

CyA 試験 症例登録進捗状況

背景因子		投与群	N群 (ネオール群) 50例		E群 (エンドキサン群) 49例		p値
			例数	%	例数	%	
1	年齢	55歳未満	2	4.00	2	4.08	p=0.9369 (Wilcoxon検定)
		55-59	6	12.00	6	12.24	
		60-64	13	26.0	12	24.5	
		65歳以上	29	58.0	29	59.2	
		平均±SD	65.3±5.9		65.5±6.0		
2	性別	男	37	74.0	35	71.4	p=0.8240 (Fisher検定)
		女	13	26.0	14	28.6	
3	喫煙歴	非喫煙	13	26.0	12	24.5	p=1.0000 (Fisher検定)
		喫煙中	2	4.0	2	4.1	
		喫煙歴あり	35	70.0	35	71.4	
4	%FVC	60%未満	21	42.0	21	42.9	p=0.9942 (Wilcoxon検定)
		60-64	6	12.0	5	10.2	
		65%-69	4	8.0	4	8.2	
		70-74	6	12.0	6	12.2	
		75-79	3	6.0	4	8.2	
		80-84	2	4.0	1	2.0	
		85-89	2	4.0	2	4.1	
平均±SD	66.83±19.20		65.46±18.29				
5	併用ステロイド (プレドニゾン)	10mg以下	31	62.0	31	63.3	p=1.0000 (Fisher検定)
		10mgより大	19	38.0	18	36.7	
6	罹病期間	1年未満	5	10.0	4	8.2	p=0.8380 (Wilcoxon検定)
		1-2	2	4.0	3	6.1	
		2-3	4	8.0	7	14.3	
		3-4	4	8.0	2	4.1	
		4-5	8	16.0	5	10.2	
		5年以上 (未入力)	13	26.0	13	26.5	
		平均±SD	4.9±4.2		4.6±3.8		

4. 被験者背景のまとめ

エントリーした99例の被験者背景を前記する。N群とE群の間で、年齢、性別、喫煙歴、%FVC、併用ステロイド量、罹病期間に有意差を認めなかった。

管理番号	投与群	事象名	重篤理由	因果関係
CYA2006-01	N群	前立腺癌	・入院又は入院期間の延長 ・障害のおそれ	関連あるかもしれない
		肺癌 (扁平上皮癌)		関連あるかもしれない
CYA2006-02	E群	高血糖	入院又は入院期間の延長	関連あり
CYA2006-03	E群	急性右心不全	死亡	ほとんどない
CYA2006-04	N群	原疾患の悪化	入院又は入院期間の延長	関連無し
CYA2006-05	N群	特発性肺線維症 急性増悪	死亡	ほとんどない

5. 中止症例及び有害事象

これまでの中止症例は、99例中26例(N群12例、E群14例)で、全体の27%に及んだ。昨年の報告会では、中止例の割合は26%であったのでほぼ同程度であった。内訳は、有害事象によるものが11例、原病の悪化によるものが13例、被験者の都合1例、対象として不適切が1例であった。重篤な有害事象の内訳を表に示す。

管理番号	投与群	事象名	重篤理由	因果関係
CYA2007-01	N群	細菌性肺炎	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-02	E群	熱発	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-03	N群	肝機能障害	入院又は入院期間の延長	関連あるかもしれない
CYA2007-04	E群	発熱	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-05	E群	CRP上昇	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-06	E群	労作時呼吸困難	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2007-07	N群	IPF急性増悪	入院又は入院期間の延長	関連あるかもしれない

6. おわりに データ入力をお願い

平成21年1月14日の時点で、登録症例数は99例と目標症例100例まであと1例となったため、平成22年3月末日まで研究期間とし終了することになった。この99例のうち86例が投与完了しているのでデータ入力の促進を各施設にお願いした。

管理番号	投与群	事象名	重篤理由	因果関係
CYA2008-01	N群	気胸	入院又は入院期間の延長	関連なし
CYA2008-02	N群	血糖コントロール不良	入院又は入院期間の延長	関連あり

管理番号	投与群	事象名	重篤理由	因果関係
CYA2009-01	N群	原疾患の悪化	入院又は入院期間の延長	関連なし

臨床治療研究 2

間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 療法の施行時間に関する検討

研究協力者 千田金吾 浜松医科大学 呼吸器内科

研究要旨 近年, direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP)が間質性肺炎急性増悪に有効である可能性が報告されているが, その適正使用については一定の見解はない。13例の間質性肺炎急性増悪症例を対象に, PMX-DHPの施行時間が6時間以下を短時間群(3例), 12時間を長時間群(10例)とし, 治療効果の違いについて検討した。P/F ratioの推移を両群で比較すると, 長時間群の方が有意に改善を示していた。また, 生存期間についても長時間群の方が有意に良好であった。長時間群でPMX-DHP前後で有意に血小板減少を認めたが, 両群間で有意な差はなかった。間質性肺炎急性増悪に対するPMX-DHP療法は6時間以下よりも12時間施行したほうが有効である可能性が示唆された。

共同研究者

河野 雅人¹⁾, 貝田 勇介¹⁾, 中村 祐太郎¹⁾
乾 直輝¹⁾, 須田 隆文¹⁾, 水口 智明²⁾
加藤 明彦²⁾

- 1) 浜松医科大学 呼吸器内科,
- 2) 同 血液浄化療法部

A. 研究目的

PMX-DHPの適正使用について検討する。

B. 研究方法

当院で2005年から2008年までの期間に間質性肺炎急性増悪と診断され, PMX-DHPが施行された13例を対象に, 施行時間が6時間以下を短時間群, 12時間を長時間群とし, 治療効果の違いをレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

短時間群は3例(IPF 1例, nonIPF 2例), 長時間群は10例(IPF 6例, nonIPF 2例, CHP 2例)であった。PMX-DHP施行前後で, WBC, neutro, CRP, Hb, pltは低下傾向を示した。長時間群で有意な血小板減少を示したが, 両群間では有意な差を認めなかった。P/F ratioはPMX-DHP

施行後に改善するものの, 短時間群では施行3日後には再び増悪し, 一方, 長時間群ではその後も酸素化は維持された。両群間で比較すると, 長時間群の方が有意に酸素化が改善し, その差は施行5日後に有意となった。また, 生存期間も長時間群のほうが有意に良好であり, 30日生存は, 短時間群で0例/3例, 長時間群で8例/10例であった。

D. 考察

近年, 間質性肺炎急性増悪に対するPMX-DHPの有効性に関する報告が散見される(Intern Med 2006; 45: 1033-1038)(Respirology 2008; 13: 452-460)。しかし, その適正使用に関する報告はない。敗血症に対するPMX-DHPでは, ARDS合併例などで長時間施行の有用性が報告されている(ICUとCCU 2005; 29: 557-566)。本検討では, PMX-DHPを6時間以下より12時間施行したほうが酸素化能や予後を改善する結果を示し, 間質性肺炎急性増悪においても長時間施行の有用性が示唆された。

E. 結論

間質性肺炎急性増悪に対するPMX-DHP療法

は6時間以下より12時間施行したほうが有効である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008; 13: 452-460.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 療法の施行時間に関する検討

千田 金吾^{1*} 河野 雅人¹ 貝田 勇介¹ 中村 祐太郎¹
乾 直輝¹ 水口 智明² 加藤 明彦² 須田 隆文¹

近年, direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) が間質性肺炎急性増悪に有効である可能性が報告されているが, その適正使用については一定の見解はない。13 例の間質性肺炎急性増悪症例を対象に, PMX-DHP の施行時間が 6 時間以下を短時間群 (3 例), 12 時間を長時間群 (10 例) とし, 治療効果の違いについて検討した。P/F ratio の推移を両群で比較すると, 長時間群の方が有意に改善を示していた。また, 生存期間についても長時間群の方が有意に良好であった。長時間群で PMX-DHP 前後で有意に血小板減少を認めたが, 両者の間で有意な差はなかった。間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 療法は 6 時間以下よりも 12 時間使用したほうが有効である可能性が示唆された。

Evaluation of PMX-DHP for the different duration times in acute exacerbation of interstitial pneumonia.

Kingo Chida¹, Masato Kono¹, Yusuke Kaida¹, Yutaro Nakamura¹
Naoki Inui¹, Tomoaki Mizuguchi², Akihiko Kato², Takafumi Suda¹

¹⁾ Second division, department of internal medicine, Hamamatsu university school of medicine

²⁾ Division of blood purification, Hamamatsu university school of medicine

Recently, it has been reported that the direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) may be useful therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. However, there is no consensus for appropriate methods of PMX-DHP, such as the duration and the number of cycles. We investigated retrospectively the effects of PMX-DHP between the short-duration group (using for less than 6 hours: n=3) and the long-duration group (using for 12 hours: n=10) in 13 patients of acute exacerbation of interstitial pneumonias. P/F ratio was significantly improved in the long-duration group compared with the short-duration group. The survival rate was also significantly higher in the long-duration group than the short-duration group at 1 year after PMX-DHP. Regarding the side effects of PMX-DHP, the platelet levels significantly decreased after PMX-DHP in the long-duration group, but there was no significant difference between the two groups. Correctively, these data suggest that the appropriate duration of PMX-DHP is 12 hours rather than 6 hours in acute exacerbation of interstitial pneumonias.

はじめに

特発性肺線維症をはじめとする間質性肺炎の急性増悪はその予後を悪化させる病態とされ、現状では明らかに有効な治療は確立されていない。近年、direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP)が間質性肺炎の急性増悪に有効である可能性を示した報告がいくつかなされている¹⁻⁵⁾。以前に我々は、PMX-DHPを施行した間質性肺炎の急性増悪5症例を経験し、全例に酸素化の改善を認め、うち2例が30日以上生存を認めた報告をした⁴⁾。その2例はいずれもPMX-DHPを12時間施行しており、長時間施行例のほうが予後の良い結果を示していた。しかしながら、現状では間質性肺炎の急性増悪におけるPMX-DHPの適正使用について一定の見解はない。今回、PMX-DHPの施行時間に着目し、間質性肺炎の急性増悪症例を対象に、その施行時間における治療効果の違いについて検討した。

対象と方法

当院で2005年から2008年までの期間に間質性肺炎の急性増悪と診断され、PMX-DHPが施行された13例を対象とした。施行時間が6時間以下を短時間群、12時間を長時間群とし、背景、治療効果、予後などについてレトロスペクティブに検討した。間質性肺炎の急性増悪は、日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドラインの特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の急性増悪臨床診断基準に準じた⁶⁾。PMX-DHPは、使用カラム：PMX-20R (TORAY Medical)、施行回数：連続2～3日間、血流量：80～100ml/min、抗凝固剤：メシル酸ナファモスタットを使用した。

研究結果

間質性肺炎の急性増悪13例のうち、短時間群は3例、長時間群は10例であった。平均年齢は

75.0±6.0, 65.8±6.1歳 (平均±標準偏差)、性別は両群ともに全例男性、喫煙者は2例/3例 (67%)、9例/10例 (90%)であった。臨床診断は、短時間群はIPF 1例、non-IPF 2例、長時間群はIPF 6例、non-IPF 2例、慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonia : CHP) 2例であり、両群間で差はなかった (Table 1)。入院時検査所見はWBC, CRP, LDH, KL-6, SP-Dいずれも両群間で有意な差はなく、Endotoxinは全例陰性、P/F ratioも両群間で差はなかった (Table 2)。前治療、PMX-DHPまでの期間、併用治療においても両群間で有意な差はなかったが、長時間群の方が若干、早期からPMX-DHPを導入した傾向があった。人工呼吸器使用やPMX-DHPの回数も両群で差はなかった (Table 3)。各群でのPMX-DHP使用前後の各種パラメーターの変化では、有意差はないものの白血球、好中球、CRP、Hb、血小板は低下傾向を示した症例が多かった。長時間群では施行後に有意な血小板減少を認めたが、両群間では有意な差はなく、また、施行中に明らかな出血傾向を示した症例はなかった (Table 4)。両群ともにPMX-DHP施行後はP/F ratioの改善傾向を認めたが、短時間群では施行3日後には再び増悪し、一方、長時間群ではその後も酸素化は維持された。両群間で比較すると、長時間群の方が有意に改善し、その差は施行後5日目まで有意となった (Figure 1)。また、生存期間についても長時間群の方が有意に良好であり、30日生存例は短時間群で3例中0例、長時間群では10例中8例であった (Figure 2)。

Table 1 患者背景

	短時間群	長時間群	P-value
症例数 (n)	3	10	
年齢 (歳)	75.0±6.0	65.8±6.1	0.06
性別 (男/女)	3/0	10/0	-
喫煙者 (%)	2/3 (67%)	9/10 (90%)	0.35
臨床診断			
IPF	1	6	0.41
non-IPF	2	2	
CHP	0	2	

1) 浜松医科大学 呼吸器内科

2) 同 血液浄化療法部

* 研究協力者

Table 2 入院時検査所見

	短時間群	長時間群	P-value
WBC (/μl)	10600±4229	11040±2372	0.79
CRP (mg/dl)	9.75±5.5	7.68±4.8	0.93
LDH (IU/l)	307±47	372±103	0.27
KL-6 (U/ml)	1501±719	2287±1614	0.35
SP-D (ng/ml)	143±34	415±285	0.07
Endotoxin (pg/ml)	<0.8	<0.8	-
P/F ratio (mmHg)	165.6±28.1	219.0±64.6	0.20

Table 3 前治療, PMX-DHP までの期間, 併用療法

	短時間群	長時間群	P-value
前治療			
なし	2	3	0.24
PSL	0	4	
PSL+免疫抑制剤	1	3	
PMXまでの期間(日)			
発症-PMX	13.0±13.8	10.0±8.3	0.61
mPSLpulse-PMX	1.0±1.7	0.3±0.9	0.93
併用治療			
mPSLpulse	0	5	0.06
mPSL+CPApulse	3	5	
人工呼吸器 (%)	2/3 (67%)	5/12 (41%)	0.60
PMX回数 (2回/3回)	3/0	8/2	0.28

Table 4 PMX-DHP 施行前後のパラメーターの変化

短時間群			
	Pre-PMX	Post-PMX	P-value
WBC (/μl)	13600±7926	11833±3754	0.82
Neutro (μl)	13176±8095	9654±2463	0.82
LDH (IU/l)	341±83	438±190	0.51
CRP (mg/dl)	3.9±2.5	4.7±6.2	0.82
Hb (g/dl)	10.5±2.3	10.3±2.5	0.82
Plt (×104/μl)	20.7±10.3	12.5±2.2	0.12
長時間群			
	Pre-PMX	Post-PMX	P-value
WBC (/μl)	12730±3617	9430±3686	0.08
Neutro (μl)	9399±5470	6061±2691	0.34
LDH (IU/l)	402±96	444±291	0.35
CRP (mg/dl)	7.4±7.0	4.4±3.5	0.45
Hb (g/dl)	13.9±1.8	13.1±1.5	0.40
Plt (×104/μl)	21.9±5.8	17.2±7.4	0.01

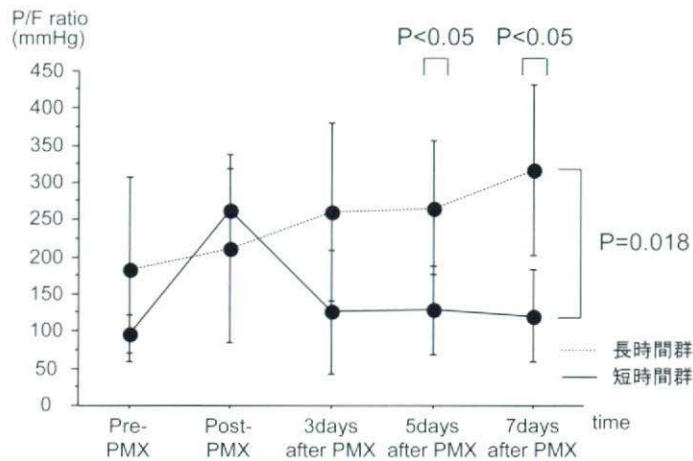


Fig. 1 P/F ratio の推移。長時間群のほうが有意に改善し、その差は施行5日後に有意となった

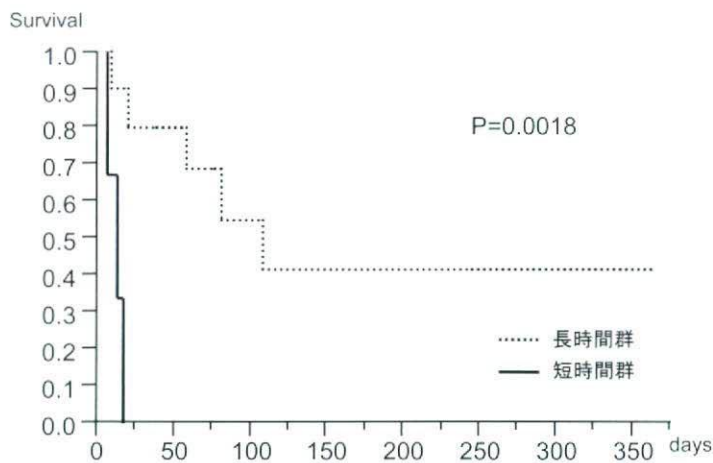


Fig. 2 生存期間。長時間群のほうが有意に予後を改善した

考 察

PMX-DHP は敗血症に対するエンドトキシンを吸着除去する治療法として本邦で開発され、循環動態、酸素化能や予後の改善などの臨床効果が広く認められている⁷⁻⁹⁾。その後、ALI/ARDS に対しての有効性も報告され¹⁰⁻¹²⁾、近年では、間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP の有効性に関する報告がいくつかなされている¹⁻⁵⁾。Seo らはステロイド・免疫抑制剤抵抗性の IPF 急性増悪 6 例を対象に、PMX-DHP を 2～6 時間施行し、酸素化の改善と、6 例中 4 例が 30 日以上生存を認めたとする良好な結果を報告している¹⁾。また、IPF 以外の間質性肺炎急性増悪に対しても PMX-DHP が有効であったとする報告も散見される^{2,4,5)}。しかし、その適正使用に関しての報告はなく、施行時間や回数

施設により様々である。

敗血症に対する PMX-DHP の施行時間は原則 2 時間とされている。しかし、最近の報告では、ARDS 合併例や短時間使用では効果が不十分な重症例、炎症持続症例などで長時間施行が有効であったとする報告がされている¹³⁾。また、PMX-DHP は 24 時間施行してもその吸着能は十分保持され、安全に施行し得たと報告されており¹⁴⁾、長時間施行に対する有効性が示唆されている。間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP の報告例では、その多くは 2 時間施行では効果が不十分であると考えられ、6 時間以上の施行で効果を示している傾向がある。さらに本検討では、6 時間以下よりも 12 時間施行したほうが酸素化能や予後を改善する結果を示し、施行時間の延長が病態改善に寄与する可能性が示唆された。このように、間質性肺炎急性増悪にお

いても PMX-DHP を長時間施行することで、短時間施行では抑えられない持続する炎症が沈静化され、より良い効果を示す可能性が十分に考えられた。

PMX-DHP の長時間施行に関する安全性に関して、山下らは血小板減少とメシル酸ナファモスタット持続投与による高カリウム血症の2点を挙げているが、いずれも重篤な問題をきたすことはなかったと報告している¹⁵⁾。本検討でも長時間群において PMX-DHP 施行後に有意な血小板減少を認めしたが、施行中に出血傾向を示すような重篤な副作用には至らず、比較的安全に施行しうることができた。

間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP の明確な機序は不明である。通常、エンドトキシン産生は病態には関与しておらず、エンドトキシン吸着以外の作用が推察されている。最近の研究では、matrix metalloproteinase-9¹²⁾、好中球エラスターゼや IL-8¹⁶⁾、neutrophil reactive oxygen species (ROS)¹⁷⁾ などの低下が報告され、また、活性化した単球や好中球などの炎症細胞が吸着・除去されることで病態が改善することも示唆されている^{18,19)}。

今回の検討では、間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP は6時間以下よりも12時間施行のほうが有効である可能性が示唆され、適正使用を考える上で示唆に富む結果を示したと思われる。しかしながら、症例数が少ないことやレトロスペクティブな検討である問題点に加え、施行回数や施行時期などについても検討されるべきであり、今後のさらなる検討が望まれる。

参考文献

- 1) 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 Med* 2006; 45: 1033-1038
- 2) Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, *et al*: Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. *Internal Med* 2007; 46: 1447-1454
- 3) 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 他: 特発性肺線維症の急性増悪に対する PMX (polymyxin B-immobilized fiber column)-DHP (direct hemoperfusion) の効果—2 症例の比較—. *日呼吸会誌* 2007; 45 (11): 890-897
- 4) Enomoto N, Suda T, Uto T, *et al*: Possible therapeutic effect haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008; 13: 452-460
- 5) Kakugawa T, Mukae H, Saito M, *et al*: Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Intern Med* 2008; 47: 785-790
- 6) 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. 東京, 南江堂, 2004.
- 7) Tani T, Hanasawa K, Endo Y *et al*: Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artificial Organs* 1998; 22 (12): 1038-1044
- 8) 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
- 9) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, *et al*: Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11: R47
- 10) Tsushima K, Kubo K, Yoshikawa S, *et al*: Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome. *Ther Apher Dial* 2007; 11 (2): 138-145
- 11) 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
- 12) 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* 2004; 22:

256-260

- 13) 山下千鶴, 藤川宝紀, 武智健一, 他: PMX-DHP 長時間施行の臨床効果に関する検討: ICU と CCU 2005; 29 (7) : 557-566
- 14) 福島由行, 山本彩, 立石彰男, 他: 血液浄化中のエンドトキシンおよびサイトカインの変動 - PMX24時間症例およびCHDF24時間症例の比較 - . 集中治療 1998; 10: s19-s20
- 15) 山下千鶴, 高崎康史: エンドトキシン敗血症に対する長時間吸着療法の是非: ICU と CCU 2007; 31 (6) : 427-435
- 16) 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: R653-661
- 17) Naka T, Shinozaki M, Akizawa T, *et al*: The effect of continuous veno-venous hemofiltration or direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on neutrophil respiratory oxidative burst in patients with sepsis and septic shock. Ther Apher Dial 2006; 10: 7-11
- 18) 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
- 19) 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

特発性間質性肺炎の急性増悪に対する

PMX-DHP (polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion)

研究分担者 井上義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

研究要旨 特発性間質性肺炎(IIPs)の急性増悪時のPMX-DHPの有用性を検討した。当院でIIPsの急性増悪に対しステロイドパルスとの併用でPMX-DHPを14例に施行した。第30病日の生存率はステロイドパルスとPMX併用群で43%であり、当院のかつてのステロイドパルス単独群の24%と比較し良い傾向にあった。また、ステロイドパルス開始からPMX開始までの期間が24時間以内では、24時間以降の群より予後が良好であった($p<0.05$)。さらに、治療前IL-8の低値群が高値群より予後が勝っていた($p<0.05$)。IIPsの急性増悪に対するPMX-DHP療法は、有用な治療法の一つになり得る。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎の急性増悪に対しトレミキシンPMX-20R (PMX)を使用した例で予後に関連する因子をretrospectiveに検討した。更に、PMX前後で血清サイトカインを測定した。

B. 研究方法

2006年から2008年の31ヶ月間に当院で特発性間質性肺炎の急性増悪に対しステロイドパルス治療とPMX-DHPを施行した14例（平均年齢72.2歳，男性7例，女性7例，IPF5例，non-IPF9例）について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。血清サイトカイン測定はBio-Plex™ Cytokine Assays (BIO-RAD)を使用した。

（倫理面への配慮）

疫学研究指針に従い，個人情報保護に注意を払った。

C. 研究結果

急性増悪前にそれまでに治療を受けていたのは6例，無治療は8例。挿管人工呼吸器使用例（IPPV群）は6例，非侵襲的陽圧換気（NPPV群）は6例，酸素マスクのみは2例であった。ス

テロイドパルス開始からPMX-DHP開始までの期間は7例が24時間以内，7例が24時間を超えて施行されていた。第30病日での生存率をみるとステロイドパルスとPMX併用群で43%であり，当院の2003年から2005年までのステロイドパルス単独群の24%と比較し有意差はないが良い傾向にあった(χ^2 検定 $p=0.236$)。気管内挿管(IPPV)群と非挿管(NPPVまたは酸素マスク)群ではIPPV群のほうがNPPVまたは酸素マスク群より良い予後の傾向を示した($p=0.076$)。ステロイドパルス開始からPMX開始までの期間が24時間以内の群が24時間以降の群より予後が良好であった($p=0.032$)。治療前のサイトカインの値で予後との関係を見ると，治療前IL-8の低値群が高値群より予後が良好であった($p<0.05$)。PMX前後の血清IL-8値の変化は，30日後に生存群では変化なかったが，死亡群では上昇している例あり。

D. 考察と結論

PMX療法はステロイドパルス後24時間以内に施行すべきである。治療前の血清IL-8低値群が有意に良好な予後を示した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. .
Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 177 (7) :752-62, 2008
- 2) Young L, Inoue Y, McCormack FX.
Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med.* 358 (2) :199-200, 2008
- 3) Arai T, Inoue Y, Eishi Y, Yamamoto S, et al. .
Propionibacterium acnes in granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax.* 63: 90-91, 2008
- 4) Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, et al.

Quatitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. *AJR,* 192:1-6, 2009

2. 学会発表

- 1) Tachibana K, Inoue Y, Inoue Y, et al.
Polymyxin B-Immobilized Fibre Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias. 13th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. Bangkok, Thailand. 19-22 November 2008

H. 知的財産権の出願登録状況

該当無し

特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP (polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion)

橋 和延 井上 義一* 井上 康 西山 明秀
杉本 親寿 松田 能宣 辻 泰佑 佐々木由美子
香川 智子 源 誠二郎 松室 昭子 広瀬 正樹
新井 徹 林 清二 坂谷 光則

特発性間質性肺炎の急性増悪時にはステロイドパルス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。急性肺障害にPMX-DHPが有効との報告があり、特発性間質性肺炎の急性増悪時に試み、その有用性を検討した。2006年1月から2008年8月の32ヶ月間に当院で特発性間質性肺炎の急性増悪に対しステロイドパルスとの併用でPMX-DHPを14例に施行した。年齢は64-84歳(平均72.2歳)、男性7例、女性7例。第30病日での生存率はステロイドパルスとPMX併用群で43%であり、当院の2003年から2005年までのステロイドパルス単独群の24%と比較し良い傾向にあった。また、ステロイドパルス開始からPMX開始までの期間が24時間以内の群が24時間以降の群より予後が良好であった($p<0.05$)。さらに、治療前IL-8の低値群が高値群より予後が勝っていた($p<0.05$)。特発性間質性肺炎の急性増悪に対するPMX-DHP療法は、有用な治療法の一つになり得る。今後、PMXの使用条件および症例選択の更なる検討が必要である。

Beneficial Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias

Tachibana K, Inoue Y, Inoue Y, Nishiyama A
Sugimoto C, Matsuda Y, Tsuji T, Sasaki Y
Kagawa T, Minamoto S, Matsumuro A, Hirose M
Arai T, Hayashi S and Sakatani M

NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, JAPAN

Patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) 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%. 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 IIP patients. Fourteen patients with a clinical diagnosis of IIPs who developed acute exacerbation were included in this study during January 2006 to August 2008. They consisted of seven men and seven women with age between 64 and 84 (mean 72.2). In the PMX treatment plus steroid pulse therapy group, 6 out of 14 patients (43%) survived more than one month after the treatment, whereas in the steroid pulse therapy alone group, 5 out of 21 (24%) were alive over one month after the treatment. The prognosis of the group with PMX therapy within 24 hours after steroid pulse therapy was significantly better than that of the group with PMX more than 24 hours ($p<0.05$). In addition, the prognosis of the group with high serum IL-8 before treatment was better than that of the group with low serum IL-8 ($p<0.05$). These data suggested a potential beneficial effect of PMX treatment on acute exacerbation of IIPs.

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) は慢性かつ進行性に高度の線維化をきたす予後不良の疾患である。IPF の慢性経過中の約 10% 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、IPF の急性増悪として日本で最初に提唱され、現在は欧米でも認められている¹⁻⁷⁾。急性増悪は特発性 NSIP をはじめ他の線維化をきたす肺疾患でも報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

特発性間質性肺炎の急性増悪時の治療はステロイドパルス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^{4,6)}。エンドトキシン吸着療法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エンドトキシンを除去する治療法である¹¹⁾。グラム陰性、陽性の敗血症に効果があり、日本では 10 年以上前から使用されている。近年、急性肺障害、急性呼吸促迫症候群 (ALI/ARDS) に対するエンドトキシン吸着療法の有効性が報告されている¹²⁻¹⁴⁾。この結果をもとに、類似の病態が推定される、間質性肺炎の急性増悪に対しても PMX-DHP 療法が複数施設より試みられ、その有用性が報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。

目 的

特発性間質性肺炎の急性増悪に対し PMX を使用した例で予後に関連する因子を retrospective に検討した。更に、PMX 前後で血清サイトカインを測定した。

対象と方法

2006 年 1 月から 2008 年 8 月の 31 ヶ月間に当院で特発性間質性肺炎の急性増悪 (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 の基準¹⁹⁾ を満たす症例) に対しステロイドパルスとの併用で PMX-DHP を施行した 14 例を対

象とした。

ステロイドパルス開始から 0 - 7 日後に PMX-DHP を施行した。PMX-DHP 療法はトレミキシン PMX-20R (TORAY Medical) を用い、大腿静脈または内頸静脈よりダブルルーメンカテーテルを挿入し、1 回 4 - 6 時間、2 日連続、流量は 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。血清サイトカイン測定は Bio-Plex™ Cytokine Assays (BIO-RAD) を使用した。

結 果

表 1、表 2 に全 14 例の基本となる特徴を示す。年齢は 64 - 84 歳 (平均 72.2 歳)、男性 7 例、女性 7 例であった。特発性間質性肺炎の分類は IPF 5 例、none-IPF (IPF 以外の特発性間質性肺炎) 9 例であった。急性増悪前に治療 (ステロイドや免疫抑制剤) を受けているのは 6 例、無治療は 8 例であった。急性増悪時の P/F ratio は 300 以下が 14 例中 12 例 (86%)、200 以下は 10 例 (71%) であった。呼吸管理については、挿管、人工呼吸器を行った例 (IPPV 群) は 6 例、NPPV (非侵襲的陽圧換気) を行ったのは 6 例、酸素マスクのみは 2 例であった。ステロイドパルス開始から PMX-DHP 開始までの期間は 7 例が 24 時間以内、7 例が 24 時間を超えて施行されていた。

奏功例を示す (図 1)。62 歳男性。none-IPF の診断でプレドニン 7.5 mg とアザチオプリン 75 mg を服用していた。入院の 4 - 5 日前から呼吸困難と発熱が出現。入院時、酸素マスク 10 L/min で酸素飽和度 96%。HRCT で両側びまん性にスリガラス影が新たに出現し、ステロイドパルス (mPSL1g \times 3 日) と 1 日後に PMX-DHP 療法 (4 時間 \times 2 日) を施行。当初 NPPV で管理されていたが、第 9 病日に離脱。その後も、画像、酸素化とも徐々に改善し、在宅酸素療法を導入し第 120 病日に退院し、発症から 1 年 8 ヶ月間、再燃を認めず外来通院中である。

第 30 病日での生存率をみるとステロイドパルスと PMX 併用群で 43% であり、当院の 2003 年から

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

* 研究分担者

表1 Baseline Patient Characteristics

Age/ Sex	Underlying disease	Previous Tx. for IP	Laboratory data at AE			
			LDH (IU/L)	KL-6 (U/ml)	SP-D (ng/ml)	P/F ratio
73/M	IPF	none	213	1010	545	57.5
62/M	none-IPF	PSL+AZP	401	2250	432	127
64/M	none-IPF	PSL	363	3690	331	91.6
73/M	IPF/UIP	PSL	263	900	93	74.2
84/F	none-IPF	none	325	596	51	60.1
77/F	IPF/UIP	none	273	1290	169	340
78/M	none-IPF	none	353	568	227	201
69/F	none-IPF	steroid pulse	335	1800	182	105
64/F	IPF/UIP	PSL+CyA	607	5190	521	132
74/F	none-IPF	PSL	576	4480	205	245
74/F	none-IPF	none	347	1550	179	192
76/F	none-IPF	none	323	631	919	109
76/M	none-IPF	none	558	479	358	147
67/M	IPF/UIP	none	293	1260	190	314

表2 Patient Characteristics

case	NPPV or IPPV	days between steroid pulse and PMX-DHP (days)
1	NPPV	3
2	NPPV	7
3	IPPV	1
4	NPPV	2
5	IPPV	0
6	NPPV	2
7	NPPV	1
8	O ₂ mask	0
9	IPPV	1
10	IPPV	6
11	NPPV	0
12	IPPV	0
13	IPPV	3
14	O ₂ mask	1

2005年までのステロイドパルス単独群の24%と比較し有意差はないが良い傾向にあった(χ^2 検定 $p=0.236$) (図2)。

次に予後に関連する因子を検討した。気管内挿管(IPPV)群と非挿管(NPPVまたは酸素マスク)群で予後に差があるか検討した。IPPV群のほうが有意差はないがNPPVまたは酸素マスク群より良い予後を示した($p=0.076$) (図3)。PMX-DHPのタイミングをはじめとした適正条件はこれまで十分には検討されていない。そこでステロイド開始からPMX開始までのタイミングの解析を行った。ステロイドパルス開始からPMX開始までの期間が24

時間以内の群が24時間以降の群より予後が良好であった($p=0.032$) (図4)。

さらにPMXの作用機序の手掛かりを得るために、施行前後で27種類の血清サイトカインを測定した(表3)。治療前のサイトカインの値で予後との関係を見ると、治療前IL-8の低値群が高値群より予後が良好であった($p<0.05$) (図5)。PMX前後の血清IL-8値の変化は、30日後に生存群では変化なかったが、死亡群では上昇している例がみられた(図6)。

考 察

特発性間質性肺炎の急性増悪に対するPMXとステロイドパルスの効果に関し、まとまった報告はほとんどみられない。今回、我々は14例に対しPMXとステロイドパルスを行い、第30病日での生存率は43%であり、当院の以前のステロイドパルス単独群の24%と比較し症例数が少ないためか有意差はなかったが、高い傾向にあった。他にも、1度目のステロイドパルス単独では無効で2度目のステロイドパルスにPMXを併用すると効果があり、人工呼吸器から離脱、6ヶ月以上生存した症例も報告されている¹⁸⁾。これらの結果から、急性増悪に対しPMXとステロイドパルスの併用は有効ではないかと考えられる。今後、多施設、RCTによる有効性の検討が必要である。

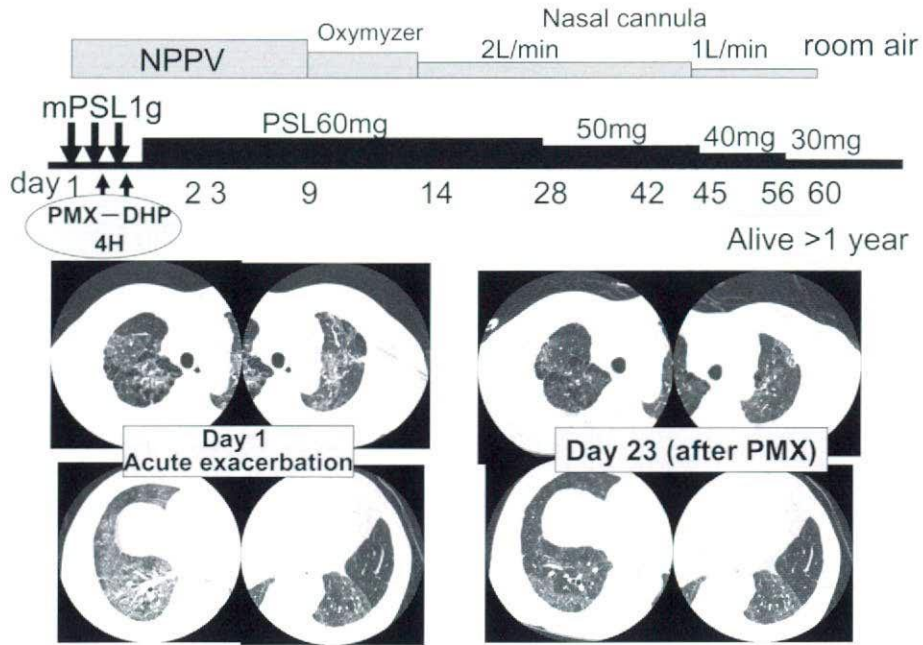


図1 急性増悪に対しPMXとステロイドパルスを行い奏功した例の経過

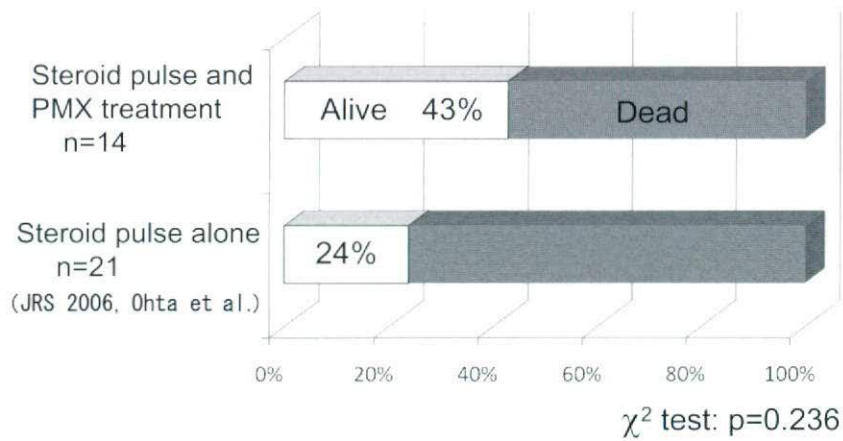


図2 第30病日での生存率
Alive = cases who survived 30 days after the treatment

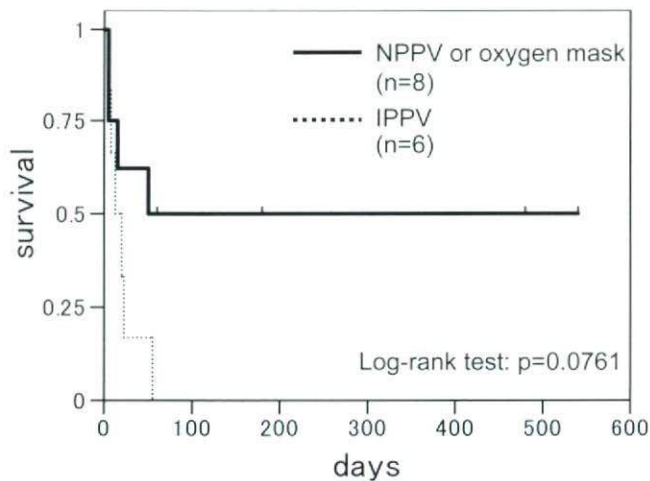


図3 非挿管群は挿管群より予後が良い

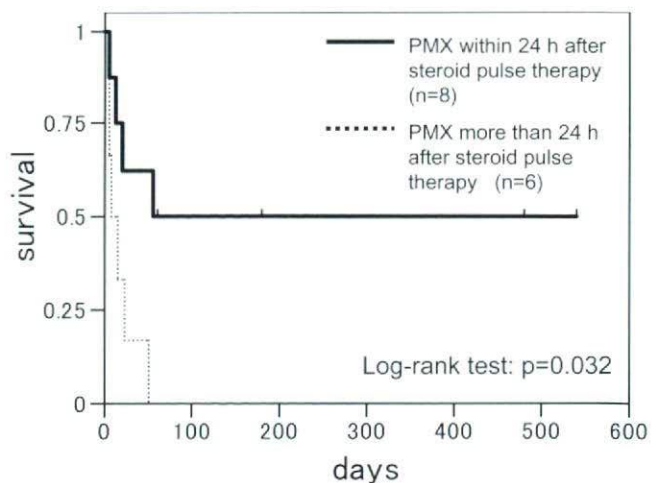


図4 PMXはステロイドパルス後24時間以内に施行した方がよい

表3 血清サイトカイン

IL-1 β	Eotaxin
IL-1 ra	basic FGF
IL-2	G-CSF
IL-4	GM-CSF
IL-5	IFN-g
IL-6	IP-10
IL-7	MCP-1
IL-8	MIP-1 α
IL-9	MIP-1 β
IL-10	PDGFbb
IL-12 (p70)	RANTES
IL-13	TNF- α
IL-15	VEGF
IL-17	

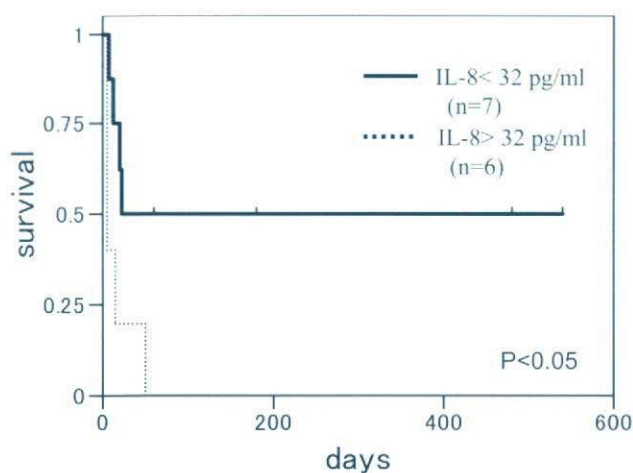


図5 治療前の血清 IL-8 低値群の方が予後がよい

IPPV 群のほうが NPPV または酸素マスク群より有意差はないが良い予後を示した。IPPV 群では人工呼吸による高濃度酸素や陽圧換気が肺に悪影響を及ぼしたかもしれない。この結果は本治療法が気管内挿管を必要としない軽症例でより効果が期待できることを示唆する。

PMX 開始のタイミングに関して、ステロイドパルス開始から PMX 開始までの期間が 24 時間以内の群が 24 時間以降の群より予後が良好であった。PMX 開始までの期間が 24 時間以内の群にステロイドパルス単独でも効果があった症例が多く含まれている可能性はある。しかし、一般にステロイドパルス単独での死亡率は約 80% であることから、偶然、24 時間以内の群にステロイドパルス反応する例ばかりが偏った可能性は極めて低いと考える。以上の結果から、今後はステロイドパルスの反応を待たずに、PMX との同時併用が勧められる。

治療前 IL-8 の低値群が高値群より予後が良好であった。これまでも特発性間質性肺炎の患者さんで血清 IL-8 が高値を示すことが報告されているが²⁰⁾、治療効果との関係を示した例はほとんどみられない。今後、PMX とステロイドパルス併用治療を行う際に効果予測のマーカーの一つになる可能性がある。

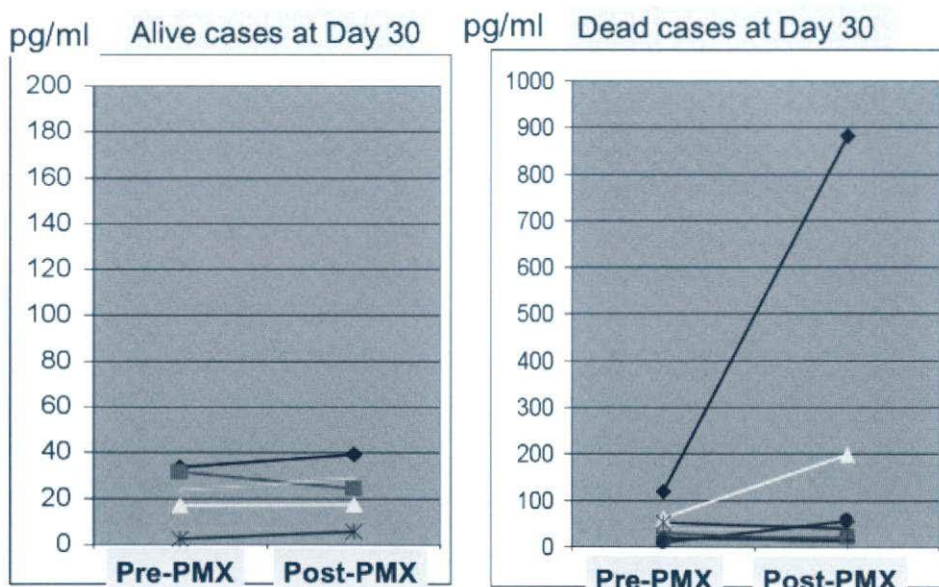


図6 PMX 療法前後の血清 IL-8 値の変化

結 語

特発性間質性肺炎の急性増悪に対しPMX療法はステロイドパルスとの併用効果が期待される。施行条件として、PMX療法はステロイドパルス後24時間以内に施行すべきである。治療前の血清IL-8低値群が有意に良好な予後を示した。

参考文献

- 1) Kondoh Y *et al.* Acute Exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathological findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
- 2) Akira M *et al.* CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol.* 1997; 168: 79-83.
- 3) Martinez FJ *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-7.
- 4) Ambrosini V *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-6.
- 5) Parambil JG *et al.* Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310-15.
- 6) Kim DS *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-50.
- 7) Collard H *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
- 8) Rice AJ *et al.* Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias: an autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 709-14.
- 9) Park IN *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonias other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-220.
- 10) Churg A *et al.* Acute exacerbation in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 277-84.
- 11) Tani T *et al.* Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J Surg.* 2001; 25: 660-8.
- 12) Tsushima *et al.* Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome *J Clin Apheresis* 2002; 17: 97-102.
- 13) Kushi H *et al.* Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005; 9: R653-61.
- 14) Nakamura 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* 2004; 22: 256-60.
- 15) Seo Y *et al.* Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45: 1033-8.
- 16) Enomoto *et al.* Possible therapeutic effect of direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008; 13: 452-60.
- 17) Noma *et al.* Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. *Intern Med* 2007; 46: 1447-54.
- 18) Kakugawa T *et al.* Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Intern Med* 2008; 47: 785-90.
- 19) 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
- 20) Fujimoto Y *et al.* The role of IL-8 in interstitial pneumonia. *Respirology* 2003; 8:33-40.

臨床診断研究