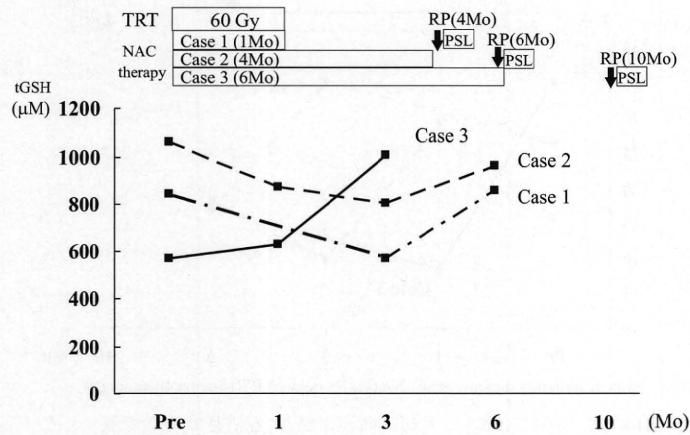
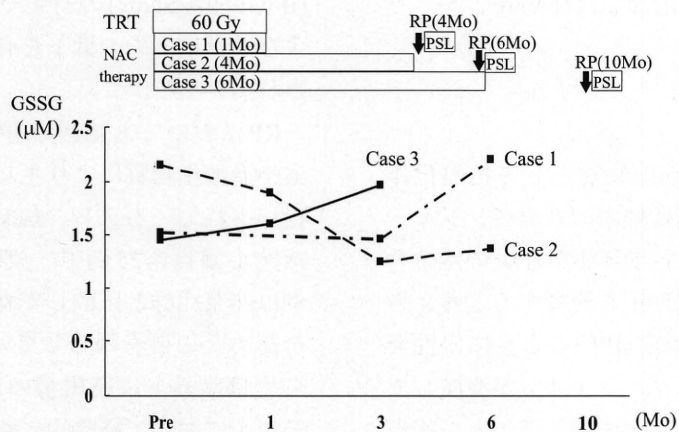


Figure 1: 症例1は放射線治療開始4ヶ月後にGrade 1, 症例2は6ヶ月後にGrade 2, 症例3は10ヶ月後にGrade 1のRPを発症した。



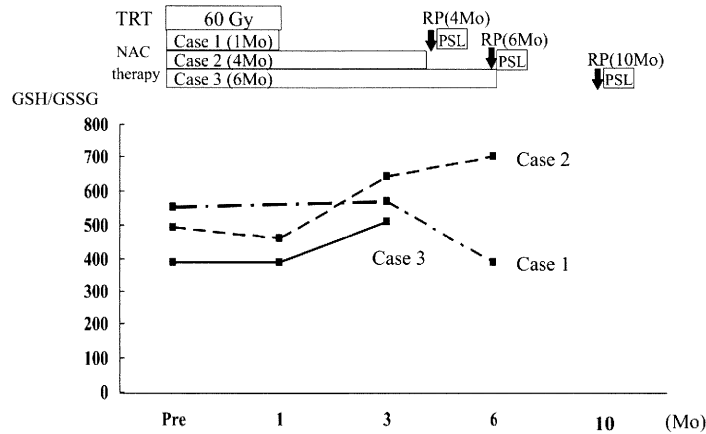
TRT: Thoracic radiation therapy, NAC: N-acetylcysteine, RP: Radiation pneumonitis

Figure 2: tGSHは症例1では3ヶ月の時点でtGSHは低下し、6ヶ月の時点で増加した。症例2では1、3ヶ月の時点でtGSHは減少し6ヶ月の時点で増加した。症例3は1、3ヶ月の時点で増加した。



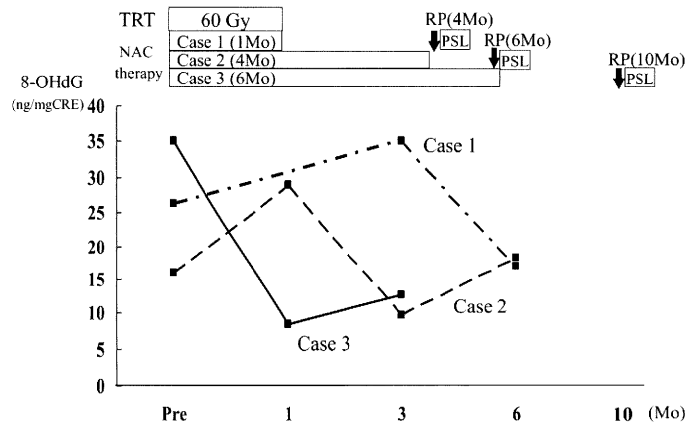
TRT: Thoracic radiation therapy, NAC: N-acetylcysteine, RP: Radiation pneumonitis

Figure 3: GSSGは症例1では3ヶ月の時点で不変、6ヶ月の時点で増加した。症例2では1、3ヶ月の時点で減少、6ヶ月の時点で増加した。症例3は1、3ヶ月の時点で増加した。



TRT: Thoracic radiation therapy, NAC: N-acetylcysteine, RP: Radiation pneumonitis

**Figure 4:** GSH/GSSG比は症例1では3ヶ月の時点で不変, 6ヶ月の時点で減少した。症例2, 3では1, 3ヶ月後の時点で増加し, さらに症例2では6ヶ月の時点でも増加した。



TRT: Thoracic radiation therapy, NAC: N-acetylcysteine, RP: Radiation pneumonitis

**Figure 5:** 尿中の8-OHDGは, 症例1では3ヶ月後の時点で増加, 6ヶ月の時点で減少した。症例2では1ヶ月の時点で増加, 3ヶ月の時点で減少, 6ヶ月の時点で増加した。症例3は1ヶ月の時点で減少, 3ヶ月の時点で増加した。

は1ヶ月の時点の値と比較してtGSH, GSSG, GSH/GSSG比, 8-OHDGは増加した (Figure 2-5)。

## 考 察

NACはグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有するとともに直接活性酸素のスキャベンジャーとして作用し, さらに炎症性サイトカインの産生を抑制することで, 抗線維化作用を発揮すると考えられている<sup>6)7)</sup>。特発性肺線維症 (IPF) のように慢性炎症が持続している状態ではグルタチオンが激減しており, レドックスインバランスが生じることが報告されている<sup>8) -10)</sup>。IPFに対して, プレドニゾロンとアザチオプリン併用のうえにNAC内服 (1800 mg/

day) 群とプラセボ群を比較した大規模な臨床試験 (IFIGENIA Study) の結果でも, 12ヶ月後の肺活量および肺拡散能力の低下を有意に抑制することが報告されている<sup>11)</sup>。

RPにおいても細胞障害性機序で発生した活性酸素や過酸化物質により生じる酸化ストレスの関与が指摘されている<sup>12) -15)</sup>。Jackら<sup>16)</sup>は放射線治療を行った非小細胞癌25例中, 放射線肺臓炎を発症した10例は非発症群と比較して有意な酸化ストレスの増加を認めたことを報告している。また, Fleckensteinsら<sup>17)</sup>はラットに高用量の放射線を照射した肺臓炎モデルにおいて経時的に酸化ストレスが増加することを報告している。さらに, Nealら<sup>18)</sup>は放射線照射したマウスにNACを投与し, NAC非投与群と比

較してNAC投与群では放射線保護効果を認めたことを報告している。現在まで、ヒトにおけるNACのRP予防効果の報告は認められないが、放射線治療にNACを併用し、レドックスインバランスを改善することで、重篤なRPの発症予防が期待できる。

我々は、IPF7例にNAC吸入を行い臨床効果とレドックスバランスの関連性について検討し、NAC吸入後tGSH、GSH/GSSG比の増加、GSSG、8-OHdGの減少が認められた<sup>19)</sup>。今回の検討では、NAC吸入後のtGSHの増加は3例中1例、GSH/GSSG比の増加は3例中2例に認められた。しかし、GSSG、8-OHdGに関しては一定の傾向は認められなかった。また、1ヶ月の時点では放射線治療前と比較して3例中2例でGSH/GSSG比は不変であり、放射線治療自体がレドックスバランスに与える影響が強いことが考えられ、NACは放射線治療中より治療後のレドックスインバランスを改善させることが示唆された。

また、NACのRPの発症予防効果においてはNAC吸入期間の長いほどRPの発症時期は遅くなる傾向があった。さらに、いずれの症例も発症したRPはGrade 1-2であった。しかし、低肺機能の症例ではRPの発症率が上昇することも報告されている<sup>20)</sup>。本検討では治療開始時の呼吸機能検査が良好な症例を選択しているため、Grade 3以上のRPを発症しなかった可能性もある。今後、NACを放射線治療開始時より6ヶ月間吸入しGrade 3以上のRPの発症を抑制できるかどうかを検討する前向き試験を行っていく予定である。

## 文 献

- 1) Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995;13:2606-12.
- 2) Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M, et al. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:91-8.
- 3) Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer: clinical phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:545-52.
- 4) Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
- 5) Wang JY, Chen KY, Wang JT, et al. Outcome and prognostic factors for patients with non-small-cell lung cancer and severe radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:735-41.
- 6) Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:431-6.
- 7) Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998;92:609-23.
- 8) Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2285-7.
- 9) Beeh KM, Beier J, Haas IC, et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:1119-23.
- 10) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:370-2.
- 11) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005 24;353:2229-42.
- 12) 薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン 日本呼吸器学会編集 メディカルビュー社，東京，2006:6-7.
- 13) Vujaskovic Z, Anscher MS, Feng QF et al. Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:851-5.
- 14) Day BJ. Antioxidants as potential therapeutics for lung fibrosis. *Antioxid Redox Signal* 2008 ;10:355-70.
- 15) Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the

- antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
- 16) Jack CI, Cottier B, Jackson MJ, et al. Indicators of free radical activity in patients developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:149-54.
- 17) Fleckenstein K, Zgonjanin L, Chen L, et al. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:196-204.
- 18) Neal R, Matthews RH, Lutz P, Ercal N. Antioxidant role of N-acetyl cysteine isomers following high dose irradiation. *Free Radic Biol Med* 2003;34:689-95.
- 19) 杉野圭史, 石田文昭, 村松陽子, 他. 特発性肺線維症におけるNAC単独吸入療法の効果とレドックス制御. 厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班平成20年度研究報告書 2009: 13-18.
- 20) Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:89-94.

# 特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX(ポリミキシンB固定化カラムによる血液浄化)療法： 多施設共同による後ろ向き検討

阿部 信二<sup>1</sup> 吾妻安良太<sup>1\*</sup> 小倉 高志<sup>2\*\*</sup> 迎 寛<sup>3\*\*</sup>  
谷口 博之<sup>4\*\*</sup> 坂東 政司<sup>5\*\*</sup> 杉山幸比古<sup>5\*\*\*</sup>

近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)をはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対するPMX(ポリミキシンB固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMXによる血液浄化)療法の有効性が報告されているが、これまで多施設による大規模な報告はない。2008年よりPMX療法に関する全国調査を行っており、間質性肺炎の急性増悪に対してPMX療法が施行された160症例(うちIPF73例)のデータについてretrospectiveに解析を行った。全症例、IPF症例ともにPMX施行により有意な酸素化(P/F比)の改善が認められ、また末梢血中の白血球数の有意な低下を認めた。IPF急性増悪後3ヶ月の予後は34.5%とこれまでの文献と比較して良好な結果であり、有効な治療法となり得ることが示された。

## Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis

Shinji Abe<sup>1</sup>, Arata Azuma<sup>1</sup>, Takashi Ogura<sup>2</sup>, Hiroshi Mukae<sup>3</sup>,  
Hiroyuki Taniguchi<sup>4</sup>, Masashi Bando<sup>5</sup>, Yukihiko Sugiyama<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine, Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo

<sup>2</sup> Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Kanagawa

<sup>3</sup> Department of Respiratory Disease, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka

<sup>4</sup> Dept of Respiratory Medicine, Tosei General Hospital, Aichi, Japan

<sup>5</sup> Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi

The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients with acute exacerbation (AE) was reported to extremely poor. Several clinical studies suggest that direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber (PMX) may have beneficial effects in patients of interstitial pneumonia (IP) with AE. The aim of this multicenter retrospective analysis was to investigate whether PMX treatment could provide improvement of oxygenation and survival benefits in IPF patients with AE. We conducted a retrospective study of IPF with AE treated by PMX at 18 institutions in Japan. Data of oxygenation by PMX treatment and survival after AE were collected and analyzed. One hundred sixty IP patients, including 73 IPF patients, with AE were treated by PMX. In IPF with AE, arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>)/inspiratory oxygen fraction (FiO<sub>2</sub>) (P/F) ratio was significantly improved at the 2<sup>nd</sup> end of treatment with PMX (173.9 ± 105.4 to 195.2 ± 106.8 Torr, p=0.003). The number of white blood cell was significantly reduced at the 2<sup>nd</sup> end of treatment with PMX (13330 ± 7002 to 9426 ± 5188 /mm<sup>3</sup>, p<0.001). These clinical changes were also observed in the analysis of all 160 IP patients with AE. The 1- and 3-month survival rates of IPF patients after AE were 70.1% and 34.5%, respectively. PMX treatment may improve oxygenation and survival in IPF patients with AE.

## はじめに

「間質性肺炎の急性増悪」とは、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の慢性経過中に両肺の新たなすりガラス・浸潤陰影とともに急速に呼吸不全の進行を認める病態として提唱されたが、最近では非特異型間質性肺炎 (non specific interstitial pneumonia: NSIP) や膠原病肺においてもこの急性増悪病態を呈することが報告されている。IPF の急性増悪に対してステロイドパルス療法、免疫抑制剤、抗凝固剤などが用いられているが、これまでの海外からの報告では発症後の1ヶ月の死亡率が90%以上と極めて予後不良であり<sup>1-9)</sup>、新たな治療法の確立が望まれる。

一方、ポリミキシンB固定化線維カラム (polymyxin B-immobilized fiber: PMX) は血中のエンドトキシンを除去し、グラム陰性桿菌感染に伴う敗血症ショックを改善させる目的で開発された血液浄化デバイスであるが、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌や真菌感染、さらに潰瘍性大腸炎や悪性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患に対する有効性が報告され、現在ではエンドトキシン吸着以外の作用による効果と考えられている。近年、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対するPMX療法の有効性が報告されている<sup>10-14)</sup>が、これまで多施設による大規模な報告はない。びまん性肺疾患に関する調査研究班では2008年より間質性肺炎急性増悪に対するPMX療法について全国調査を行っており、その結果についてretrospectiveに解析した。

## 目 的

間質性肺炎急性増悪病態に対するPMX療法の有

- <sup>1</sup> 日本医科大学呼吸器内科
- <sup>2</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
- <sup>3</sup> 産業医科大学呼吸器内科学
- <sup>4</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科
- <sup>5</sup> 自治医科大学呼吸器内科
- \* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者
- \*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者
- \*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

効性について全国規模で検証する。

## 対象と方法

間質性肺炎の急性増悪と診断され、PMX療法が施行された全国18施設 (表1)、160症例 (うちIPF73例) について酸素化arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>)/inspiratory oxygen fraction (FiO<sub>2</sub>) (P/F比) や急性増悪後の予後など有効性をretrospectiveに検討した。

## 結 果

全国18の医療機関よりより160症例 (うちIPF 73例) のデータの集積があった (表2)。平均年齢は全症例、IPF症例とも67歳で、男性がそれぞれ69.3%、79.5%であった。喫煙指数は高く、直近の呼吸機能検査が行われていた症例では%VCが全症例で73.7%、IPF症例で70.7%と呼吸機能の低下を認めていた。IPF以外の症例の内訳は、他のIIPsが35例、膠原病肺が30例、薬剤性肺炎が5例、ARDSが5例、慢性過

表1 協力施設

東北大学	公立陶生病院
茨城東病院	京都桂病院
国立国際医療センター	天理よろず相談所病院
東京医科歯科大学	近畿大学医学部堺病院
東京医科大学	近畿中央胸部疾患センター
日本医科大学	神戸市立医療センター中央市民病院
神奈川県立循環器・呼吸器病センター	長崎大学
浜松医科大学	大分大学
信州大学	鹿児島大学

表2 PMXを施行された間質性肺炎急性増悪症例の患者背景

	全症例 (n=160)	IPF (n=73)
年齢	67.1 ± 8.5 (40-85)	67.5 ± 8.2 (47-84)
男性/女性	111/49	58/15
喫煙指数	880 ± 633	937 ± 658
%VC (%)	73.7 ± 19.5 (n=78)	70.7 ± 18.1 (n=48)
間質性肺炎の内訳		
IIPs	108	
CVD-IP	30	
Drug-induced IP	7	
ARDS	5	
CHP	5	
Others	5	

Data are given as mean ± SD

IPF=idiopathic pulmonary fibrosis, IIPs=idiopathic interstitial pneumonias, CVD-IP=collagen vascular disease related interstitial pneumonia, IP=interstitial pneumonia, ARDS=acute respiratory distress syndrome, CHP=chronic hypersensitivity pneumonia

敏性肺炎が5例, その他が5例であった. PMXの施行状況(表3)については, 平均使用本数は2本であり, 1本あたり約6時間で施行されていた. 1本目と2本目の施行間隔は全症例で18時間, IPF症例で13時間となっており, 24時間(1日)以内に2本目が開始されていた. 抗凝固薬として7割以上の症例で Nafamostat mesilate が使用されており, 全症例でステロイドパルス療法が併用されていた. 酸素化 (P/F比) に対する PMX の効果 (表4) は, PMX 治療前と2本目終了時と比較すると, 全症例において  $148.9 \pm 87.2$  から  $175.1 \pm 92.5$  (Torr) ( $p < 0.0001$ ), また IPF 症例においても  $173.9 \pm 105.4$  から  $195.2 \pm 106.8$  (Torr) ( $p = 0.003$ ) へといずれも PMX 開始前と比較して有意な改善を認めた. ステロイドパルス療法やその他の抗菌薬の影響も加わっていると考えられるが,

表3 間質性肺炎急性増悪に対する PMX 施行の状況

	全症例 (n=160)	IPF (n=73)
施行回数 (n)	2.0	2.0
全施行時間 (h)	12.5 ± 10.0	12.4 ± 9.3
施行間隔 (h)	18.3 ± 16.3	13.9 ± 9.0
抗凝固薬		
Nafamostat mesilate	113 (77.4%)	51 (73.9%)
Heparin sodium	32 (21.9%)	15 (21.7%)
dalteparin sodium	6 (4.1%)	5 (7.2%)
併用療法		
ステロイドパルス療法	160 (100%)	73 (100%)

Data are given as mean ± SD

表4 間質性肺炎急性増悪に対する PMX 療法の効果  
—酸素化能 P/F ratio—

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
全症例	148.9 ± 87.2	177.7 ± 108.7*	175.1 ± 92.5*
IPF	173.9 ± 105.4	205.4 ± 122.1#	195.2 ± 106.8##

Data are given as mean ± SD

\* $p < 0.0001$  compared to pre-PMX

# $p = 0.001$  compared to pre-PMX, ## $p = 0.003$  compared to pre-PMX

表5 間質性肺炎急性増悪に対する PMX 療法の効果  
—末梢血白血球数—

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
全症例	13330 ± 7002	10466 ± 7417*	9426 ± 5188*
IPF	13516 ± 8422	10885 ± 8267#	9873 ± 6041#

Data are given as mean ± SD

\* $p < 0.0001$  compared to pre-PMX

# $p < 0.0001$  compared to pre-PMX

PMX 施行前後の検討では1本目, 2本目とも PMX 治療後には末梢血白血球数の有意な減少を認めた (表5). 急性増悪後の予後は, 1ヶ月生存で全症例 66.2%, IPF 症例 70.1%, また3ヶ月生存でそれぞれ 30.1%, 34.5% であった (図1,2).

## 考 察

日本から提唱された「IPFの急性増悪」の概念は欧米でも認識が高まっており, 病態や予後に関する報告も増加している. 急性増悪による死亡率の報告は60-100%<sup>1-9)</sup>と様々であるが, 増悪後1ヶ月以内

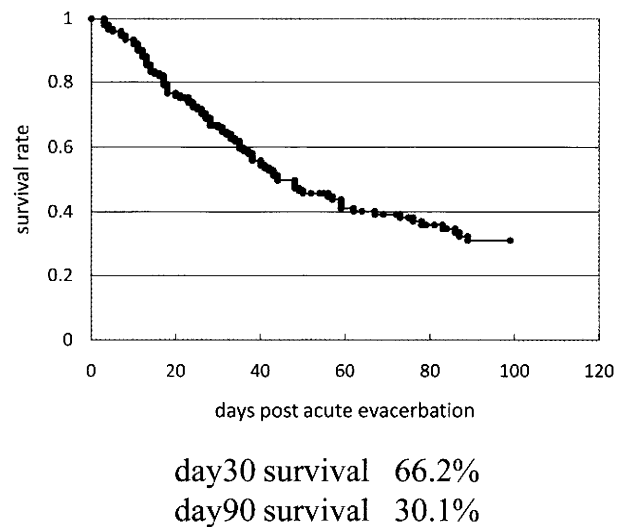


図1 間質性肺炎急性増悪 (160症例) に対する PMX の効果  
—生存曲線—

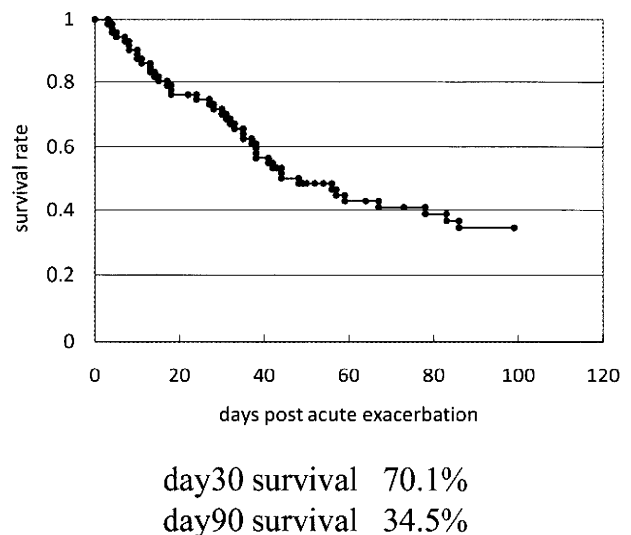


図2 IPF 急性増悪症例 (73例) に対する PMX の効果  
—生存曲線—

に死亡する症例がほとんどであり極めて予後不良の病態である。今回の全国調査でIPF急性増悪後1ヶ月、3ヶ月の予後がそれぞれ、70.1%、34.5%であり過去の報告と比較すると予後の改善が期待される。全症例における検討でも、急性増悪後3ヶ月の予後は30%とIPFの場合とほぼ同様であり、IPFのみならず他の間質性肺炎に対しても効果が期待される。

PMXによる酸素化の改善については以前より知られていたが、今回の調査においても、全症例、IPF症例ともに1回のPMX施行によりP/F比で約30Torrの改善が認められている。酸素化改善のメカニズムは明確ではないが、活性化好中球に対する吸着効果が推測されている<sup>15)</sup>。ステロイドパルス療法を含む様々な治療が加わっているものの、今回の検討においてPMX前後で末梢白血球数の有意な減少を認めており白血球、特に好中球に作用している可能性があると思われる。

今回の検討では、人工呼吸器の装着や設定、ステロイドパルス療法以外の治療については検討していない。また全国調査からPMXの施行本数、時間や間隔には一定の傾向が認められたものの、導入のタイミングなどは調査できておらず、さらに検討の余地がある。しかしながら、70症例以上ものIPF急性増悪に対する治療検討はこれまで海外論文を含めても報告がなく、今回の全国調査は評価に値するものと思われる。IPFを含む間質性肺炎の急性増悪に対するPMX療法の有効性をさらに確立するために、今後多施設間での比較試験や無作為化などが必要である。

## 結 論

全国調査の結果よりIPFを含む間質性肺炎の急性増悪病態に対するPMX療法の有用性が示唆された。

## 文 献

- 1) Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc.* 2009;11:102-9.
- 2) Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, et al. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007;132:50-7.

- 3) Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J.* 2004;11:207-9.
- 4) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J.* 2003; 22:821-6.
- 5) Rice AJ, Wells AU, Bouros D. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonia. An autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:709-14.
- 6) Saydain G, Islam A, Afessa B, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:839-42.
- 7) Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med.* 2001;27:1868-74.
- 8) Stern JB, Mal H, Groussard O. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest.* 2001;120:213-9.
- 9) Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999;54:390-5.
- 10) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Results of a pilot study. *Internal Med* 2006;1033-1038.
- 11) 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 exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008;13:452-460
- 12) 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. *Intern Med* 2007;46:1447-1454.
- 13) 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.

- 14) Hara S, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Direct Hemoperfusion Using Immobilized Polymyxin B in Patients with Rapidly Progressive Interstitial Pneumonias: A Retrospective Study. *Respiration* 2010

DOI: 10.1159/000321958

- 15) Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif* 2010; 29:321-326.

# 急速進行性のびまん性肺疾患に対する PMX-DHP療法の臨床的検討

原 信太郎<sup>1</sup> 石本 裕士<sup>2</sup> 坂本 憲穂<sup>1</sup> 石松 祐二<sup>1</sup> 迎 寛<sup>2\*</sup>

【背景】間質性肺炎の急性増悪をはじめ、急性肺損傷(ALI)、急性呼吸促進症候群(ARDS)、肺胞出血など急速に進行するびまん性肺疾患の致死率は高い。近年、敗血症に起因するARDSに対しPMX-DHPの有効性が多数報告されているが、それ以外の急速進行性の間質性肺炎に対するPMX-DHPの有効性は、いまだ確立されていない。【目的・対象】2006年～2009年にステロイドパルス、抗菌薬、シベレスタットなどの既存治療に抵抗性であった急速進行性のびまん性肺疾患に対してPMX-DHPを施行した33例を対象とし、その効果を検討した。【結果】PMX-DHP前のステロイドパルスが無効であったにも関わらず、PMX-DHP施行後72時間のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(127→153mmHg)の有意な改善を認めた。またPMX-DHP後1週間のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(127→227mmHg)、Aa-DO<sub>2</sub>(370→177mmHg)、SIRS診断項目数(2→1)の有意な改善を認めた。PMX-DHP施行後30日、及び90日までの生存率は、それぞれ63.6%、48.4%で生存期間中央値は22日であった。施行中明らかな有害事象は認められなかった。また、PMX-DHP施行前後で炎症性ケモカインを測定したところ、血清MCP-1が有意に低下していた(637→460pg/ml)。(数値はすべて中央値)【考察】PMX-DHPは集学的治療に抵抗性の急速進行性の間質性肺炎において、酸素化とSIRSの重症度を改善させ、その効果は単球の活性化を抑制する機序が考えられた。

## Direct Hemoperfusion Using Immobilized Polymyxin B in Patients with Rapidly Progressive Interstitial Pneumonias: A Retrospective Study

S. Hara<sup>1</sup>, H. Ishimoto<sup>2</sup>, N. Sakamoto<sup>1</sup>, Y. Ishimatsu<sup>1</sup>, H. Mukae<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Background: Rapidly progressive interstitial pneumonia (IP), including acute exacerbation of IP, has a high mortality rate. Direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized fiber column (PMX-DHP) was recently identified as an effective treatment for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. However, little is known about the effectiveness of PMX-DHP for rapidly progressive IP. Objectives: The present study investigates whether PMX-DHP is safe and effective against rapidly progressive IP. Methods: We retrospectively examined the effects of PMX-DHP in 33 consecutive patients with rapidly progressive IP who were resistant to steroid pulse therapy. Patients were hospitalized at Nagasaki University Hospital between 2006 and 2009. Results: Seventy-two hours after PMX-DHP, the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (127 to 153 mmHg, median) had significantly improved. One week after PMX-DHP, the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (127 to 227 mmHg, median), A-a DO<sub>2</sub> (371 to 177 mmHg, median), and the number of positive criteria for SIRS had significantly improved, despite the ineffectiveness of corticosteroid pulse therapy. The serum level of monocyte chemotactic protein-1 was significantly decreased immediately after PMX-DHP. Conclusions: PMX-DHP was safe and effective in improving oxygenation and improving SIRS in patients with rapidly progressive IP. The beneficial effects of PMX-DHP may be at least partially due to the inhibition of monocyte activation.

## 研究目的

ポリミキシンBカラムを用いた血液浄化療法(PMX-DHP)はグラム陰性桿菌より産生されるエンドトキシンを除去することで敗血症治療に用いられている<sup>1</sup>。近年の敗血症治療に対する大規模な多施設RCTにおいて、PMX-DHPは、既存治療よりもvital signを安定させ、呼吸状態と生命予後を改善させる効果が示された<sup>2</sup>。またPMX-DHPのALI/ARDSに対する有効性も報告されている<sup>3-6</sup>。ALI/ARDSで認められるびまん性肺胞傷害(DAD)の病理所見は、急性間質性肺炎や特発性肺線維症(IPF)の急性増悪、皮膚筋炎に伴う膠原病肺などの急速進行性びまん性肺疾患でも認められる。これら急速進行性のびまん性肺疾患は、現在の集学的治療をもっても未だ予後不良の疾患群である。ALI/ARDSに対してPMX-DHPが有効とされるならば、同様にDADパターンを来すこれら急速進行性のびまん性肺疾患にもPMX-DHPの効果が認められる可能性が考えられる。実際いくつかの報告が出ているが<sup>7-10</sup>、多数例での検討やRCTは皆無であり、びまん性肺疾患に対する有効性は明らかにされていない。そこでPMX-DHPの急速進行性びまん性肺疾患に対する効果を検討するため、当科で経験したステロイドパルスが無効であった、急速進行性びまん性肺疾患33例に関して、後ろ向きに検討した<sup>11</sup>。

## 研究方法

### <サンプリング>

2006年から2009年の間に長崎大学病院第二内科及び関連施設において、急速進行性びまん性肺疾患と診断され、ステロイドパルスが無効でPMX-DHPを施行した33例を対象にした。症例は以下の診断基準を全て満たすものとした；(1)自然経過では説明できない30日以内の急速な呼吸状態の悪化 (2) HRCTにおいて両側びまん性にすりガラス影あるいは浸潤影を認める (3)安静時P/F比が300mmHg未満 (4)明らかな感染症、気胸、肺血栓、心不全、急性

肺障害を除外できる。

また特発性間質性肺炎(IIP)と、膠原病肺など原因の明らかな間質性肺炎(non-IIP)の2群に分け検討した。

### <臨床情報>

PMX施行直前をbaselineとし、72時間後、1週間後のP/F比、A-a DO<sub>2</sub>、SIRS陽性項目数、SOFA score、vital sign、血算・生化学検査を測定した。さらにPMX-DHP後30日、90日の生存率を評価した。

### <chemokine測定>

PMX-DHP施行直前、直後で血液を採取し、血清中MCP-1、IL-8、G-CSF、growth-regulated peptide  $\alpha$  (GRP $\alpha$ )、epithelial neutrophil-activating peptide 78 (ENA 78)、及び血漿中stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  (SCF1 $\alpha$ )をELISA kitを用いて測定した。

## 結 果

表1に全症例の詳細を示す。男性18例、女性15例、69歳(中央値；IQR 63-74)に対してのべ73回のPMX-DHPを施行している。入院から5日(中央値；IQR 3-6)、ステロイドパルスから3日(中央値；IQR 2-5)での導入であった。施行回数は2回(中央値；IQR 2-2)、施行時間は4時間(中央値；IQR 4-6)であった。PMX-DHP施行後1週間以内に22例に人工呼吸器管理(17例挿管、3例NPPV)を行い、入院から2.5日(中央値；IQR 2.0-3.3)での導入、期間は14.5日(中央値；IQR 5.0-24.3)であった。

P/F比の経過を図1に示す。入院からPMX-DHP1回目までにステロイドパルス施行にも関わらず有意に呼吸状態は悪化していたが、PMX-DHP施行後72時間、1週間後と経時的に有意にP/F比の改善を認めた。その他各種パラメータの変化は表2に示す。A-a DO<sub>2</sub>、SIRS陽性項目数も1週間後に有意に改善を認めた。SOFA scoreは変化なかった。

PMX-DHP後30日の生存率は63.6%(21/33)、90日後は49.4%(16/33)であった。生存期間中央値は入院から27日(IQR 19-48)、初回PMX-DHPから22日(IQR 15-41日)であった。死亡例の70%が30日以内に死亡していた。

施行中明らかな有害事象は認めなかった。Vital signの増悪は認めなかった。軽度の白血球数と血小板数の低下は認められたが、明らかな出血傾向など

<sup>1</sup> 長崎大学 第二内科

<sup>2</sup> 産業医科大学 呼吸器内科学

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1 Clinical characteristics. Histopathological diagnosis was revealed by surgical lung biopsy before the onset of rapidly progressive IP. All patients were treated with oral or intravenous corticosteroids after high-dose corticosteroid pulse therapy. (文献11より一部改変)

No.	Sex	Age (y)	Subgroup	Diagnosis	Duration of underlying disease (y)	Histo-pathological diagnosis	Previous therapy	Mechanical ventilation			PMX-DHP				Survival from 1st PMX-DHP (days)			
								Intubation	Commencing from admission (days)	Duration (days)	Commencing from admission (days)	Starting from steroid pulse therapy	Number of cycles	Duration (h)		Time delay between each cycle (day)	Treatment	Outcome
1	F	63	IIP	IPF, AE	2	UIP	PSL+CPA	+	3	45	7	4	3	4	2, 5	+	Dead	41
2	F	61	IIP	IPF, AE	8	UIP	PSL+CPA	-	1	7	5	2	2	4	1	+	Alive	13
3	F	81	IIP	IPF, AE	7	UIP	-	+	1	7	2	2	2	3	1	+	Dead	13
4	M	68	IIP	IPF, AE	1	UIP	-	-	7	20	4	4	2	8.5	1	+	Alive	22
5	M	69	IIP	IPF, AE	2	-	PSL+CyA	+	7	20	6	6	4	4	2, 2, 2	+	Dead	25
6	M	71	IIP	IPF, AE	2	-	-	-	4	4	4	0	6	4	2, 4, 1, 8, 1	+	Dead	75
7	M	49	IIP	IPF, AE	5	-	NAC	-	4	4	4	6	2	6	2	+	Dead	75
8	M	56	IIP	IPF, AE	4M	-	pirfenidone	-	6	6	6	6	2	6	2	+	Alive	15
9	M	58	IIP	IPF, AE	3	-	PSL	+	9	15	9	1	2	19	2	-	Dead	15
10	M	67	IIP	NSIP, AE	3	NSIP	-	+	2	24	5	4	2	4	1	+	Alive	15
11	M	67	IIP	unclassified IP, AE	1	-	-	+	2	4	3	3	1	4	-	-	Alive	11
12	F	75	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	NPPV	1	11	1	1	4	4	3, 3, 4	+	CPA, Dead	11
13	M	79	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	2	57	2	2	4	4	2, 6, 6	+	Dead	57
14	M	69	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	-	3	3	3	2	2	6	1	-	Alive	25
15	F	65	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	6	25	6	4	2	4	2	+	Dead	14
16	F	47	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	0	14	9	9	2	6	1	-	Dead	79
17	F	81	IIP	idiopathic AIP	-	-	-	+	3	77	3	3	1	18	-	+	Dead	79
18	F	70	non-IIP	RA, AE	18	UIP	PSL+CyA	NPPV	2	3	2	2	2	4	2	+	Alive	20
19	F	74	non-IIP	RA, DM, SJS, AE	15	UIP	PSL+mizoribine	+	3	4	4	2	1	6	-	+	Dead	20
20	F	72	non-IIP	primary SJS, AE	3	-	-	+	3	5	3	2	2	3	1	-	Alive	20
21	M	74	non-IIP	systemic vasculitis, AE	1	-	-	-	4	4	4	4	2	6	1	-	CPA	20
22	F	46	non-IIP	IMAM, ARS	-	-	-	-	2	1	1	1	1	4	-	-	#	20
23	M	70	non-IIP	CADM	-	-	-	+	2	8	7	5	2	3	1	+	Alive	20
24	F	60	non-IIP	CADM	-	-	-	-	17	16	17	16	2	3	1	+	Alive	24
25	F	69	non-IIP	CADM	-	-	-	-	18	11	18	11	3	4	5, 15	+	CPA, TA	24
26	M	85	non-IIP	drug induced IP	-	-	-	+	3	82	6	3	2	4	1	+	Alive	24
27	F	69	non-IIP	drug induced IP	-	-	-	NPPV	11	3	12	12	2	6	2	-	Dead	7
28	M	82	non-IIP	drug induced IP	-	-	-	+	2	21	6	5	2	4	1	+	Dead	58
29	M	53	non-IIP	drug-induced alveolar hemorrhage	-	-	-	+	0	5	2	2	1	24	-	-	Alive	58
30	F	75	non-IIP	asbestosis, AE	10	-	PSL	-	2	4	2	2	2	4	2	-	Dead	21
31	M	82	non-IIP	asbestosis, AE	30	-	-	-	8	8	8	8	2	4	2	+	Alive	21
32	M	69	non-IIP	asbestosis, AE	2	-	-	+	4	15	3	3	1	6	-	-	Dead	16
33	M	65	non-IIP	chronic HP, AE	2	NSIP	-	-	5	5	5	2	2	4	1	+	Alive	16

# TA, CPA, LCAP, plasma apheresis

表2 Clinical course of vital signs and laboratory data. Comparisons between baseline and 72 hours of 1 week were performed with the Wilcoxon test. Values are expressed as medians and interquartile ranges (25%-75%).(文献11より一部改変)

value	baseline		p-value	1 week	
	median (25%-75%)	median (25%-75%)		median (25%-75%)	p-value
P/F ratio (mmHg)	127.0 (91.1-150.9)	152.8 (116.5-274.4)	0.02	226.7 (138.2-307.6)	0.0004
A-a DO <sub>2</sub> (mmHg)	370.6 (173.2-430.2)	278.7 (138.5-418.7)	N.S.	177.2 (61.1-299.2)	0.0014
SIRS items	2 (1-2)	1 (1-2)	0.06	1 (0-2)	0.04
SOFA score	4 (3-8.5)	5 (3-9)	N.S.	4 (2-8)	N.S.
body temperature (°C)	36.7 (36.4-37.0)	36.6 (36.5-36.9)	N.S.	36.6 (36.4-36.8)	N.S.
mean blood pressure (mmHg)	90 (79.3-100.7)	89 (78.7-96.0)	N.S.	89 (77.3-96.7)	N.S.
heart rate (/min)	84 (71-100)	78 (60-86)	0.09	76 (60-88)	N.S.
respiratory rate (/min)	24 (20-30)	20 (20-28)	0.03	22 (20-30)	0.08
white blood cell (10 <sup>3</sup> /μL)	12300 (9900-16900)	9400 (7600-12900)	0.01	10250 (9000-15700)	N.S.
platelet count (10 <sup>4</sup> /μL)	18.7 (12.8-25.0)	14.0 (10.1-19.0)	0.05	17.3 (11.4-24.0)	N.S.

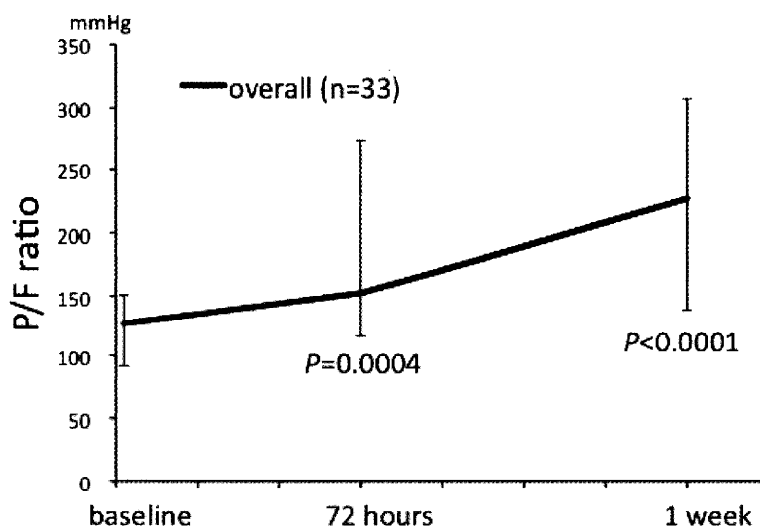


図1 Clinical course of arterial oxygen tension/inspiratory oxygen fraction (P/F) ratio. The statistical analysis was performed with the Wilcoxon test. The  $P$  values indicate the comparisons to baseline values. Values are expressed as medians and interquartile ranges (25%-75%).(文献11より一部改変)

は認めなかった。

< chemokine測定 >

PMX-DHP施行前後のchemokineの内、MCP-1のみ有意な低下を認めた( $P<0.001$ )。その他のchemokineは有意差を認めなかった(表3)。

< IIP vs non-IIP >

IIP群, non-IIP群ともに呼吸状態の改善, 及びSIRS陽性項目数の改善を認めた。しかし改善度に2群間の有意差はなかった(図2, 表4)。生存率にも有意差はなかった。( $P=0.18$ )

考 察

本研究では、PMX-DHPはステロイドパルスの効果が乏しい急速進行性びまん性肺疾患に対し、安全に施行でき、さらに1週間後の呼吸状態を改善させる事を示した。17例の死亡例の内13例が人工呼吸器管理を行われたが、5例は一旦抜管出来ていた。SIRSは感染やあらゆる組織障害に対する全身性の宿主反応であり、体温調節能や心血管系、呼吸機能の重症度、白血球数の変化を反映する。SIRSはALI/ARDSに発展するし、逆に急速進行性びまん性

表3 Changes in chemokines. Statistical analysis was performed with the Wilcoxon's signed rank test. Values are expressed as medians and interquartile ranges (25%-75%). Abbreviations: MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; IL, interleukin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GRO $\alpha$ , growth-regulated peptide alpha; ENA-78, epithelial neutrophil activating peptide 78, SDF-1 $\alpha$ , stromal cell-derived factor 1 alpha.(文献11より一部改変)

Chemokines	Pre-PMX-DHP		Post-PMX-DHP		P value
	Median	(25%-75%)	Median	(25%-75%)	
MCP-1	637	(494-1193)	460	(375-893)	< 0.001
IL-8	38.8	(30.4-50.7)	40.5	(32.1-57.3)	N.S.
GRO $\alpha$	64.5	(52.0-90.8)	56.6	(46.9-68.9)	0.08
ENA-78	289	(233-542)	290	(158-481)	N.S.
SDF-1 $\alpha$	2314	(2028-2579)	2374	(2002-2575)	N.S.

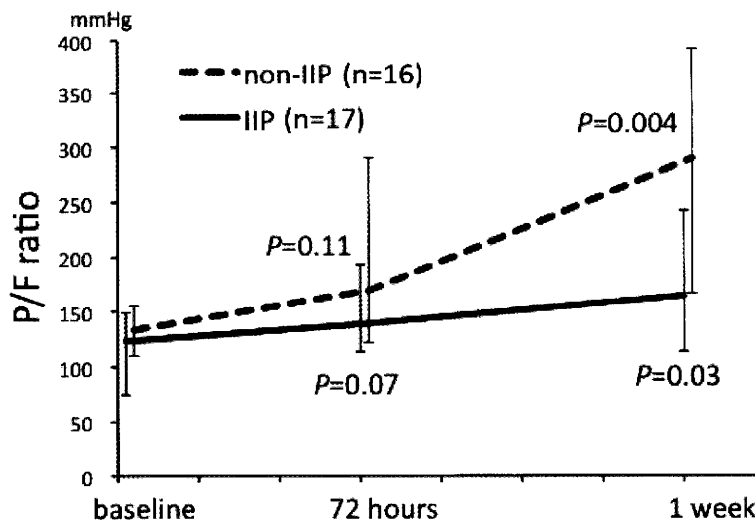


図2 Clinical course of arterial oxygen tension/inspiratory oxygen fraction (P/F) ratio compared between IIP and non-IIP.(文献11より一部改変)

表4 Subgroup comparisons (IIP vs non-IIP). The comparisons between the two subgroups were calculated by a general linear model for repeated measures in the SAS<sup>®</sup> system. (文献11より一部改変)

	P value		
	Between-subjects (subgroup)	Within-subjects (time)	Subject*time interaction
P/F ratio	0.03	< 0.0001	0.07
A-a DO <sub>2</sub>	0.09	0.0001	NS
SIRS	NS	0.002	NS
SOFA	NS	NS	NS

肺疾患はSIRSから多臓器不全に発展しうる。本研究においてPMX-DHPが1週後のSIRS陽性項目数を改善させる事は、急速進行性のびまん性肺疾患に対する効果の1つと考えられた。30日後、90日後の生存率は他の報告<sup>7,8,10</sup>と同程度であったが、コント

ロール研究ではないため、PMX-DHPが急速進行性のびまん性肺疾患の予後を改善させるかどうかは明らかにならなかった。

MCP-1はCC subfamilyに属するchemokineで活性化単球より産生される。他のCXC subfamilyに属し

主に活性化好中球から産生される chemokine は減少しなかったのに対し, MCP-1 が施行直後に有意に低下していた事は, PMX-DHP の作用機序を考える上で示唆に富む結果と思われる。

今後さらなる効果やメカニズムの検討のために, より大規模な前向き試験の早期実施が望まれる。

## 参考文献

- 1) Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial* 2003; 7:108-114
- 2) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2445-2452
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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; 11:138-145
- 6) Nakamura T, Fujiwara N, Sato E, et al. Effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on serum high mobility group box-1 protein levels and oxidative stress in patients with acute respiratory distress syndrome. *ASAIO J* 2009; 55:395-399
- 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. *Intern Med* 2006; 45:1033-1038
- 8) 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. *Intern Med* 2007; 46:1447-1454
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Hara S, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Direct Hemoperfusion Using Immobilized Polymyxin B in Patients with Rapidly Progressive Interstitial Pneumonias: A Retrospective Study. *Respiration* 2010; in press

# 50歳未満の外科的肺生検で診断された間質性肺炎の検討

緒方 良<sup>1</sup> 馬場 智尚<sup>1</sup> 遠藤 高広<sup>1</sup> 小倉 高志<sup>1\*</sup> 奥寺 康司<sup>2</sup>  
矢澤 卓也<sup>2</sup> 檜田 直也<sup>3</sup> 武村 民子<sup>4</sup> 駒瀬 裕子<sup>5</sup>

【背景】肺移植の適応となる若年性間質性肺炎(IP)においては、外科的肺生検により確実な病理診断がされた症例での多数例での検討は少ない。【対象】2000年1月から2010年6月に当院において外科的肺生検にてIPと診断された369名のうち、50歳未満の39例を対象とし、その臨床像を検討した。【結果】内訳は、年齢中央値45歳(18～49歳)男性17例、女性22例。症例の内訳は、特発性IP 22例(IPF4例、f-NSIP12例、c-NSIP3例、RB-ILD2例、DIP1例)、膠原病関連IP(CVD-IP)12例、慢性過敏性肺臓炎3例であった。また、喫煙経験者は15例(38%)で、50歳以降のものと比較して低かった。経過中に治療抵抗性で肺移植の適応基準を満たした症例は9例あり、3例はIPF、5例はf-NSIPであった。【結論】50歳未満のIPではf-NSIPとCVD-IPの割合が多かった。治療抵抗例は特発性IPが多く、特に若年例ではNSIPでも予後不良例があり、当初から肺移植の適応も考慮し診療する必要があると考えられた。

## Epidemiology and outcome of interstitial pneumonia in patients younger than 50 years old.

R. Ogata<sup>1</sup>, T. Baba<sup>1</sup>, T. Ogura<sup>1</sup>, K. Okudera<sup>2</sup>, N. Hida<sup>3</sup>, T. Takemura<sup>4</sup>, Y. Komase<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>2</sup>Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital.

<sup>4</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

<sup>5</sup>Division of Respiratory and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, St Marianna University School of Medicine.

**Introduction:** In young adult interstitial pneumonia (IP) patients, lung transplantation could be an alternative treatment if they do not respond to any medical therapies. But there are few histological and clinical studies reported about young interstitial pneumonia patients diagnosed with surgical biopsy. **Methods:** We retrospectively analyzed 39 IP patients younger than 50 years old out of 369 all IP patients who were diagnosed with surgical lung biopsy in our hospital from January 2000 to June 2010. We evaluated histological and clinical aspect of patients who were in need of lung transplantation. **Result:** The mean age of young IP was 45 (range 18-49) and 17 were male, 22 were female. Of these patients, 22 were idiopathic IPs (IPF 4, f-NSIP 12, c-NSIP 3, RB-ILD 2, DIP 1), 12 were collagen vascular disease related IP (CVD-IP), three were chronic hyper sensitivity pneumonitis. The proportion of current or ex-smoker 38% (n=15) was lower than that of IP older patients. Three of IPF and five of f-NSIP patients were not respond to corticosteroids therapy with or without immune suppressant drugs, and considered to be candidates for lung transplantation. **Conclusion:** Our findings show that a large proportion of IP in younger patients were classified as f-NSIP and secondary IPs related to collagen vascular diseases, and most of the patients who were not respond to medical therapy were idiopathic IPs. Therefore it can be concluded that young IP patients with idiopathic IPs included NSIP should be treated with lung transplantation in mind from their first visit.

## 緒 言

若年者の間質性肺炎は比較的稀とされているが、外来診療ではしばしば経験する。この中には肺移植の適応となる症例もあり臨床的には重要であるが、外科的肺生検により確実な病理診断がされた症例での多数例での検討は少なくその臨床的特徴も明らかでない。今回、我々は当院にて外科的肺生検で診断された50歳未満の間質性肺炎患者39例を対象に、その臨床像を検討した。

## 対象と方法

2000年1月から2010年6月に当施設にて外科的肺生検を行い間質性肺炎と診断された369例のうち、初診時に50歳未満であった39例を対象とし、その臨床像をretrospectiveに検討した。また、経過中に治療抵抗性で肺移植の適応と考えられた症例について、初診時の年齢、喫煙歴、撥指や捻髪音の有無、MRC score、6分間歩行最低SpO<sub>2</sub>値、呼吸機能、血液検査所見、BALF検査所見の特徴を分析した。尚、間質性肺炎の臨床的分類は特発性間質性肺炎診断と治療の手引き<sup>1)</sup>に基づいて行い、臨床的に膠原病を伴う間質性肺炎を膠原病関連間質性肺炎(collagen vascular disease-associated interstitial pneumonia: CVD-IP)とした。また、肺移植の適応基準についてはInternational Society for Heart and Lung Transplantation<sup>2)</sup>及び肺・心肺移植関連学会評議会の適応基準<sup>3)</sup>に基づいた。

## 結 果

年齢中央値は45歳(18～49歳)で、男性17例、女性22例であった(Table 1)。喫煙歴を有する患者は15例(current-smoker:5例, ex-smoker:10例)で、非喫煙者が半数以上を占めた。間質性肺炎の家族歴を

**Table 1** Characteristics of interstitial pneumonia under 50 years old (N = 39)

Age	18~49 y.o (median 45)	
Gender	Male 17	Female 22
Smoking history	Yes 15	No 21
Family history		
Collagen vascular disease	5 (RA 2, Vasculitis 2, Scleroderma 1)	
Interstitial pneumonia	3	
Chief complaint		
Chest abnormal shadows	11	
Dry cough	10	
Dyspnea on effort	7	
Cough + dyspnea	7	
Fever/Muscle pain/Joint pain	4	
Time from onset of symptoms to the first outpatient visit	1month~10years (median 12month)	

**Table 2** Clinical classification of interstitial pneumonia under 50 years old

Clinical classification	Number of patients
NSIP	15
Fibrotic NSIP	12
Cellular NSIP	3
CVD-IP	12
IPF	4
chronic hypersensitivity pneumonitis	3
RB-ILD	2
DIP	1
Unclassified IP	2
Total	39

**Table 3** Details of interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease (CVD-IP) under 50 years old

Diagnosis of CVD	Number of patients
SjS	3
PM/DM	2
SLE	1
RA	1
SSc	1
MCTD	1
MPO-ANCA	1
Others	2
Total	12

有する患者は3例、膠原病の家族歴を有する患者は5例であったが、このうちいずれの家族歴も有する患者は1例のみであった。受診理由としては、健康診断などで胸部異常陰影を指摘されたことによる受診が最も多く、次いで咳嗽や呼吸困難感が占めたが、膠原病を背景とした微熱や関節痛、筋肉痛も計4例にみられた。症例の内訳は、特発性IP 22例(IPF 4例, f-NSIP 12例, c-NSIP 3例, RB-ILD 2例, DIP 1例)、膠原病関連IP(CVD-IP) 12例、慢性過敏性肺臓炎 3例であった(Table 2)。CVD-IPの内訳では、SjSが3例と最も多く、次いでPM/DMが2例を占め、RAやSSc, SLEは各々1例のみであった(Table 3)。間質

<sup>1</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科

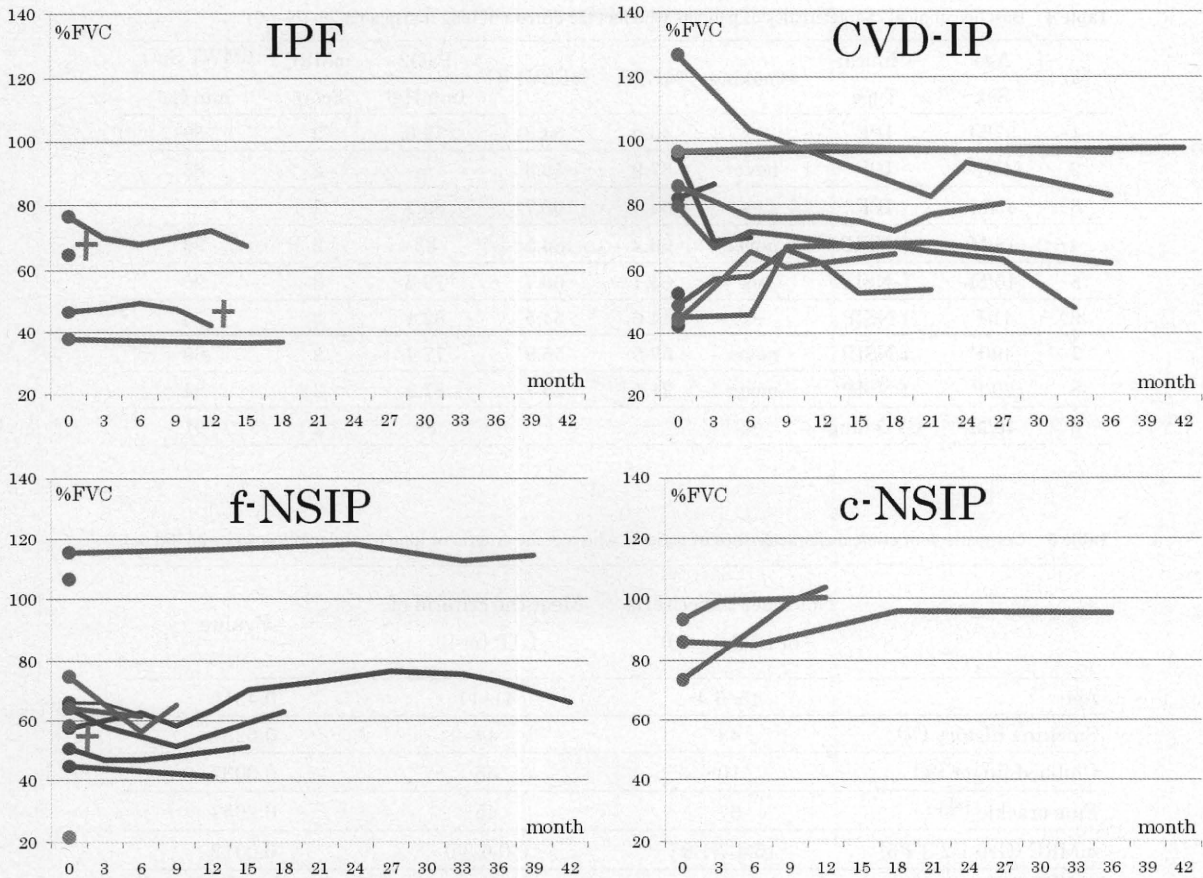
<sup>2</sup> 横浜市立大学病態病理学

<sup>3</sup> 横浜市立市民病院呼吸器内科

<sup>4</sup> 日本赤十字社医療センター病理部

<sup>5</sup> 聖マリアンナ医科大学呼吸器科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



Each line represents a different patient's lung function. The solid circle indicates the first visit of the patient.

Fig.1 Annual decline of lung function in interstitial pneumonia under 50 years old

性肺炎の臨床病型ごとの患者の%FVCの推移をみたところ、IPFやf-NSIPでは初診時より低肺機能である患者が多く、ステロイドや免疫抑制剤による治療が奏功しない症例が目立った (Fig. 1)。一方で、CVD-IPやc-NSIPでは初診時の%FVCが保たれている症例が多く、治療に対する反応も良好な傾向にあった。また、CVD-IPの中でも一部の症例では治療抵抗性であったが、これらは病理組織学的にはUIPやf-NSIPと診断された症例であった。経過中に死亡した症例は3例あったが、このうち2例はIPFの急性増悪による死亡で、1例はf-NSIPの細菌性肺炎合併による死亡であった。内科的治療が奏功せず、呼吸機能の悪化から肺移植の適応と考えられた症例は9例みられ、これらは臨床病型ではIPFが3例、f-NSIPが5例、CVD-IPが1例であった (Table 4)。経過中に肺移植の適応基準を満たした9例と、適応基準を満たさなかった30例の初診時の身体所見や呼吸機能検査所見、血液検査所見を比較したところ、

理学所見では撥指の有無、MRC score、6分間歩行最低SpO<sub>2</sub>値で有意差がみられたほか、呼吸機能検査ではFVCとDLCOのみ、血液検査ではKL-6のみで有意差が認められた (Table 5)。

## 考 察

本邦における間質性肺炎の疫学についての報告は少ないが、特発性間質性肺炎の罹患率は10万人対11.8程度と推測されており、性別では男性に多く、発症年齢別では50歳代から70歳代に多いと考えられている<sup>4)</sup>。また、病型別でみた場合、IPFが約半数、NSIPが15%程度を占めるとされている<sup>5)</sup>。しかし、IPFのほとんどの発症年齢は40歳以降で、とくに50歳以降で急激に増加する傾向にある<sup>6)</sup>。このことから、50歳未満における、膠原病関連肺疾患などを含む間質性肺炎全体での疫学や臨床像は不明である。

今回の臨床研究で対象となった2000年1月から

**Table 4** Baseline clinical characteristics of patients who met the criteria of lung transplantation (N = 9)

No.	Age Sex	Clinical Type	Smoking	%FVC	%FEV1.0	PaO2 (mmHg)	mMRC Score	6MWT SpO <sub>2</sub> min (%)
1	37/M	IPF	ex	46.0	54.8	72.6	2	89
2	45/F	IPF	never	37.9	49.3	—	2	83
3	49/M	IPF	ex	64.8	68.7	80.2	2	—
4	18/M	f-NSIP	never	66.2	85.1	83	2	96
5	40/M	f-NSIP	ex	64.1	68.7	73.8	3	90
6	41/F	f-NSIP	ex	44.6	54.5	82.4	3	74
7	49/F	f-NSIP	never	57.5	55.9	77.4	2	69
8	20/F	f-NSIP	never	21.5	25.7	87.3	3	84
9	48/M	CVD lung	ex	—	—	88	2	91

**Table 5** Comparison of clinical characteristics of patients who met the criteria of lung transplantation and who did not.

	Not meet the criteria of LTP (n=30)	Meet the criteria of LTP (n=9)	P value
Age	45±6.4	41±11	0.4312
Smoking history (%)	43	44	0.6231
Clubbed finger (%)	10	56	0.0037
Fine crackle (%)	67	45	0.2657
mMRC (Gr0:1:2:3:4:5)	15:4:7:1:0	0:0:6:3:0	0.0012
6MWT SpO <sub>2</sub> min (%)	94±4.6	87±8.5	0.0112
FVC (% predicted)	67.1±22.6	51.8±14.7	0.0362
DLCO (mL/min/mmHg)	15.9±5.37	12.0±1.88	0.0327
WBC (/μl)	6450±1948	7450±1606	0.4001
CRP (mg/dl)	0.20±1.77	0.10±0.75	0.7108
KL-6 (U/ml)	808±720	1687±1751	0.0187
SP-D (U/ml)	134.5±181.3	1687±1751	0.1235
BAL lymphocyte (%)	16.0±20.5	4.0±24.8	0.7938
BAL neutrophil (%)	1.73±4.24	6.0±9.3	0.1917

Each data shows the patients clinical characteristics of their first visit.

LTP = lung transplantaion

2010年6月の期間に、当施設にて外科的肺生検を行い間質性肺炎と診断された369例のなかで、50%未満の間質性肺炎患者は39例(10%)であった。間質性肺炎患者全体ではIPFは129例(35%)と最も多かったが、50歳未満では4例のみであり、最年少は37歳であった。また、全年齢でみた場合、男性、喫煙者が半数以上を占めたのに対して、50歳未満では女性、非喫煙者が多く、これはCVD-IPの割合が高いためと考えられた。

CVD-IPは50歳未満における間質性肺炎のなかで

12例とf-NSIPとともに最も多く、このうち女性が9例を占めていた。CVD-IPは慢性関節リウマチや多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症に多いとされるが、今回の50歳未満のCVD-IPの内訳では慢性関節リウマチや強皮症は各1例ずつと少なかった。また、今回対象となったCVD-IPの中には、初診時には膠原病症状はなく経過中に症状を発症するものもあり、比較的若年女性における間質性肺炎ではまずCVD-IPを疑う必要がどの臨床的通念を裏付ける結果となった。一方で、IPFは4例のうち3例が男性であり、

f-NSIPも12例のうち6例が男性であった。男性は全17例のうち14例で喫煙歴があり、RB-ILDやDIPも1名ずつ含まれていたほか、職業や粉塵吸入歴では一定の傾向はみられなかったことから、男性の若年性間質性肺炎では喫煙との関連も示唆された。

間質性肺炎に対する肺移植の適応年齢は60歳未満とされており、50歳未満の間質性肺炎の場合には肺移植も治療選択肢として挙げられる。しかし、日本での肺移植実施件数の現状を考慮すると、肺移植で恩恵を受けられる患者の数は限られており、出来るだけ早期に予後不良群を見分ける必要がある。今回の結果では、IPFやf-NSIPは初診時より呼吸機能の低下が目立ち、治療反応性や予後が不良であった。また、CVD-IPの中でも病理組織学的にUIPやf-NSIP patternを示す症例の一部では治療に対する反応が不良であった。これらのことから、病理学的にUIPやf-NSIP patternを示す症例については、ステロイドや免疫抑制剤に対する反応が乏しい傾向にあることが推測された。また、初診時のmMRCスコアや6分間歩行の最低値、初診時の%FVC値も予後不良を推測する指標になり得る可能性が考えられた。

NSIPは、2008年ATS/ERSのプロジェクトチームにより、独立した疾患概念として報告されその予後は良好と報告された<sup>7)</sup>。ただ、今回の検討のようにNSIPでも50歳未満の間質性肺炎の場合は内科的治療が奏功しない場合は肺移植の適応も考慮する必要がある。IPFでは多数の報告で予後不良因子についての検討がされているが<sup>8,9,10)</sup>、NSIPにおいても検討が必要と考えられた。

## 参考文献

- 1) 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライ

ン作成委員会編. 南江堂, 東京, 2004.

- 2) Orens JB, Estenne M, Arcasoy S *et al.* International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Jul;25(7):745-55.
- 3) 日本呼吸器学会, 日本胸部外科学会, 編. 肺移植のためのガイドブック.
- 4) 杉山幸比古, 特発性肺線維症(IPF), 医薬ジャーナル社, 東京, 2010; 48-54
- 5) 千田金吾, 工藤翔二: 診断・治療のための必須知識～わが国における特発性間質性肺炎の疫学的解析. 間質性肺炎一びまん性肺疾患, メジカルビュー社, 東京, 2002, 30-34
- 6) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司ほか: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. *日呼吸会誌*, 45(10): 759-765, 2007
- 7) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304, 2002.
- 8) Tzilas V, Koti A, Papandrinopoulou D *et al.* Prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2009 Dec;338(6):481-5.
- 9) Prasse A, Probst C, Bargagli E *et al.* Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Apr 15;179(8):717-23.
- 10) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y *et al.* A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):1067-72.