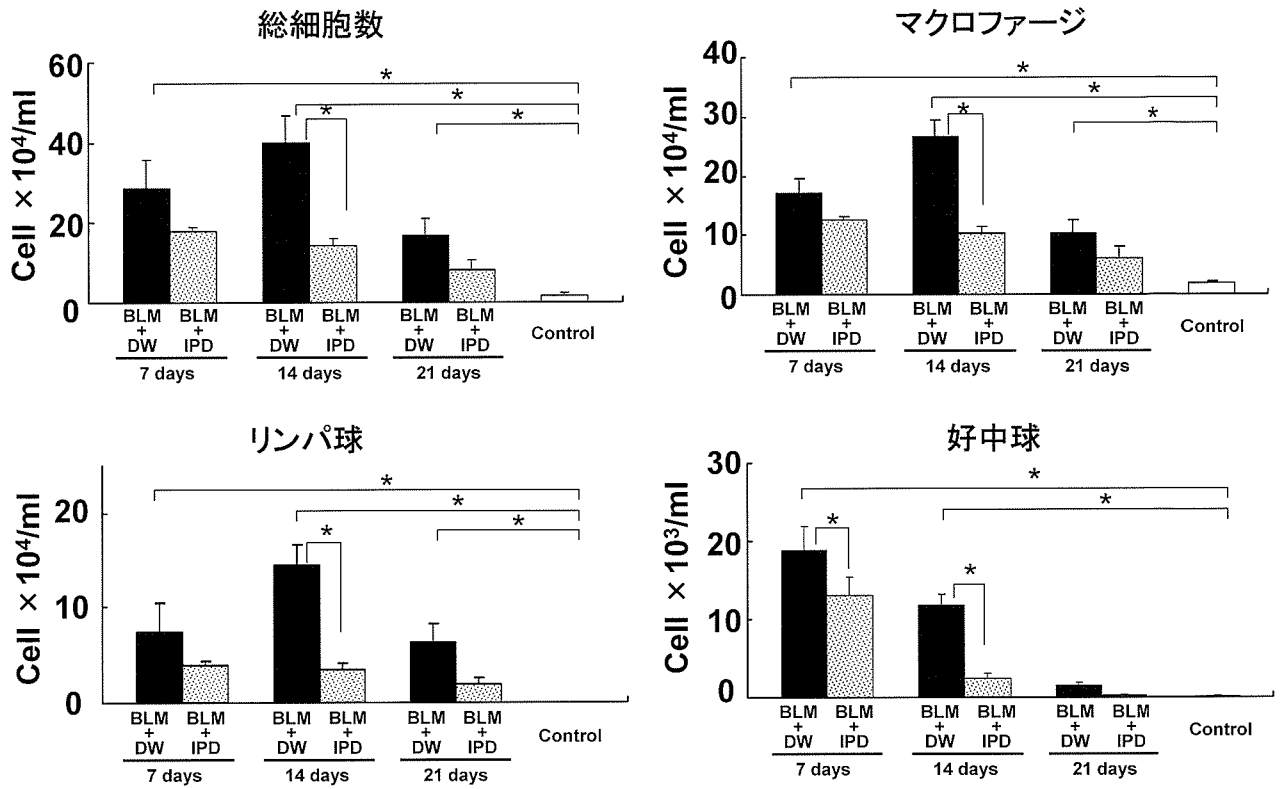


図2 BAL液中の細胞解析

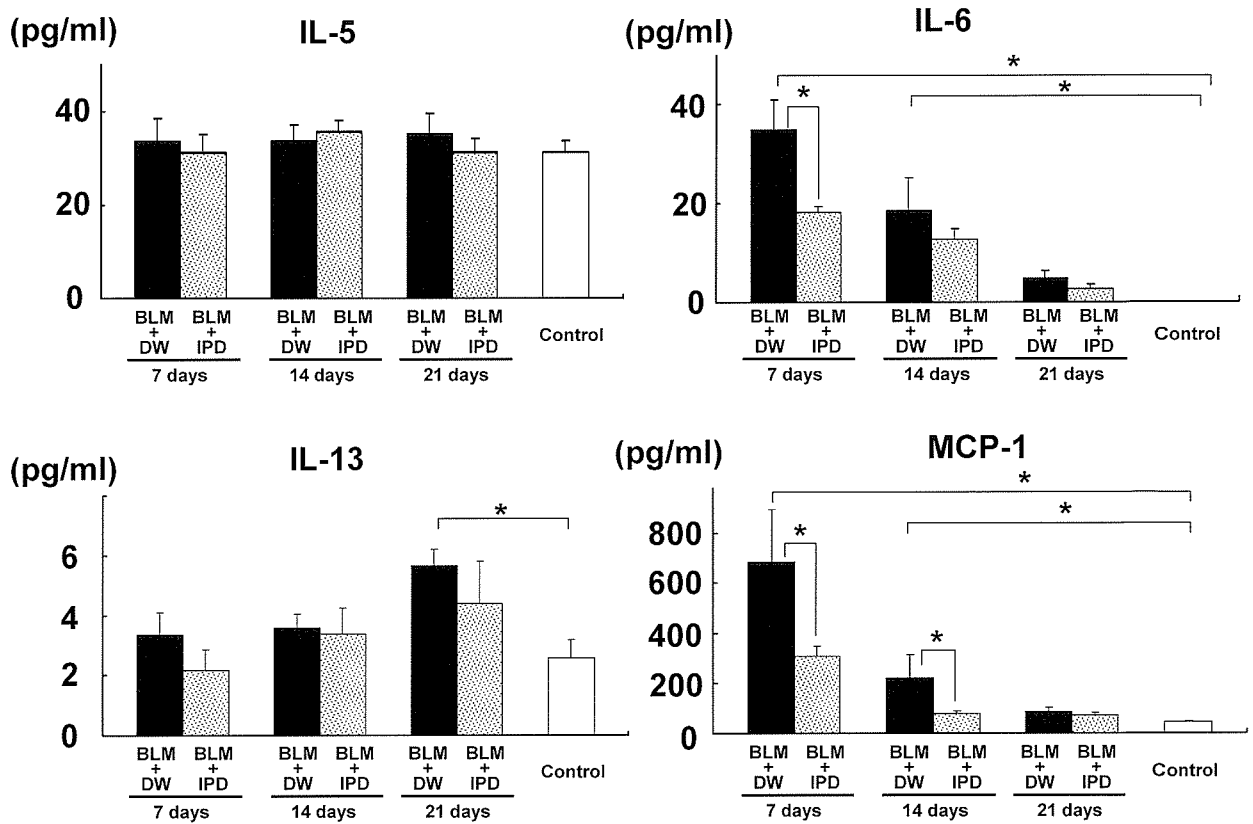


図3 BAL液中のサイトカイン濃度

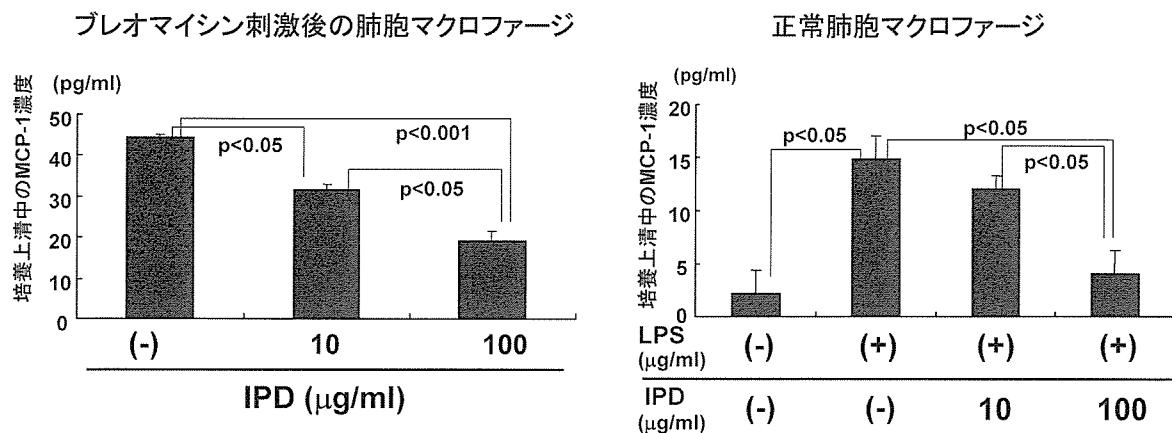


図4 肺胞マクロファージからのMCP-1産生に対するIPDの効果

ウスの肺胞マクロファージからのMCP-1産生増進の両者共に抑制を受けることが判明した。

3) 臨床実験

表1に示すように、IPD投与により、DLcoおよび%DLcoは有意に増加した。TLCも増加傾向を示した。また末梢血液中のIL-4、IL-6濃度には変化を認めなかったが、Th2分画細胞数は有意な低下を認めた。一部の患者に胃腸障害を認めたが、軽微なもので投与中止に至るものはなかった。

考 察

IPDは、ブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、

肺内コラーゲン量を低下させる効果を示し、抗線維化作用を有している可能性が示された。しかしながら、BAL液中のTh1、Th2サイトカイン濃度の検討では、INF-γ、IL-4は測定感度以下であり検証できなかったが、IL-4、IL-13はIPD投与群とコントロール群間に有意差を認めなかった。当初予想していたようなBAL液中のTh2サイトカイン量の低下を伴っておらず、このモデルにおけるIPDの作用は単純なTh2サイトカイン産生抑制ではないことが判明した。興味深いことに、BAL液中のMCP-1は、IPD投与群において著明な低下を示しており、IPDにMCP-1の産生抑制作用のあることが示唆された。さらに、我々は、IPDが肺胞マクロファージからのMCP-1産生を抑制しうることも証明し、動

表1 間質性肺炎患者に対するIPD投与による臨床検査値の変化

	前	3カ月後	P value
IL-4 (pg/ml)	40.4±92.4	32.4±48.3	0.099
IL-6 (pg/ml)	6.2±4.4	7.8±7.4	0.49
Th1/CD45RO(%)	54.0±11.8	48.9±16.1	0.13
Th2/CD45RO(%)	15.5±7.6	8.4±2.6	0.012*
KL-6 (U/ml)	1173.0±640.9	1261.5±495.6	0.48
VC (ml)	2460.5±697.0	2436.3±799.0	0.69
%VC (%)	82.7±17.0	85.1±20.3	0.34
TLC (ml)	3745.0±821.4	3861.6±850.6	0.017*
%TLC (%)	79.6±14.5	82.5±14.0	0.021*
DLco(ml/min/torr)	10.3±3.6	11.6±4.8	0.005*
%DLco (%)	63.6±20.0	71.8±26.5	0.001*

mean±S.D.

物実験から得られた知見を裏付ける結果であると考えている。MCP-1は、各種臓器における線維化促進サイトカインとして知られており^{2,4)}、ブレオマイシン肺線維症モデルにおいて肺線維化が制限されたのは、MCP-1の作用が減弱されることにより得られた可能性が示唆される。IPDは、アレルギーを惹起した動物モデルでは、効果的にTh2サイトカインの産生を抑制することがわかっているが^{5,6)}、その詳細なターゲット細胞及び機序については不明な点が多い。ブレオマイシン肺線維症モデルへの応用を通じて、その作用機序を解明する必要がある、今後の課題として残される。

間質性肺炎患者への投与実験では、3ヶ月間という短い観察期間ではあったが、DLcoおよび%DLcoの有意な増加を認めるという極めて印象的な結果が得られた。同時に、末梢血液中におけるTh2分画細胞数も有意に低下しており、IPD投与によりTh2への偏移が是正されたのではないかと考えている。副作用もほとんどなく、IPD投与により、間質性肺炎の病態の安定化さらに一部の患者においては改善傾向を認めたと判断される。この試験からは、IPDはTh2への偏移を抑制し、線維化の進行を制限した可能性が示唆される。

本研究において、IPDが肺線維化疾患の治療薬として有効である可能性が示唆されたが、今後、肺線維症患者においてもIPDがMCP-1抑制作用を示すのかを検討した上で、二重盲検臨床試験を検討したいと考えている。

参考文献

- 1) Wallace WA, Ramage EA, Lamb D, Howie SE. A type 2 (Th2-like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 436-441.
- 2) Hogaboam CM, Steinhauser ML, Chensue SW, Kunkel SL. Novel roles for chemokines and fibroblasts in interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998; 54: 2152-2159.
- 3) Rose CE Jr, Sung SS, Fu SM. Significant involvement of CCL2 (MCP-1) in inflammatory disorders of the lung. *Microcirculation* 2003; 10: 273-288.
- 4) Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res* 2004; 53: 585-595.
- 5) Shim JJ, Dabbagh K, Takeyama K, Burgel PR, Dao-Pick TP, Ueki IF, Nadel JA. Suplatast tosilate inhibits goblet-cell metaplasia of airway epithelium in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 739-745.
- 6) Satoh T, Sasaki G, Wu MH, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Suplatast tosilate inhibits eosinophil production and recruitment into the skin in murine contact sensitivity. *Clin Immunol* 2003; 108: 257-262.

若年発症の特発性間質性肺炎に対するタクロリムスの使用知見

宮本 篤 平松里佳子 工藤 慶太 高谷 久史
坂本 晋 石田 文昭 岸 一馬 坪井 永保
吉村 邦彦*

特発性間質性肺炎 (IIP) の治療法として prednisolone (PSL) に加えてこれまで様々な免疫抑制剤が投与されてきたが, 依然 IIP は予後不良の難治性疾患である. 皮膚筋炎に合併する間質性肺炎など, 一部の間質性肺炎において, calcineurin inhibitor である tacrolimus が有用であるとする報告が散見される. PSL と cyclosporin A (CsA) の併用療法で治療抵抗性であった IIP に対し tacrolimus を投与し, 一定の臨床効果を得ることができた 1 例を経験したので報告する. 症例は 43 歳男性. 2003 年 3 月に検診で間質性肺炎を指摘され, 同 6 月当院で胸腔鏡下肺生検を実施し, unclassified IP と診断された. PSL および CsA の併用療法を開始したが進行性で, 2004 年 12 月に在宅酸素療法を開始した. 2006 年 4 月進行する労作時呼吸困難 (Hugh-Jones V 度) のため入院した. Tacrolimus 0.075 mg/kg にて導入し, トラフ 6.4 ~ 19.4 ng/mL に維持した. 自覚症状は Hugh-Jones IV 度へ改善し, 胸部 CT 上 GGO も消退し, KL-6, SP-D も低下した. しかしながら, その後肺アスペルギルス症を合併し, 最終的には敗血症性ショックのために死亡した. 間質性肺炎の新たな治療薬としての tacrolimus の可能性について文献的考察を加えて報告する.

Tacrolimus may be an efficacious agent for idiopathic interstitial pneumonia

Miyamoto A, Hiramatsu R, Kudoh K, Takaya H
Sakamoto S, Ishida F, Kishi K, Tsuboi E
and Yoshimura K

Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

Background: Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) represents a diverse group of pulmonary disorders caused by unknown etiology with variable prognoses and responses to therapy. In the more severe forms of IIPs, such as idiopathic pulmonary fibrosis, no effective therapies have been identified. Among the possible new therapeutic agents for IIPs, tacrolimus, one of the calcineurin inhibitors, has been reported effective for the patients with interstitial lung disease associated with polymyositis or dermatomyositis.

Subject and Clinical Course: In our present study, tacrolimus was administered to a patient with intractable idiopathic interstitial pneumonia. The 40 year-old male patient came to our hospital in June 2003 because of shortness of breath at the Fletcher-Hugh-Jones grade III. Video-assisted lung surgery was performed, and diagnosed pathologically as an 'unclassified-type' of IIP. Prednisolone and cyclosporin A were initiated, and home oxygen therapy was also started later. However, his respiratory conditions deteriorated and dyspnea worsened from the Fletcher-Hugh-Jones grade IV to V. He re-admitted in April 2006, and after obtaining an informed consent, tacrolimus was initiated instead of cyclosporin A. His symptoms gradually improved, and after three weeks of tacrolimus therapy, the extent of the ground glass opacities in the both lower lobes was improved on his chest CT scan. The serum levels of both KL-6 and SP-D were also decreased. However, he eventually developed pulmonary aspergillosis, and died of septic shock after eight weeks of tacrolimus treatment. Postmortem examination revealed both acute alveolar damage and usual interstitial pneumonia along with focal bacterial and cytomegalovirus pneumonias.

Clinical implication: Tacrolimus may be a suitable candidate as one of the new therapeutic agents for intractable IIPs including idiopathic pulmonary fibrosis, although a prospective study with a large number of the patients should be conducted.

Table 1 入院時検査所見

【血算】		【生化学・免疫】	
RBC	4.83 × 10 ⁶ /μL	TP	6.8 g/dL
Hb	14.6 g/dL	Alb	3.6 g/dL
Plt	318 × 10 ³ /μL	T-Bil	0.3 mg/dL
WBC	24,100 /μL	BUN	19 mg/dL
Neu	95.5 %	Cr	0.9 mg/dL
Eos	0.0 %	Na	141 mmol/L
Lym	3.0 %	K	4.1 mmol/L
Mon	1.0 %	Cl	103 mmol/L
ESR	18 mm/hr	Ca	9.7 mg/dL
【血液ガス (NC 2L/min)】		AST	19 IU/L
pH	7.41	ALT	24 IU/L
PaCO ₂	44 Torr	ALP	174 IU/L
PaO ₂	107 Torr	LDH	261 IU/L
HCO ₃	27 mmol/l	CRP	1.6 mg/dl
SaO ₂	96.0 %	KL-6	4,326 U/mL
		SP-D	295.1 μg/L

はじめに

特発性間質性肺炎の治療薬として、pirfenidone や cyclosporin A (CsA), N-acetylcysteine (NAC)などの新しい薬剤が近年複数検討されている。CsAと同じ calcineurin inhibitor である tacrolimus (FK506) は活性化 T 細胞に対して選択的に作用する免疫抑制剤である。CsA と化学構造は全く異なるが作用機序はほぼ同じであり、その免疫抑制効果は CsA の 100 倍程度とされている。間質性肺炎に対する治療効果についてはほとんど報告されていないが、皮膚筋炎、多発筋炎などの膠原病に合併する間質性肺炎において有効であったとする報告が散見される。今回、prednisolone (PSL), CsA による治療に抵抗性を示す、進行性の特発性間質性肺炎 (IIP) 1 症例に対し tacrolimus を投与し、臨床上一定の治療効果が得られた。間質性肺炎治療において tacrolimus の期待される効果について若干の考察を加えて報告する。

症 例

42 才男性
 主 訴：労作時呼吸困難 (Hugh-Jones V 度)
 家族歴：父、従兄が間質性肺炎で死亡 (詳細不明)
 既往歴：特記すべきこと無し
 生活歴：喫煙 20-40 歳, 20-30 本/日, ペットの飼育歴は無し。
 職業歴：リフォーム業, シリコン, シンナー等の吸入歴有り。2003 年 3 月以降は事務職。
 現病歴：2003 年 3 月, 検診にて間質性肺炎を指摘された。同年 3 月当院初診, 胸腔鏡下肺生検を実施し, 分類不能型間質性肺炎と病理診断された。2004 年 1 月労作時呼吸困難の増悪と胸部 CT 上 ground glass opacity (GGO) の増加を認め, PSL 60 mg/day にて治療を開始した。しかし, 労作時呼吸困難は進行性で同年 5 月より CsA 100mg/day の併用を開始, 同年 12 月には在宅酸素療法を導

入した。その後は PSL の減量が可能で, PSL 25 mg/day, CsA 100 mg/day で維持療法を行っていた。2005 年 11 月より労作時呼吸困難が進行し, 胸部 CT 上の増悪を認めたため, 2006 年 4 月入院となった。

入院時現症：身長 165 cm, 体重 54.2 kg, 体温 36.7 °C, 血圧 134/84 mmHg, 脈拍 97 /min 整, 呼吸数 16 /min, 意識清明で両側背部に fine crackle を聴取した。ばち指は認められなかった。

入院時検査所見：WBC 24100 /μL, CRP 1.6 mg/dL であった。KL-6 4,326 U/mL, SP-D 295.1 μg/L で間質性肺炎マーカーの上昇を認めた (Table 1)。

画像所見：胸部 X 線写真では両側下肺野優位, び慢性に網状影を認め, 容積減少を伴っていた (Figure 1a)。胸部 CT では比較的均一な GGO が両側下葉優位に認められ, 明らかな蜂巣肺を認めなかった。主に下葉胸膜直下に認められた GGO が約 3 年の経過で進行し, その濃度と範囲が増大した (Figure 1b, c)。

肺生検時の病理組織所見：胸腔鏡下肺生検を右 S³ と S⁸ より実施した。病変の分布は汎小葉性分布を示し, 線維性に肺胞壁が肥厚しており, 大部分は fibrotic NSIP 類似の組織像であった (Figure 2a)。しかし, 一部に肉芽腫形成を認め, 気管支血管束周囲や小葉間間質など広義間質に病変が強く, 一部リンパ球などの炎症細胞浸潤を認めることから unclassified type と診断した (Figure 2b, c, d) ¹⁾。

虎の門病院 呼吸器センター内科

* 研究協力者

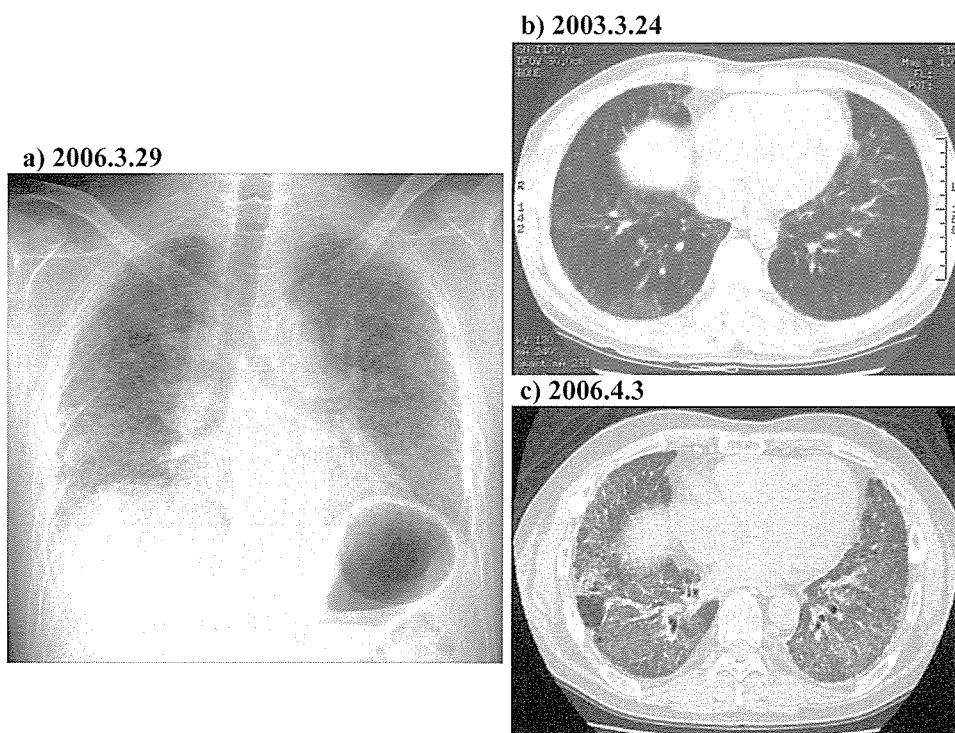


Figure 1 画像所見. a) 入院時胸部単純写真. b) 当院初診時胸部 CT. c) 入院時胸部 CT.

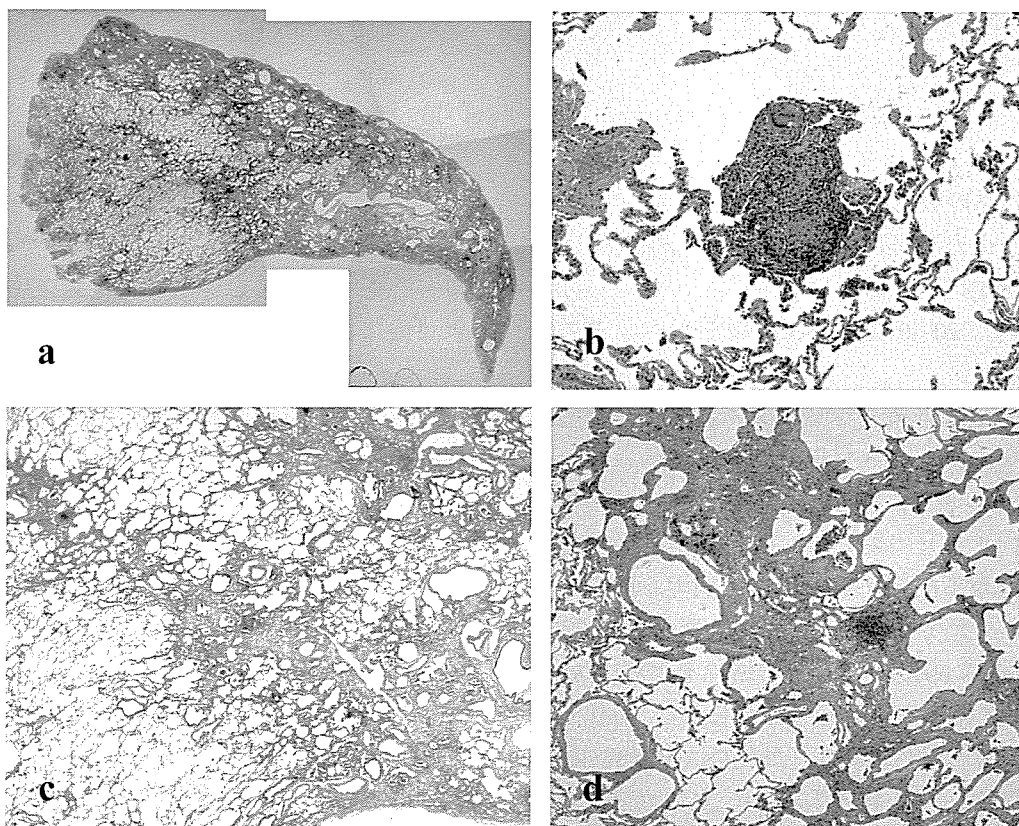


Figure 2 VATS 肺生検時病理組織学的所見. a) 右 S8 のルーペ像. HE 染色. 胸膜直下に線維性変化が強い. 小葉内の分布は diffuse で比較的均一である. b) 右 S8 の一部に肉芽腫形成を認める. c) 弱拡大 HE 染色. 小葉間間質や気管支血管束周囲にも病変が分布する. d) HE 同部位の強拡大 HE 染色.

入院経過：進行する呼吸困難に対し mPSL 1 g/day ×3 日間のステロイドパルス療法を 2 回施行した。CsA はトラフが 100～150 ng/mL に保たれるように調節した。PSL はパルス療法後 PSL 1mg/kg/day で維持した (Figure 3)。しかし、胸部 CT 上左下葉を中心に GGO が増悪した (Figure 4a)。そのため CsA を tacrolimus に変更した。Tacrolimus の初期投与量は経口 0.075 mg/kg/day とし、トラフ 5-15 ng/mL を目標として調節した。投与 3 週間後に胸部 CT 上左下葉の GGO が改善傾向となり、牽引性気管支拡張の軽減を認めた (Figure 4b)。

KL-6 と SP-D は CT の所見改善の後に低下傾向となった。Tacrolimus の投与によって安静時 PaO₂ は明らかな変化を認めなかったが、自覚症状は Hugh-Jones V 度から IV 度に軽減し、ADL の改善を認めた。しかし、その後胸部 CT 上同部位が再度増悪し (Figure 4c)、翌日急速に呼吸状態が悪化、ショックとなったため気管内挿管、人工呼吸管理とした。その後さらに腎不全が進行、多臓器不全となり緊急人工透析を実施したが、死亡した。経過中 β-D-glucan が上昇し、喀痰より複数回 *Aspergillus fumigatus* が分離されたため、経過中 MCFG, ITCZ, liposomal AMPH-B などの抗真菌薬を併用した。多臓器不全の原因は敗血症性ショックと考えられたが臨床的に証明できなかった。

解剖時組織所見：肉眼所見では両側下葉の容積が減少し、含気に乏しくとくに左下葉は灰白色調であった (Figure 5a)。肉眼的に蜂巢肺を認めず、両側上葉は赤褐色調で斑状の出血を伴っていた。病理組織学的には背景の間質性肺炎は主に下葉を中心に拡がり、正常の肺小葉は残存していない、完成された顕微鏡的蜂巢肺を呈した。このため病理組織学的には UIP pattern と診断した (Figure 5b)。気腔内に好中球が浸潤し、

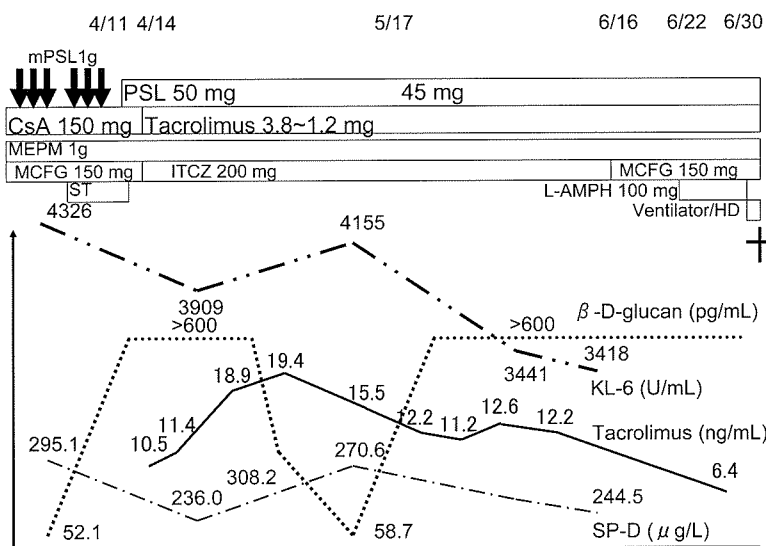


Figure 3 経過表

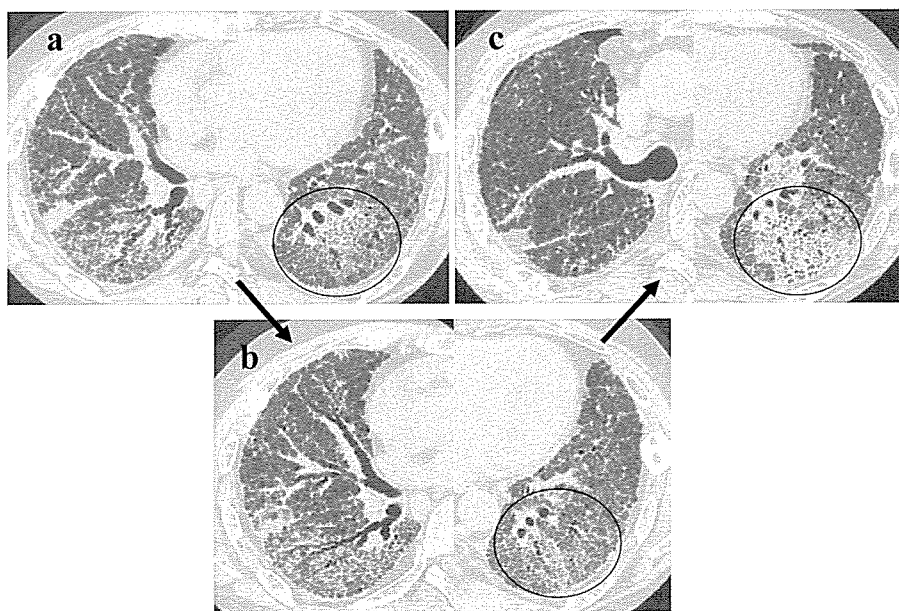


Figure 4 胸部 CT 所見。a) mPSL パルス療法後。左下葉の GGO の濃度が増加。b) Tacrolimus 投与後、同部位の GGO が一部改善し、牽引性気管支拡張も軽減。c) 死亡 3 日前。病変の再増悪を認める。