

する感度 72%，特異度 73%の予測が可能であった（図 2）。カットオフ値 215 を境として，スコア低値群（n=39）と高値群（n=28）では，有意に，低値群において人工呼吸器離脱日数（14.3 日 vs. 5.1 日）は長かった（ $p < 0.001$ ）。

### 3. 人工呼吸器関連肺炎（VAP）の発生率と HRCT スコアとの関係

1) 発症 28 日以内の人工呼吸器離脱の有無が，線維増殖性病変の程度を示す HRCT スコアに関連するために，人工呼吸器関連肺炎（VAP）の発症率を，スコア低値群と高値群で比較した。スコア低値群の VAP 発症率は，30.8%に対し，高値群の発症率は 60.7%と有意に高い結果であった。

### 4. 圧外傷の発生の有無と HRCT スコアとの関係

発症 28 日以内に，圧外傷（気胸，縦隔気腫，皮下気腫）の発生が，8 例（11.9%）に認められた。圧外傷発生の予測について，ROC 曲線にてカットオフ値を求めると，スコア 280 にて感度 74%，特異度 80%で，予測が可能であった（図 3）。スコア 280 をカットオフとした場合，圧外傷の発生率は，スコア低値群（3.2%）に対して，有意に（ $p < 0.0001$ ）に，高値群（83.3%）で高率であった。

## 考察と結語

侵襲的人工呼吸が，人工呼吸器関連肺傷害（ventilator associated lung injury）を引き起こし，これを契機とする全身性炎症反応候群に伴う多臓器不全が ARDS の予後を増悪させることが知られている。ARDS に対する肺保護的人工呼吸管理の重要性が明らかとなつて久しい<sup>1-3</sup>。肺保護的人工呼吸管理下での人工呼吸関連肺傷害の関連因子については，これまで報告はない。

我々は，HRCT 所見が，ARDS の病理学的病期を反映することを報告<sup>7,8</sup>し，ARDS 診断時における HRCT 上の線維増殖性変化の程度が予後因子となりうることを報告してきた<sup>9,10</sup>。今回は，HRCT による線維増殖性変化の広がり，肺保護的人工呼吸管理下における人工呼吸関連肺傷害の関連因子になりうるか，について，67 症例の前向き検討結果を報告した。すなわち診断時に，HRCT 上，線維増殖性変化が高度と考えられる症例は，人工呼吸管理を遷延化させ，これによる多臓器不全への進展を引き起こす点が明らかとなった。肺保護的人工呼吸管理であっても，遷延する人工呼吸が多臓器不全の要因となりうることを示唆された。人工

### 発症 28 日以内の barotrauma の発生率

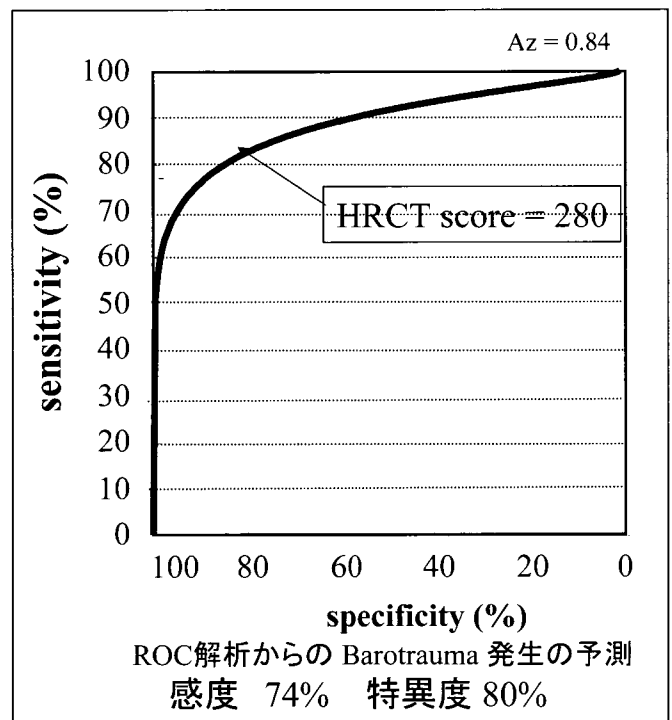
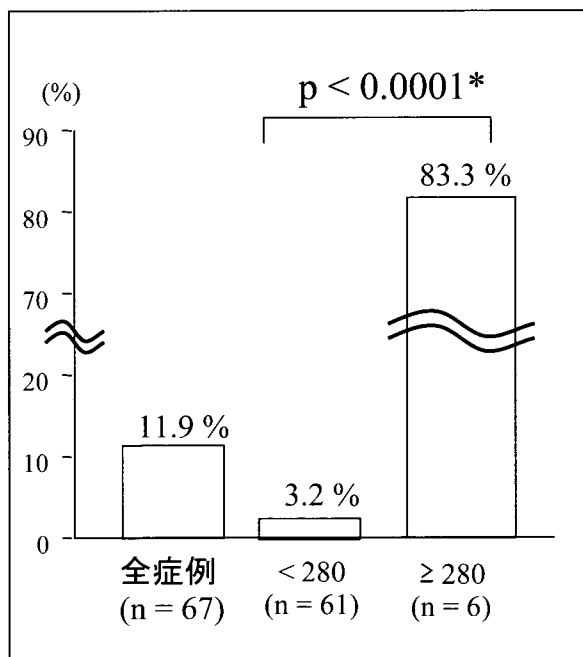


図 3 HRCT 上の線維増殖性変化の程度は，Barotrauma 発生 の指標

呼吸が遷延することが、VAPの発症率を高めることが報告<sup>11)</sup>されており、今回の検討でも、線維増殖性病変の広範な症例は、VAPの発症率が高いことが示された。圧外傷の発生率についても、診断時のHRCTスコアが独立した予測因子であり、スコアの高い症例での明らかに高い圧外傷発生率が確認できた。ARDSの圧外傷については、肺保護的人工呼吸管理が圧外傷の発生を減少させないことが確認されている<sup>12)</sup>。今回は診断14日目以降に圧外傷が発生しており、過去の報告<sup>13)</sup>と同様に、病変に進行に伴う線維増殖性病変の関与が示唆された。診断時に線維増殖性病変の広範な症例は、圧外傷発生が高いという結果であり、過去の報告を裏付ける結果となった。結論として、肺保護的人工呼吸管理下であっても、HRCT上の線維増殖性病変の広がりには、人工呼吸器関連肺傷害のsusceptibilityを示している。

#### 参考文献

- 1) ARDS Network Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
- 2) Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003;361:332-340.
- 3) Malhotra A. Low-tidal ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1113-1120.
- 4) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349
- 5) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;29:319-323.
- 6) Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:593-619.
- 7) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, *et al.* Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol* 1997;168:333-338.
- 8) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, *et al.* Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: correlation between thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2000;216:531-538.
- 9) Ichikado K, Suga M, Müller NL, *et al.* Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1551-1556.
- 10) Ichikado K, Suga M, Muranaka H, *et al.* Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238:321-329.
- 11) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, *et al.* Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 (4) : 877-884
- 12) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342 (18) : 1301-1308
- 13) Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, *et al.* Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772-1779.

# 特発性肺線維症・急性増悪における 非侵襲的陽圧人工呼吸療法 (NPPV) の意義

谷口 博之\* 近藤 康博 片岡 健介 村田 直彦

【背景】非侵襲的陽圧換気療法は、急性呼吸不全、特に免疫抑制患者において、挿管を回避し、人工呼吸器関連肺炎を減らすことにより予後改善を認めることから注目を集めている。今回、通常免疫抑制療法を行う特発性肺線維症急性増悪に対しNPPVの有効性を検討した。

【方法】公立陶生病院においてIPF急性増悪と診断されNPPVを導入した29症例を対象とした。NPPVにはBiPAP Vision (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA) が使用された。初期設定はCPAPモードにより設定圧12 cmH<sub>2</sub>Oを目標とした。頻呼吸や呼吸性アシドーシスを認めた場合は圧補助換気とした。FiO<sub>2</sub>はPaO<sub>2</sub> 60mmHg以上を保つ最低値とした。

【結果】29例の、平均年齢70.7±8.4、男性/女性23/6、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 162±75、KL-6 1382±1086 U/ml、SP-D 42.4±41.5ng/mlであった。全例ステロイドパルス療法あるいはmethylprednisolone 2mg/kg/dayの初期治療後、プレドニゾロンと免疫抑制剤の併用療法で治療された。3か月生存率は27.6%で、生存期間中央値は32日であった。9例が挿管人工呼吸管理に移行したが全例死亡した。20例は挿管を行わず、12例は死亡、8例が生存した。3か月生存と死亡で、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、KL-6、SP-D、やBALF所見で差を認めなかった。NPPV導入2時間後のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>200が3か月生存の規定因子であった。

【結論】IPF急性増悪症例におけるfirst-lineの呼吸管理としてのNPPVは、実行可能で有効である。NPPV導入2時間後のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>は唯一の予後規定因子であった。NPPVから挿管人工呼吸管理へ移行した症例は全例死亡し、挿管人工呼吸管理による有効性は認めなかった。

## Noninvasive positive pressure ventilation as a first-line intervention for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, Kensuke Kataoka, Naohiko Murata

*Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital*

**Background:** In acute respiratory failure, especially in immunocompromised host, noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) has attracted attention as a means to avoid intubation, reduce mechanical ventilation-associated pneumonia (VAP), and improve prognosis. Because patients with acute exacerbation of IPF (IPF-AE) tend to be treated with immunosuppressive therapy, we suppose that NPPV may improve survival by reducing intubation and VAP. We evaluated the effectiveness of NPPV for the treatment of IPF-AE.

**Methods:** Patients who fulfilled the criteria of IPF-AE at Tosei General Hospital and were introduced NPPV were included in the study. BiPAP Vision (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA) was used for NPPV. Initial setting of NPPV was CPAP mode and CPAP level was gradually increased up to 12 cmH<sub>2</sub>O. Pressure support was given if high respiratory frequency or respiratory acidosis was found, and a FiO<sub>2</sub> was set by lowest value to keep PaO<sub>2</sub> more than 60 mmHg.

**Results:** This study included 29 patients (age 70.7±8.4, male/female 23/6, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 162±75, KL-6 1382±1086, SP-D 42.4±41.5). All patients were treated with steroid pulse therapy and/or methylprednisolone of 2mg/kg/day, followed by combination corticosteroid and immunosuppressant. The 3-month survival rate was 27.6% (8/29), and the median survival time (MST) was 32 days. Nine patients (31.0%) required intubation after 2 days (median) of NPPV, but all died within 32 days (MST 8 days). Twenty patients managed without endotracheal intubation. Twelve of 20 patients (41.4%) died within 70 days (MST 27 days) without intubation, and eight patients (27.6%) survived at 3 months (MST 300 days). There was no significant difference in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, KL-6, SP-D, and BALF findings between 3-month survivor and nonsurvivor. Only a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>200 after 2 hr of NPPV was independently associated with 3-month survival.

**Conclusion:** Our findings indicate that NPPV is a viable option as a first-line intervention for IPF-AE despite high frequent failure. Only a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>200 after 2 hr of NPPV was a predictor of 3-month survival. Patients with IPF-AE who failed NPPV should not benefit from endotracheal intubation.

## 背景

最近の研究では特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の急性増悪の予後は厳しく、挿管人工呼吸管理 (IPPV) を行っても救命が難しいことが報告されている<sup>1-5)</sup>。

一方、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) は、免疫抑制状態の急性呼吸不全患者においては<sup>6)</sup>、人工呼吸器関連肺炎 (VAP) などの合併症を減少させ、予後にも有益と報告されている<sup>7,8)</sup>。IPFの急性増悪ではほとんどの症例でステロイド薬や免疫抑制薬が使用されるためNPPVは合目的的であると考えられる。

以上のような背景から、当院では以前より、特発性間質性肺炎の急性増悪症例において、挿管に伴う感染を防止し、高めのPEEPによる肺保護を目的としたNPPV療法を行っており、その成果と予後因子につき報告する。

## 対象と方法

1998年7月から、2007年1月までの期間で、当院にてIPFの急性増悪と診断し、急性呼吸不全に対してNPPVによる呼吸管理を開始した症例29例につきretrospectiveにNPPVの使用法、治療内容や、予後因子などにつき検討した。

## NPPV管理

NPPVにはFiO<sub>2</sub>設定可能なBiPAP Vision (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA)を使用した。NPPVは、CPAP 4cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1.0で開始し、徐々に12cmH<sub>2</sub>Oを目標にCPAPを増加させた。その後もCPAP主体で12cmH<sub>2</sub>Oを維持するよう試みた。FiO<sub>2</sub>はSpO<sub>2</sub>>90%あるいはPaO<sub>2</sub>>60 mmHgを維持する最低値に設定した。CPAP圧はFiO<sub>2</sub>が0.40未満になるまでは、高めに維持するように設定した。呼吸性アシドーシスを合併した場合は適宜圧補助を行うためST-modeも併用した。呼吸状態を厳重に観察し、NPPV導入後2時間、24時間後の血液ガスの結果を参考にし、挿管が必要かどうか検討した。挿管の判断には本人の意志を可及的

に考慮に入れ、総合的に判断した。

## 統計

二群間の比較には、 $\chi^2$ 検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxonの符号付順位検定を用い、生存曲線はKaplan-Meier法を用いた。危険率5%以下を有意とした。

## 結果

### 患者背景と急性増悪時所見

29症例の性別は、男性23名、女性6名、平均年齢は70.7±8.4歳であった。急性増悪以前に胸腔鏡下肺生検にてIPFと診断された症例は5例、組織診断はされていないがIPFと臨床診断され、当院通院症例は15例であった。IPFの急性増悪前治療は6例に行われ、その内訳はステロイド剤+免疫抑制薬は5例(シクロスポリンA:3例、シクロホスファミド:2例)、ステロイド剤のみの治療は1例であった。急性増悪前にIPFと診断されていないが、急性増悪時に経過と画像でIPFの急性増悪と診断された症例は9例であり、そのうち3例で以前の胸部CTなどで間質性肺炎の存在を確認された。

来院時のPO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>の値は134.4±51.2であり、KL-6は1382±1086U/mL、SP-Dは423.9±415.4 ng/mLであった。(Table 1, 2)。

### NPPVの設定

CPAP modeで管理した症例は21例、ST modeを要した症例は8例であった。CPAPの症例群での平均CPAPは10.9±2.0cmH<sub>2</sub>Oであった。STの症例群ではIPAP 10.6±2.3cmH<sub>2</sub>O / EPAP 5.3±2.1cmH<sub>2</sub>Oであった。

Table 1 患者背景 (n=29)

性別 男/女	23 / 6	
年齢	70.7 ± 8.4	
喫煙歴	23	(79.3%)
B.I.	1011.3 ± 623.1	
急性増悪前のIPFの診断	20	(69.0%)
・外科的肺生検で診断	5	
・画像などによる診断	15	
急性増悪前のIPF治療	6	(20.7%)
急性増悪時のPaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	200未満 / 200以上	26 / 3
BALの施行	18	(62.1%)

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

\* 研究協力者

Table 2 急性増悪時の検査成績

	平均±標準偏差			
	全体	生存群 (n=8)	死亡群 (n=21)	p
年齢	70.7 ± 8.4	74.5 ± 7.4	69.2 ± 8.5	0.124
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	136.0 ± 102.6	164.4 ± 57.5	124.6 ± 44.6	0.104
2H後: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	230.8 ± 103.9	269.1 ± 97.5	216.3 ± 104.8	0.262
KL-6 (U/mL)	1382 ± 1086	969.2 ± 372.7	1541.3 ± 1235.4	0.588
SP-D (ng/mL)	423.9 ± 415.4	235.0 ± 120.1	496.6 ± 468.0	0.104
LDH (IU/L)	532.6 ± 200.0	485.3 ± 196.7	551.6 ± 203.1	0.416
WBC (× 10 <sup>3</sup> /μL)	11585 ± 5702	12.5 ± 5.8	11.2 ± 5.8	0.541
Plt (× 10 <sup>4</sup> /μL)	24.5 ± 16.0	31.3 ± 23.6	21.7 ± 11.2	0.288
CRP (mg/dL)	11.2 ± 7.5	12.3 ± 8.1	10.7 ± 7.4	0.446
BUN (mg/dL)	17.7 ± 10.9	15.9 ± 6.9	18.4 ± 12.3	0.879
Cr (mg/dL)	0.78 ± 0.40	0.84 ± 0.45	0.64 ± 0.19	0.227
Alb (g/dL)	3.25 ± 0.40	3.27 ± 0.47	3.23 ± 0.58	0.523

経過と予後

全例での急性増悪診断後の3カ月生存率は27.6%で、生存期間中央値 (MST) は32日であった (Figure 1)。最終的に9例が挿管、20例がNPPVを続行した。NPPV継続期間はそれぞれ3.6 ± 5.3日、13.1 ± 12.2日であった (p=0.0051)。挿管例9例は全て死亡した。挿管の主な理由は低酸素血症6例、不穏2例、嘔吐1例であった。NPPVを継続した20例のうち12例は挿管人工呼吸への移行を希望せず死亡、8例は回復し生存退院した (Figure 2)。

3ヶ月以上生存例8例をA群、死亡例をB群として比較した。年齢やKL-6, SP-Dなどを含めた検査所見には特に有意な差を認めなかった (Table 2)。NPPV継続期間はA群10.4 ± 3.7日、B群10.0 ± 13.3日で差を認めなかった。

NPPV装着後2時間におけるPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比200にて分類した場合の予後を Kaplan-Meier法にて比較すると200以上のグループのMSTは38 ± 18日、200未満のグループでは10 ± 5日 (log rank test p=0.0016) と有意差を認めた。

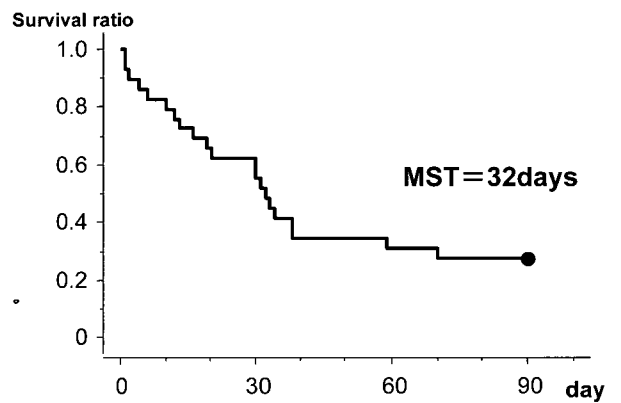


Figure 1 Survival curve of over all after IPF-AE

All cases were initially introduced to NPPV.

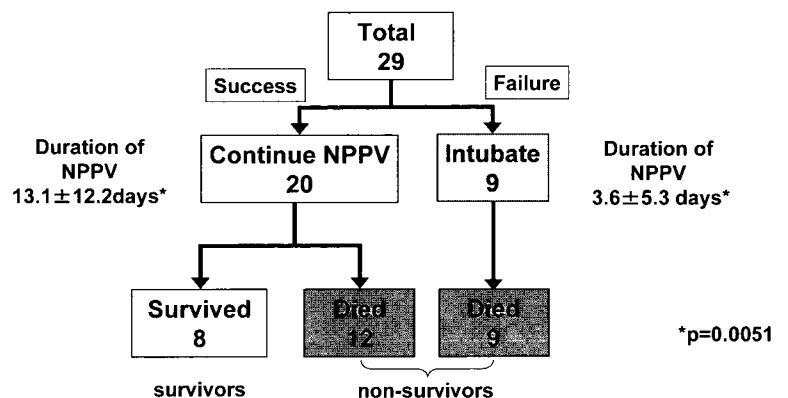


Figure 2 Outcomes on 3-month

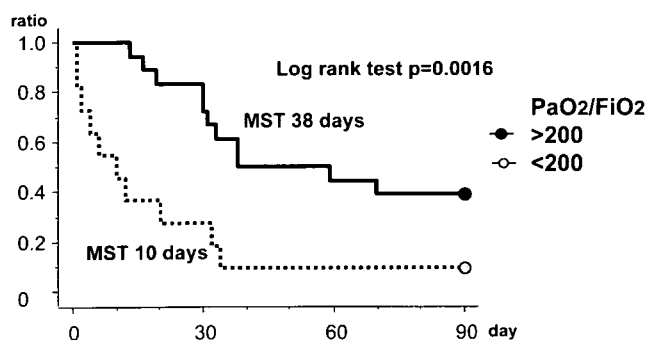


Figure 3 Survival curves based on PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at 2 hours after NPPV introduction

### 考 察

本研究ではNPPVによる呼吸管理を特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) の急性増悪の症例に施行しその結果を検討した。全体での3カ月生存率は27.6%であり、従来報告されているIPFの急性増悪を含む急性呼吸不全症例の死亡率61-100%の成績と遜色ない結果であった<sup>1,5)</sup>。また、NPPVによる呼吸管理に失敗し、挿管人工呼吸に移行した9症例は全て死亡し、気管内挿管しなかった群は20例中8例(40%)が生存、12例(60%)が死亡した。従来、IPF急性増悪、あるいはその類縁病態における挿管人工呼吸管理はきわめて予後不良であり、その適応に慎重であるべきと報告されていること<sup>1,2)</sup>を考慮すると、本対象群におけるNPPVは有効であると思われる。また、NPPV管理困難例が挿管人工呼吸管理に移行しても救命はき

わめて困難であるといえよう。

今回の検討では3ヶ月での生存群、死亡群ではNPPV導入時の背景に有意な差は認められなかったが、NPPV導入後2時間でのPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が、200以上の症例では未満の症例に比べ有意に生存率が良好であった。挿管症例が全例死亡していることから、NPPV成功率は生存率と同じであり、NPPVの成功率は、P/F200以上の症例での38.9%に対し、200未満の症例での成功率は9.1%と、前者に良好な傾向が認められた。これらの結果は、AntonelliらのARDS147症例にfirst lineで使用したNPPVの報告<sup>9)</sup>での、NPPV導入後1時間のP/Fが175以上であることがNPPVの成功に独立して関連していたとの結果に合致している。最近のARDSの報告では、24時間後のFiO<sub>2</sub>>0.5、PEEP>10でのP/FによるARDS遷延例が予後不良であると報告されている<sup>10)</sup>。今回の結果は、IPF急性増悪においても、NPPVによる十分なCPAP管理下でPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200である症例は極めて予後不良であり、有用な予後因子であることを示している。われわれは、間質性肺炎においてもNPPVによるCPAPで、4, 8, 12cmH<sub>2</sub>Oと圧を上げるに従いP/Fを改善し、NPPVのCPAPにより、肺胞の動員、すなわち、肺胞の開存がもたらされる可能性を報告した<sup>11)</sup>が、今回の結果も合わせ、NPPVを用いた十分なCPAPによるP/Fの改善が予後改善につながる可能性が推測される。

IPF急性増悪を含む急性呼吸不全に対するNPPV

Table 4 治療

	全体	生存群 (n=8)	死亡群 (n=21)	p
<b>NPPV</b>				
期間(日)	10.1±11.4	10.4±3.7	10.0±13.3	0.192
モード, CPAP / ST	21/8	6 / 2	15 / 6	
PS (cmH <sub>2</sub> O)	5.4±1.3	5.0±1.4	5.5±1.4	
<b>ステロイド治療</b>				
①mPSL;1g/日、3日間	22(75.9%)	5(62.5%)	17(81.0%)	0.569
②mPSL, 2mg/kg/日	7(24.1%)	3(37.5%)	4(19.0%)	0.569
<b>免疫抑制薬</b>				
CsA	13(44.8%)	4(50.0%)	9(42.9%)	>0.999
CPA	3(10.3%)	1(12.5%)	2(9.5%)	>0.999
シベレスタット	14(38.3%)	4(50.0%)	10(47.6%)	>0.999
低分子ヘパリン	16(55.2%)	2(25.0%)	14(66.7%)	0.107
アンチトロンビンIII	12(41.4%)	0	12(57.1%)	0.017
<b>PMX</b>	3(10.3%)	0(0%)	3(14.3%)	0.638

の有効性についてはあまり報告されていない。Blivetらの報告では、NPPVは5例に施行され、2例が挿管に移行、1例がNPPVにて死亡、2例が改善しICUを退室した<sup>1)</sup>。Fumeauxらの報告では、肺線維症11例にNPPVを導入しているが全例挿管となり死亡した<sup>3)</sup>。これらの結果は、今回のわれわれの結果と若干差があるが、PEEP後のガス交換障害の程度など、予後因子の差や、薬物療法などの治療介入の差が関与している可能性がある。今後、IPF急性増悪における予後因子の更なる検討が必要であろう。

## 結 語

IPF急性増悪症例におけるfirst-lineの呼吸管理としてのNPPVは、3カ月生存率27.6%と十分満足すべき成績とはいえませんが実地臨床で実行可能で有効といえよう。NPPV導入2時間後のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>は唯一の予後規定因子であった。NPPVから挿管人工呼吸管理へ移行した症例は全例死亡し、挿管人工呼吸管理による有効性は認めなかった。

## 参考文献

- 1) Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, Robert D. Outcome of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to the ICU for Respiratory Failure. *Chest* 2001; 120: 209-212
- 2) Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiere O, Marceau A, Jebrak G, Fournier M. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213-9
- 3) Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1868-1874.
- 4) Saydain G, Islam A, Afssa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *AJRCCM* 2002; 166: 839-42
- 5) 岡本竜哉, 一安秀範, 一門和哉, 村中之, 佐藤圭創, 岡本真一郎, 彌永和宏, 菅 守隆, 興梶博次. 特発性肺線維症(IPF)の臨床的検討—急性増悪例の解析—*日呼吸会誌* 2005; 44: 359-367
- 6) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487
- 7) Nouridine K, Combes P, Carton MJ, *et al.* Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 567-573,
- 8) Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361-2367
- 9) Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 288-90.
- 10) Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, Suárez-Sipmann F, López J, Lubillo S, Kacmarek RM; HELP Network. An Early PEEP/FiO<sub>2</sub> Trial Identifies Different Degrees of Lung Injury in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 795-804.
- 11) 近藤康博, 谷口博之, 木村智樹, 西山 理, 加藤景介. 間質性肺炎に対するNPPV療法. 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 P660-665

# 非侵襲的換気療法による 間質性肺炎急性増悪の院内死亡率改善効果

富井 啓介\* 石原 享介 片上 信之 西村 尚志  
林 三千雄 竹嶋 好 加地 玲子 瀬尾龍太郎  
立川 良 原田 有香

【背景】 間質性肺炎急性増悪 (IP-AE) は予後不良のため、挿管を避けて非侵襲的換気療法 (NIV) で管理される場合が多いがその効果は不明である。【方法】 当院では 2004 年 10 月 NIV 管理体制強化により IP-AE に対して積極的に NIV を施行してきた。当科診療録上その前後 2 年間 (前: 01 年 10 月から 03 年 9 月, 後: 04 年 10 月から 06 年 9 月) の全急性呼吸不全緊急入院例 (前 271, 後 415) から IP 例 (前 23, 後 44) を抽出し, その中で新たな浸潤影を伴いステロイドパルス療法を受けた症例で, 発症前 IP 診断があり, 感染, 薬剤, 心不全などの関与を認めない例の予後について後ろ向きに比較検討した。【結果】 前: 男 8, 女 3, 69.2 ± 9.8 歳。後: 男 14, 女 13, 72.4 ± 10.0 歳。挿管下人工呼吸は前 5, 後 1, NIV は前 0, 後 10 例で施行していた。院内死亡は前 8 (人工呼吸なし 3, 挿管 5), 後 8 (人工呼吸なし 3, NPPV 5) 例で死亡率は前 73%, 後 30%, リスク比 0.40 (95% CI 0.21-0.81) と後期で有意に減少し, 院内生存曲線もログランク検定で  $P = 0.03$  と有意差を認めた。また人工換気なく改善した例を除くと死亡率は前 100%, 後 57%, リスク比 0.57 (0.36-0.90), 人工換気なく死亡した例も除くと前 100%, 後 46%, リスク比 0.45 (0.24-0.87) であった。【結論】 急性期 NIV の積極的使用は IP-AE の院内死亡率を減少させる。

## Reduction of in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonia recognized after introduction of non-invasive ventilation

Keisuke Tomii, Kyosuke Ishihara, Nobuyuki Katakami, Takashi Nishimura  
Michio Hayashi, Yoshimi Takeshima, Reiko Kaji, Ryutaro Seo  
Ryo Tachikawa and Yuka Harada

*Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital*

**Introduction:** Invasive mechanical ventilation is not recommended in the treatment of acute exacerbation of interstitial pneumonia (AE-IP) because of its accompanying high mortality rate. However, the role of non-invasive ventilation (NIV) has been uncertain.

**Objective:** To elucidate the impact of introducing NIV on the prognosis of AE-IP.

**Method:** During the periods before and after the introduction of NIV for treatment of AE-IP at our hospital, i. e. from October 2001 to September 2003, and from October 2004 to September 2006, we screened the medical records of AE-IP, defined as patients fulfilling all four of the following criteria:

1) those previously diagnosed with interstitial pneumonia (idiopathic or associated with collagen vascular disease), 2) those with acutely worsening hypoxemia with new infiltrates in lung fields, 3) those without signs of bacterial infection, heart failure, and/or drug induced pneumonitis, and 4) those treated with high-dose corticosteroids. Subsequently, we retrospectively compared their clinical characteristics and in-hospital mortalities.

**Results:** Before the introduction of NIV, in-hospital mortality of 11 retrieved cases was 73% ; of whom 5 invasively ventilated patients all died. After the introduction of NIV, the mortality of 27 retrieved cases was 30%, of whom one ventilated invasively and 5 ventilated non-invasively survived, but 5 ventilated non-invasively died with do-not-intubate orders. The overall risk ratio of in-hospital mortality was 0.41 (95% CI 0.21-0.81) while that of cases who received mechanical ventilation, either invasive or NIV, was 0.45 (95% CI 0.24-0.87).

**Conclusions:** The application of NIV seems to decrease in-hospital mortality of AE-IP and should be considered in the treatment of severe cases.



## はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、わが国では以前から知られていた病態で 1990 年代初めにはすでに欧米雑誌へのわが国からの報告<sup>1)</sup>が認められ、現在では病理学的にも間質性肺炎に新たに生ずるびまん性肺胞障害で比較的頻度の高いものとして認識されている<sup>2)</sup>。近年世界的にこの病態が注目されるようになり、2007 年には ATS から総説が出され、「新たな両側陰影を伴い 1 ヶ月以内の経過で生じた悪化で、感染や他の病因を認めないもの」と定義<sup>3)</sup>されている。また IPF 以外の病態においても急性悪化は経験されるところで、これも 2007 年 NSIP および膠原病に伴う間質性肺炎の急性悪化についてまとまった症例が報告<sup>4)</sup>されている。

間質性肺炎の急性増悪 (IP-AE) は病態の注目に関わらずその予後は極めて不良であり、しばしば回復不能な呼吸不全状態となるため、ICU 管理や挿管下人工呼吸管理はむしろ差し控える考え方<sup>5,6)</sup>が一般的になっている。しかしながら病理学的に回復可能な器質化肺炎などの混在した病態との報告<sup>8)</sup>もあり、人工呼吸器装着で救命できる可能性を完全に否定することはできない。したがって人工呼吸管理の必要な重症例において、挿管下人工呼吸のもたらす侵襲的なデメリットが少なく、また挿管拒否 (DNI) 患者でも許容できる非侵襲的換気療法は、IP-AE に対しても試みてよい治療手段と考えることができる。

我々は 2004 年より各種急性呼吸不全重症例に対して挿管下人工呼吸に代わる第一選択の呼吸管理法として、とくに IP-AE に対しては DNI 患者も含めて積極的に施行してきた。この導入前後において IP-AE の予後変化は間接的に NPPV の有効性を評価できるものと考え、その前後 2 年間ずつの診療記録から後ろ向き予後検討を行った。

## 方法と対象

当院で 04 年 10 月 NPPV 管理体制ができ、IP-AE に対して積極的に NPPV を使用するようになった

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

\* 研究協力者

前後各 2 年間 (01 年 10 月から 03 年 9 月、および 04 年 10 月から 06 年 9 月) で診療録から IP-AE の予後を後ろ向きに比較した。対象症例は当院呼吸器内科緊急入院例の中で、画像もしくは病理学的に間質性肺炎 (特発性もしくは膠原病随伴性) の診断があり、新たな陰影出現とともに低酸素血症増悪で入院し、ステロイドパルス療法が施行された症例とした。除外基準としては CO<sub>2</sub> 貯留の著明な (PCO<sub>2</sub> > 60mmHg) 慢性悪化 (換気不全と呼吸筋疲労による)、ならびに喀痰培養、βd グルカン高値などから感染の疑われる症例、増悪前になど薬剤性間質性肺炎をきたす恐れのある薬剤の使用 (MTS, G-CSF など) とした。これらについて臨床的特徴、挿管下人工呼吸、NPPV の有無、施行場所、院内生存率、について比較検討を行った。

## 結 果

当科入院診療録から間質性肺炎で緊急入院した例は前期 23 例、後期 44 例あったが、基準を満たし今回の比較検定の対象となったのは表 1 に示すように、前期 11 例 (男 8 例、女 3 例)、後期 27 例 (男 14 例、女 13 例) で平均年齢は 69±10、72±10 歳であった。このうち挿管下人工呼吸もしくは NPPV を施行した例は前期 5 例 (いずれも挿管下で 45.5%)、後期 11 例 (挿管下 1 例、NPPV 10 例で 40.7%) であった。人工呼吸の施行場所は前期で ICU 3 例 (平均 11±5 日)、中間ケアユニットである救急病棟 5 例 (平均 11±17 日)、一般病棟 1 例 (5 日)、後期では ICU は施行例なく、救急病棟 10 例 (平均 7±5 日)、一般病棟 9 例 (平均 6±5 日) であった。検討対象の臨床的特徴 (表 2) として既存

表 1 背景と人工換気

	01年10月～03年9月	04年10月～06年9月
No	11	27
年齢 (%)	69.2 (9.8)	72.4 (10.0)
男/女	8/3	14 / 13
人工換気 (n)	5	11
日数	17.6 ± 15.2	10.7 ± 7.0
Invasive (%)	5 (45)	1 (4)
NPPV (%)	0	10 (37)
なし (%)	6 (55)	16 (60)

の間質性肺炎が特発性と考えられるもののうち画像上両下肺背側を中心に胸膜下に広がる蜂巢肺を認めUIPパターンとして認識できたものが、前期2例(18%)、後期10例(37%)、UIPとは異なると考えられるもの前期3例(27%)、後期14例(52%)、膠原病に伴うもの前期6例(RA2例, PM-DM2例, PSS1, MCTD1例で55%)、後期3例(PM-DM2例, PSS1例で11%)で、入院時CRP, KL-6は高値であった。

院内死亡率については(表3)全体で前期72.7%、後期29.6% リスク比0.41(95%CI 0.21-0.81)と後期で有意な減少認めた。人工換気を行わず改善した例、もしくは挿管もしくはNPPV拒否で人工換気行わず死亡した症例を除いても、後期における同様の有意な改善を認め、NPPVによる死亡率改善が示唆された。(図1) Kaplan-Meier法による院内生存曲線(図2)では、後期における有意な生存率改善(P=0.03)を認めた。

表2 臨床的特徴

	01年10月~03年9月	04年10月~06年9月
病型		
UIP (%)	2 (18)	10 (37)
Non-UIP (%)	3 (27)	14 (52)
CVD (%)	6 (55)	3 (11)
CRP	7.9 ± 6.3	8.8 ± 8.7
KL-6	1912 ± 1064	1593 ± 1191

表3 死亡率比較

院内死亡率	前	後	リスク比(95%CI)
全体 (%)	72.7	29.6	0.41 (0.21-0.81)
人工換気なく死亡除く(%)	62.5	20.8	0.33 (0.13-0.86)
人工換気なく改善除く(%)	100	57.1	0.57 (0.36-0.90)
人工換気例のみ(%)	100	45.5	0.46 (0.24-0.87)

### 考 察

本研究ではIP-AEに対するNPPV導入前後で院内死亡率、すなわち短期予後の改善が得られることが示された。NPPVが死亡率改善に寄与しうるのは言うまでもなく通常の酸素投与では管理が困難となった重症例のみであるが、今回はNPPV導入前後で人工呼吸そのものの適応基準が異なるため、両群の合理的な比較として、ステロイドパルス療法のみで改善した軽症例も含めた緊急入院例全体で比較した。

NPPVがIP-AEの死亡率改善に寄与した理由としては、陽圧呼吸とはいえ主としてCPAPもしくは10cm程度までのEPAPであり、ARDSに应用される肺保護戦略がそのまま可能であったこと、呼気陽圧呼吸による酸素化の改善により、高濃度酸素投与が

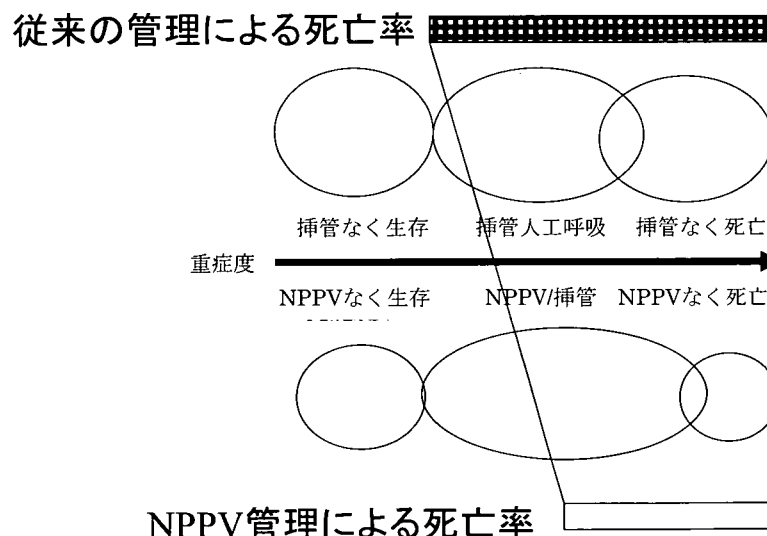


図1 呼吸管理法変更による死亡率変化の概念図

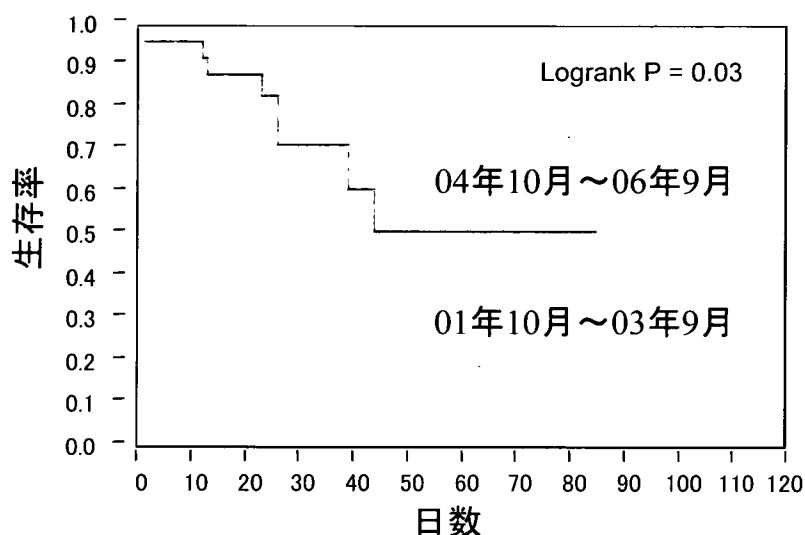


図2 院内生存率

軽減できたこと、さらには人工呼吸器関連肺炎などの合併症の防止、挿管拒否例にみるような広い適応、などが挙げられる。

またNPPVは救命できずとも終末期におけるコミュニケーションの維持もある程度可能であり、IP-AE発症後の危機的状況でもQOLを改善させる可能性がある。むしろNPPV下であっても救命できない状況ではモルヒネなどの症状緩和が平行して行える。

IP-AEの場合は循環動態は安定していることが多く、またモードもCPAPで十分であることが多い。必ずしもICUを使用せずとも実施可能な場合が多く、さらにNPPVの利用価値を高めるものと考えられる。

## 結 論

NPPVは間質性肺炎急性増悪の院内死亡率を減少させる呼吸管理法であり、ICU使用率増加による医療資源圧迫の恐れも少なく、積極的に行うべきものと考えられる。

## 参考文献

1) Kondoh, Y., *et al.*, Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*, 1993. 103 (6) : p.1808-12.

2) Rice, A. J., *et al.*, Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol*, 2003. 119 (5) : p.709-14.

3) Collard, H. R., *et al.*, Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176 (7) : p.636-43.

4) Park, I. N., *et al.*, Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2007. 132 (1) : p.214-20.

5) Blivet, S., *et al.*, Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*, 2001. 120 (1) : p.209-12.

6) Al-Hameed, F. M. and S. Sharma, Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J*, 2004. 11 (2) : p.117-22.

7) Saydain, G., *et al.*, Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166 (6) : p.839-42.

8) Churg, A., *et al.*, Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31 (2) : p.277-84.

# IPF の急性増悪に対する PMX を用いた血液浄化療法の有用性： 当院における使用経験と PMX 導入以前症例との比較検討

石本 裕士 坂本 憲穂 迎 寛 中島 章太  
原 信太郎 雨森 美里 吉岡 大介 角川 智之  
藤田 華子 原田 孝司 河野 茂\*

ポリミキシン B 固相化カラム (PMX) を用いた血液浄化療法が特発性肺線維症の急性増悪 (Aex-IPF) に対して有効であるという報告があり、われわれの施設でも Aex-IPF に対する PMX による治療に取り組んでいる。PMX 実施前後の検討により、PMX 療法には酸素化改善効果があることが確認できた。また、レトロスペクティブな検討ではあるが、PMX 実施群 (n = 6)、非実施群 (n = 5) の比較においても PMX にて有意な酸素化の改善効果が認められた。

## The effect of hemoperfusion with an immobilized polymixin B column in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Hiroshi Ishimoto, Noriho Sakamoto, Hiroshi Mukae, Shota Nakashima  
Shintaro Hara, Misato Amenomori, Daisuke Yoshioka, Tomoyuki Kakugawa  
Hanako Fujita, Takashi Harada, Shigeru Kohno

Acute exacerbation (Aex) is one of the major causes of death among patients suffering from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The most popular therapy for Aex-IPF is high dose oxygen therapy, mechanical ventilation with lung protective theory. Although steroid pulse therapy and immunosuppressive therapy are done conventionally, these therapies are not so effective. The effects of hemoperfusion with an immobilized polymixin B column (PMX) for the patients with Aex-IPF have been reported recently. We have tried the PMX therapy for the patients with Aex-IPF too, and get good prognosis of their clinical course. The aim of this study is to investigate the efficacy of PMX for the patients with Aex-IPF by comparing the group of patients who had been treated with PMX, and the group of patients who had been treated with conventional therapies. In this study, we showed the significant effect of PMX treatment for the patients with Aex-IPF in the oxygenation of their clinical course.

## はじめに

特発性肺線維症 (IPF) は、症状発現後の平均生存期間が3～5年程度と考えられている予後不良の疾患である<sup>1)</sup>。さらに、IPFの経過中には、急性増悪 (Aex-IPF) と称される極めて致死的な事象が発現し、生命予後に大きな影響を及ぼすことが知られている。IPFの自然経過中にAex-IPFを生じる確立は1年間に10%弱とされ、発症例の80%が死亡し、生存例においても3ヶ月以内に半数が死亡とする報告<sup>2)</sup>や、IPF患者の死亡原因のおよそ半数がAex-IPFであるとする報告<sup>3)</sup>もある。

Aex-IPFに対しては、酸素吸入や肺保護戦略に基づく人工呼吸管理に加えて、経験的にステロイドパルス療法が用いられているがその効果は限られており<sup>4)</sup>、抗凝固療法が有効であるとする報告<sup>6)</sup>に関しても、その効果や作用機序は充分には解明されていない。

近年、敗血症に伴う急性肺障害 (ALI) や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に対してエンドトキシン血症の治療に用いられるポリミキシンB固相化カラムを使用した血液浄化療法 (PMX-DHP) が有効であったという報告がなされ、またSeoらはAex-IPFに対してもPMX-DHPを試み有効性を確認している<sup>7)</sup>。このようなことから、われわれの施設においてもAex-IPFを対象としたPMX-DHPに現在取り組んでおり、その有効性に関する検討を行ったので報告する。

## 対象および方法

Aex-IPFは、2005年に日本呼吸器学会が定義した特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドラインに記載されているIPFの急性増悪における臨床診断基準に則して診断した<sup>8)</sup>。本検討においては、2002年1月以降にAex-IPFにより当院で加療を行った11例を対象とした (表1)。当院では2006年2月にAex-IPFに対するPMX-DHPを開始しており、表1に示す症例1から6は従来の治療方法に加えて

PMX-DHPを実施した症例である。なお、2群間の背景因子には差がないことを確認した (表2)。

PMX-DHPは、Aex-IPFの症例に対して、従来のステロイドパルス療法などを実施したのちも改善が認められない場合に、トレミキシン<sup>®</sup> (TORAY Medical) を用い、大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを留置しブラッドアクセスとし1回4～6時間、血流80～100ml/minにて行った。抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを30mg/hにて使用した。PMX-DHP実施直前および直後に動脈血液ガス分析、一般血液検査、間質性肺炎マーカーやケモカイン (KL-6, SP-A, SP-D, MCP-1) を測定した。

なお、Aex-IPFに対するPMX-DHPの使用および、臨床検体の研究利用は当院の倫理委員会にて承認を受け、実施前に患者本人もしくは家族の文書による同意を得て行った。

## 結 果

PMX-DHP施行による予後の改善効果は認められなかったが (log-rank test)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (P/F) 比およびrespiratory index (RI) の平均はPMX-DHP群において有意に良好な経過をたどっていたことが確認できた (図1)。PMX-DHP実施前後における検討では、白血球および血小板に有意な低下を認め、P/F比およびRIが有意に改善したが間質性肺炎のマーカーやケモカインに変化は認められなかった (表3)。

## 結 語

レトロスペクティブな比較検討ではあるものの、Aex-IPFにおけるPMX-DHPの実施は、酸素化の改善効果を持つことが確認出来た。Aex-IPFに対するPMX-DHPの有効性が期待でき、新たな治療手段として検討すべき方法であると考えた。大規模な臨床試験による効果の確認と作用機序の解明が今後の課題と考えている。

表1 症例の背景

症例	性別/年齢	診断	P/F 比	基礎治療	PMX施行回数	予後*	病理解剖
1	F / 63	IPF/UIP	79	PSL + CPA	3	死亡(第46病日)	Fibrosis
2	F / 60	IPF/UIP	98	PSL + CPA	2	生存	(-)
3	M / 81	IPF/UIP	65	なし	2	死亡(第21病日)	DAD
4	M / 69	IPF	190	PSL + CyA	4	死亡(第27病日)	未実施
5	M / 71	IPF	178	なし	6	死亡(第25病日)	未実施
6	M / 67	IPF/UIP	203	なし	2	生存	(-)
7	M / 75	IPF	88	PSL	(-)	死亡(第32病日)	未実施
8	M / 68	IPF/UIP	137	PSL	(-)	死亡(第22病日)	DAD
9	M / 73	IPF	63	なし	(-)	生存	(-)
10	M / 53	IPF	99	PSL + CyA	(-)	死亡(第29病日)	未実施
11	M / 70	IPF/UIP	219	なし	(-)	死亡(第35病日)	未実施

P/F 比 = 動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) / 吸入気酸素濃度 (FiO<sub>2</sub>)      PSL = プレドニゾロン  
 CPA = シクロフォサファミド      CyA = シクロスポリン      DAD = diffuse alveolar damage  
 \*ステロイドパルス療法開始日を起点とした。

表2 PMX 実施群および非実施群との比較

評価項目	基準値(単位)	PMX 群	非PMX 群	T 検定
患者数(性別)		6 (M4, F2)	5 (M5)	
年齢		68.8 ± 3.0	67.8 ± 3.9	N. S.
WBC	3.5-9.0 (×10 <sup>3</sup> /μl)	10.5 ± 1.6	13.3 ± 3.9	N. S.
Hb	11.5-17.0 (g/dl)	11.8 ± 0.6	10.7 ± 1.2	N. S.
PLT	14-33 (×10 <sup>4</sup> /μl)	23.1 ± 3.8	16.5 ± 3.6	N. S.
LDH	119-229 (IU/l)	427 ± 55	391 ± 71	N. S.
P/F 比	380-476 (torr)	136 ± 25	121 ± 27	N. S.
Respiratory index	0.1-0.33	4.6 ± 1.3	5.4 ± 1.3	N. S.

Respiratory Index: AaD02/PaO<sub>2</sub>  
 値は、平均 ± 標準誤差にて表記

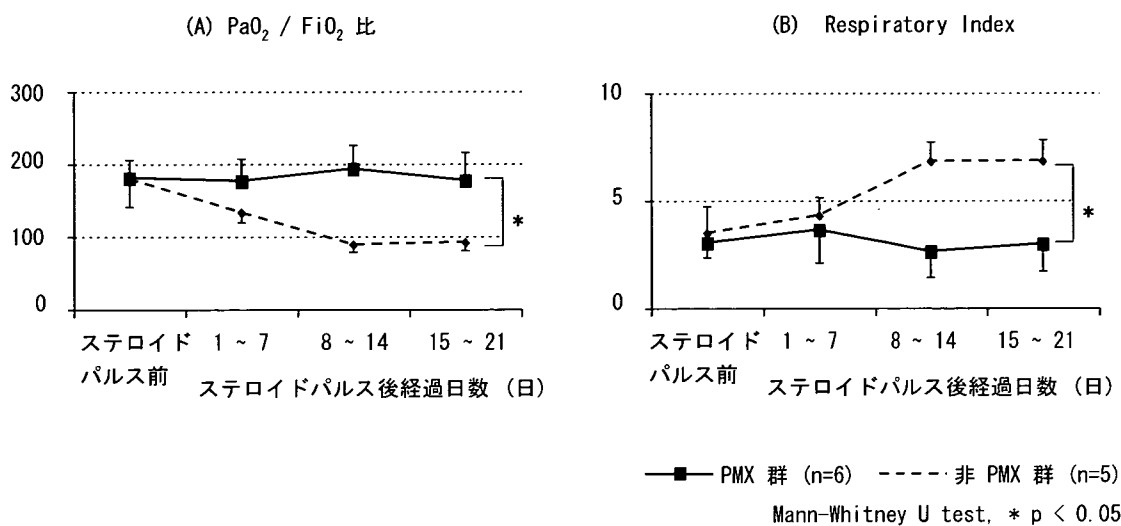


図 1

表 3 PMX-DHP 直前および直後における検査結果の比較

	基準値 (単位)	直前	直後	T-test
WBC	3.5-9.0 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	13.8 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 0.6	p < 0.01
Hb	11.5-17.0 (g/dl)	11.9 $\pm$ 0.4	12.0 $\pm$ 0.4	N. S.
PLT	14-33 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	19.7 $\pm$ 2.2	17.2 $\pm$ 2.0	p < 0.01
LDH	119-229 (IU/l)	580 $\pm$ 115	562 $\pm$ 94	N. S.
P/F ratio	380-476 (torr)	138.6 $\pm$ 15.1	165.6 $\pm$ 20.4	p < 0.05
RI*	0.1-0.33	4.4 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.5	p < 0.05
KL-6	500以下 (U/ml)	2855 $\pm$ 439	3034 $\pm$ 569	N. S.
SP-A	43.8未満 (ng/ml)	119 $\pm$ 18	112 $\pm$ 15	N. S.
SP-D	110未満 (ng/ml)	678 $\pm$ 188	735 $\pm$ 240	N. S.
MCP-1	149以下 (pg/ml)	297 $\pm$ 41	274 $\pm$ 73	N. S.
IL-8	8.0未満 (pg/ml)	47.7 $\pm$ 9.2	45.5 $\pm$ 5.7	N. S.

\*RI (Respiratory Index): AaD02/PaO2  
値は平均  $\pm$  標準誤差にて表記

## 参考文献

- 1) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, *et al.* Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1722-1727
- 2) Kim DS, Park JH, Park BK, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J.* 2006; 27: 143-150
- 3) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 963-967
- 4) Park IN, Kim DS, Shim TS, *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 132: 214-220
- 5) Dempsey OJ. Idiopathic pulmonary fibrosis-past, present and future. *Respir Med.* 2006; 100: 1871-1885
- 6) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, *et al.* Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-1482
- 7) Seo Y, Abe S, Kurahara M *et al.* Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine.* 2006; 45: 1033-1038
- 8) 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. 特発性間質性肺炎の診断治療ガイドライン. *日呼吸会誌.* 2005; 43: 179-207



# 当センターにおける間質性肺炎に対する PMX-DHP (ポリミキシン B 固定カラムを用いた血液浄化) 療法の検討

十河 容子 小倉 高志\*

間質性肺炎の急性増悪・急性間質性肺炎は非常に予後不良であり、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、確立された治療法はいまだない。最近、間質性肺炎の急性増悪例に対して、PMX-DHP 療法の有効例が報告されてきている。当センターで2005年11月から2007年11月までの2年間にPMX-DHP 療法を施行した間質性肺炎急性増悪・急性間質性肺炎の症例について、検討を行った。症例は16例で、男性9例、女性7例、年齢は52歳～80歳、平均年齢は66.5±7.0歳。症例の内訳は、IPF12例(うち生検でUIPと診断されたもの4例)、AIP/DAD1例、NSIP (Sjögren 症候群) 1例、DAD (amyopathic DM) 2例であった。PMX-DHP の効果判定は、短期効果(酸素化の改善)は10例で有効、中期効果(28日での生存)は8例で有効、長期効果(3ヶ月での生存)は6例で有効であった。PMX-DHP 施行前後での血液検査データの比較では、白血球数、好中球数に減少が認められ、PMX-DHP 療法により好中球が吸着され、このことが酸素化の改善に関与していると推測された。PMX-DHP 療法は、間質性肺炎急性増悪および急性間質性肺炎の新たな治療法になりうる可能性があると考えた。

## Clinical efficacy of Polymixin-B immobilized Fiber — Direct Hemoperfusion treatment for acute exacerbation of interstitial pneumonia and acute interstitial pneuminia.

Yoko Sogo, Takashi Ogura

*Department of Respiratory Medicine Kanagawa Cardiovascular and Pulmonary Center*

Despite of the poor prognosis of acute exacerbation of interstitial pneumonia (Aex-IP) and acute interstitial pneuminia (AIP), the established therapy for those diseases has not been attained. Polymixin-B immobilized Fiber — Direct Hemoperfusion (PMX-DHP) treatment has been reported to be effective for Aex-IP and AIP. We conducted this treatment for Aex-IP and AIP patients between November 2005 and November 2007, and retrospectively analyzed the clinical and radiological outcome. Nine males and seven females with average age of 66.5 (52-80) were included in the study. Twelve patients were with IPF, two with DAD/amyopathic DM, one with AIP/DAD and one with NSIP/Sjögren's syndrome. Oxygenation was improved after PMX-DHP treatment in 10 of 16 patients. Eight patients survived over 28 days, and 6 patients survived more than three months after initial PMX-DHP treatment. White blood cell count and neutrophil count decreased after PMX-DHP treatment. Improvement of oxygenation may be due to decreasing count of neutrophils by PMX-DHP treatment. PMX-DHP may have a potential in the treatment of Aex-IP and AIP.

## 研究目的

間質性肺炎の急性増悪・急性間質性肺炎はきわめて予後不良の病態であり、有効な治療も確立されていない。近年、敗血症に伴う急性肺障害(ALI)や急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対して、敗血症性ショックに適用されるポリミキシンB固定カラム(PMXカラム)を用いた血液浄化療法(PMX-DHP)の有効性を示す報告がなされており<sup>1)</sup>、間質性肺炎の急性増悪例に対しても使用経験例の報告がされてきている<sup>2)</sup>。当センターでPMX-DHP療法を施行した間質性肺炎の症例について、PMX-DHPの有効性をレトロスペクティブに検討した。

## 研究方法

当センターで、2005年11月から2007年11月の2年間にPMX-DHPを施行した間質性肺炎急性増悪・急性間質性肺炎の症例16例について、レトロスペクティブに検討を行った。当センターにおける間質性肺炎急性増悪・急性間質性肺炎症例に対するプロトコルを以下に示す。まず、m-PSL500mg/日を3日間投与し、その後3日ごとに125mg/日まで半減し、その後はPSL0.5mg/kg/dayに切り替える。免疫抑制剤は、エンドキサンパルスを施行し、その後Cyclosporin Aを使用する。また、人工呼吸器管理、非侵襲的陽圧人工呼吸管理を行う症例では、Sivelestatも併用とする。基本的には、ステロイドパルス療法に反応の得られなかった症例にPMX-DHPを施行したが、患者の状態によってはステロイド治療と同時にPMX-DHPを開始した。

PMX-DHP療法は、内頸静脈または大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを留置し、TORAY Medicalのトレミキシンを用いて、1回6時間、血流80-100ml/分にて行った。

急性増悪診断時からPMX-DHP療法開始までの平均期間は、6.56±10.38日であった。施行時間は、当センターでは1回6時間、1症例あたりカラム2本を基本にしている。ルートトラブルなどで多少

時間が短くなることがあったが、平均施行時間は5.53±0.80時間であった。1症例あたりの施行本数は、2本を基本にしているが、3本施行した例が2例、4本施行した例が1例あった。

### (倫理面への配慮)

間質性肺炎に対するPMX-DHPの使用に関しては、当センターの倫理委員会での承認を得て、実施前に患者またはその家族に書面と口頭で説明を行った後、同意の上で施行した。

## 研究結果

症例は16例で、男性9例、女性7例、年齢は52歳～80歳、平均年齢は66.5±7.0歳。症例の内訳は、IPF12例(うち生検でUIPと診断されたもの4例)、AIP/DAD1例、CVD-IP3例(amyopathic DM2例、Sjögren症候群1例)。

急性増悪前の治療の有無については、前治療例が5例、無治療(経過観察例)が11例。気管内挿管され人工呼吸器管理したものが7例、NPPV装着が3例、酸素吸入のみが6例であった。3ヶ月の時点での生存は6例で、6ヶ月生存率は37.5%であった。(表1)

疾患別の予後は、IPFでは28日での生存は12例中8例、生存率は66%、そのほかの疾患では0%であった。16例全体では28日生存率は50%であった。(表2)

PMX-DHP療法の効果を判定するにあたり、短期効果として酸素化の改善、中期効果として28日時点での生存、長期効果としては3ヶ月時点での生存と定義した。有効例は、短期効果で10例、中期効果で8例、長期効果で6例であった。28日時点での生存率は50.0%、3ヶ月時点での生存率は37.5%であった。(表3)

PMX-DHP施行直前および直後での血液検査結果の比較検討では、白血球数と好中球数で有意な低下を認めたが、そのほかの項目では有意な差は認められなかった。(表4)

表 1 PMX-DHP 施行例の患者背景

Case	Sex/age	Diagnosis	P/F ratio	AaDO2	LDH	KL-6	SP-D	intubation	Previous therapy	Outcome (3months)
1	80/F	IPF	159	228	438	796	302.4	NPPV	—	Dead
2	72/M	IPF	326	25	246	1847	958.9	—	—	Alive
3	58/M	IPF/UIP	214	42	393	1513	560.9	—	—	Alive
4	62/F	IPF/UIP	126	522	498	4431	739.9	intubation	PSL10mg+CyA175mg	Dead
5	75/F	IPF	153	290	549	1524	283.0	NPPV	PSL10mg+CyA100mg	Dead
6	52/M	IPF	145	320	374	2320	323.3	Intubation	—	Alive
7	77/M	IPF	66	605	469	1130	450.0	intubation	PSL5mg	Dead
8	65/F	AIP/DAD	106	439	534	1689	63.1	NPPV	—	Dead
9	71/F	IPF	408	34	372	1538	219.1	—	—	Alive
10	76/F	IPF/UIP	142	152	383	1788	591.7	—	—	Dead
11	65/M	IPF	76	587	573	1393	660.7	—	PSL10mg+CyA100mg	Alive
12	68/M	IPF	272	396	606	1312	544.8	intubation	PSL10mg+CPA100mg	Dead
13	56/M	DAD (amyopathic DM)	104	431	525	1654	126.2	intubation	—	Dead
14	64/M	NSIP(Sjögren)	117	302	528	1756	677.2	intubation	—	Dead
15	69/F	DAD (amyopathic DM)	170	42	543	3579	310.5	intubation	—	Dead
16	71/M	IPF/UIP	125.5	70	196	1374	123.6	—	—	Alive

表 2 症例の疾患分類と予後

分類	症例数	(28日) 生存/死亡	28日生存率
IPF	12	8/4	66.7%
AIP	1	0/1	0.0%
CVD-IP	3	0/3	0.0%
合計	16	8/8	50.0%

CVD-IP: amyopathic DM 2例  
Sjögren症候群 1例

表 3 PMX 療法の有効性表

	短期効果 (酸素化改善)	中期効果 (4W予後)	長期効果 (3M予後)
総数 16例	10/6	8/8	6/9

有効例/無効例

表 4 PMX-DHP 直前および直後における検査結果の比較

項目	PMX直前	PMX直後	
P/F ratio	169.3±93.1	183.6±115.6	N.S.
AaDO <sub>2</sub> mmHg	296.9±193.9	297.9±205.1	N.S.
WBC /μl	16230.0±14084.4	10358.1±8020.4	<0.05
Neutrophils /μl	14698.9±9925.7	9268.4±6833.1	<0.05
LDH IU/l	451.7±116.9	493.2±299.1	N.S.
KL-6 U/ml	1852.8±917.2	1854.8±811.2	N.S.
SP-D ng/ml	433.5±255.0	570.9±519.8	N.S.

## 考 察

間質性肺炎の急性増悪時は、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤の投与などが行われているが、治療成績は不良で確立された治療法はない。急性増悪発症から1ヶ月以内に50%以上が死亡するという報告もあり<sup>3)</sup>、非常に予後不良である。今回、我々がPMX-DHPを施行した16例では、28日時点での生存率は50.0%、3ヶ月時点での生存率は37.5%であり、間質性肺炎急性増悪に対するPMX-DHPの有効性が示唆された。

近年、間質性肺炎急性増悪に対してPMX-DHP療法が酸素化能の改善をきたすという報告がみられているが、その機序は不明である。PMX-DHP療法の吸着効果が検討されているが、瀬尾らはPMXカラムに多数の好中球が付着していたと報告<sup>4)</sup>をしている。今回、我々が行ったPMX-DHP施行直前直後での血液検査データの比較では、白血球数、好中球数に減少が認められ、PMX-DHPにより白血球、好中球が吸着されたことが示唆される。また、このことが酸素化の改善に何らかの関与があるのではないかと考えた。しかし、我々の症例では、PMX-DHP施行直後には白血球、好中球は減少するものの、その後多くの症例で再度上昇が認められていたため、2回の施行回数で十分な効果が得られるのか、またARDSにおいてPMX-DHPを長時間施行することで酸素化能がより改善するとの報告<sup>5)</sup>もあり、今後、さらにPMX-DHP施行時間や回数の検討も必要であると考えた。PMX-DHP療法は、間質性肺炎急性増悪・急性間質性肺炎の新たな治療法になりうる可能性があると考えた。

## 結 論

今回、我々は間質性肺炎の急性増悪・急性間質性肺炎の症例16例に対してPMX-DHPを施行し、その効果を検討した。6例で3ヶ月以上の生存が得られており、非常に予後不良とされる間質性肺炎急性増悪・急性間質性肺炎の新たな治療になりうると思った。また、PMX-DHP療法により白血球、好中球が吸着されることにより酸素化の改善に参与している可能性があると考えた。

## 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* 2002. ;17:97-102
- 2) Seo Y, Abe S, Kurahara M, *et al.* Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine* 2006;45:1033-8
- 3) Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, *et al.* Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-418
- 4) 瀬尾宜嗣, 阿部信二, 臼杵二郎, ほか. 特発性肺線維症急性増悪に対するPMX-DHPの効果. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 第10巻第1号:2006;57-59
- 5) 山下千鶴, 藤川宝紀, 武智健一, ほか. PMX-DHP長時間施行の臨床効果に関する検討. *ICUとCCU* 2005;29:557-66