

## ii) P M X 治療

【平成21年度】

## 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX治療 -IPFの後ろ向き解析と今後の展望-

分担研究者

吾妻安良太\* (PMX 部会長)

共同研究者

阿部 信二 谷口 博之\*\* 小倉 高志\*\* 坂東 政司\*\* 杉山幸比古\*\*\*

参加施設一覧

(表1)

特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX-DHP吸着療法の有用性を多施設後ろ向き研究により解析した。その結果、従来の報告と比較してPMX療法施行前後でP/F比値の改善が見られた症例では発症1か月後の生存率の改善が見込まれた。前向き無作為化臨床試験を企画する価値が高いと考えられた。

### Therapy with PMX-DHP for Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia -retrospective analysis and its aspects-

We retrospectively analyzed the efficacy of PMX-DHP absorption therapy for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. One month survival of IPF-AE patients tended to improve in case of showing improvement of P/F ratio after PMX absorption therapy. Prospective randomized study is needed to clarify the efficacy of PMX-DHP for IPF-AE.

表1：協力施設

東北大学	浜松医科大学
茨城東病院	信州大学
国立国際医療センター	公立陶生病院
東京医科歯科大学	京都桂病院
東京医科大学	天理よろず相談所病院
慶應義塾大学医学部	近畿大学医学部堺病院
日本医科大学	近畿中央胸部疾患センター
東邦大学医療センター大森病院	神戸市立医療センター中央市民病院
日本赤十字社医療センター	長崎大学
神奈川県立循環器・呼吸器病センター	大分大学
	鹿児島大学

計21施設

\* 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

**A. 研究目的**

予後不良な呼吸器難病である特発性間質性肺炎(IIPs), 特に特発性肺線維症(IPF)はしばしば急性増悪(AE)を発症し, 致命的な天気をとる. IPF-AEを乗り越えるための治療は生命予後を改善する可能性を秘めている. 近年, PMX-DHP吸着療法により急性増悪から回復した症例報告が認められており1), また活性化好中球吸着ならびにMMP-9の吸着などを介した効果発現が解明されてきている2). のPMX-DHPのIPF-AEに対する有用性を検証することは, 治療法の開発において, 重要な課題である. 本研究では後ろ向き解析により検証する.

**B. 研究方法**

複数多施設で施行されたIIPs-AEに対するPMX-

DHP吸着療法の臨床情報を後ろ向きに収集し, 治療前後でのP/F比值変化, 生命予後(1ヶ月後, 3ヶ月後)を確認し, これまでの文献的考察と比較する.

(倫理面への配慮)個人情報情報をマスクして情報収集し, 統計解析に資することにより, 個人情報の保護に留意した.

**C. 研究結果**

21施設から196症例のPMX施行症例が確認され(概略調査)(図1), 16施設から141症例(女性45例, 男性96例)の間質性肺炎の詳細データを収集し, 解析した(図2). IIPs 95例, IPF 45例であった. 詳細調査により収集したPMX施行患者141名の平均年齢 $65.5 \pm 8.8$ 歳, 急性増悪直近の平均%VC  $71.1 \pm 21.7\%$ であった(表2). PMX施行本数, 平均 $2.1 \pm 0.7$ 本, mPSLパルス療法と同時併用は10例, パ

**施行症例概要調査**

PMX施行症例の疾患名、重症度や予後、施行時間など概要を調査。

このデータを元に対象症例の層別解析を行う。

D	性別	年齢	IPF分類	DPC実施—DPC番号(連続時)/ DPC未実施—レセプト番号(全て記載)	IPF重症度	重症度・予後		予後				施行日数(施行時間)				
						判定日	%VC	判定日	呼吸指数	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	PMX①	PMX②	PMX③
1	M	80	PF	040110xxxxxxx	IV				1400	生	死	死	死	2007/1/5 (2hr)	2007/1/10 (2hr)	/( hr)
2	F	48	F-NBP	040110xxxxxxx	IV	2007/2/6	7%	2007/2/6	0	生	生	生	死	2007/5/1 (2hr)	2007/5/3 (2hr)	/( hr)
3	M	55	PF	040110xxxxxxx	IV	2007/5/30	10%	2007/5/30	不明	生	生	死	死	2007/9/10 (4hr)	2007/9/11 (4hr)	/( hr)
														/( hr)	/( hr)	/( hr)

全国20施設より196症例のデータ集積

図1：概略調査

**臨床経過調査**

併用療法や施行時の状況、及び臨床経過につき詳細調査。

予後以外の臨床効果についても収集予定。

詳細データは16施設、141症例

図2：詳細調査

表2：PMX 施行の患者背景(141 症例)

年齢：65.5 ± 8.8
性別：男性／女性 96例／45例 (141)
疾患：特発性間質性肺炎 (IIPs) 95例
膠原病/血管炎による間質性肺炎 26例
薬剤性肺障害 7例
ARDS 5例
慢性過敏性肺炎 5例
その他
Hermansky-Pudlak Syndrome 1例
マクロファージ活性化症候群 1例
unknown 1例
%VC : 71.1 ± 21.7% (急性増悪直近のVC値)
喫煙指数：606.6 ± 648.3

表3：PMX 実施状況(141 症例)

施行本数:2.1 ± 0.7 本
施行時間:6.2 ± 5.1時間
抗凝固剤:メシル酸ナファモスタット(フサン)113例
低分子ヘパリン 3例
ヘパリン 21例
併用治療:全例でステロイドパルス療法併用
PMXにパルス療法併用 10例
パルス療法後にPMX施行 131例
症例登録:血中エンドトキシンの検出なし(陰性)

表4：特発性肺線維症 (IPF) の重症度別予後

重症度	症例数	予後(78症例 死亡率)※			
		1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
I	8	37.5%	62.5%	71.4%	83.3%
II	6	66.7%	83.3%	100%	100%
III	5	20.0%	60.0%	60%	80%
IV	39	33.3%	57.9%	68.4%	81.6%
不明	20	47.1%	87.5%	88.2%	88.2%

※死亡率にはその時点での予後未確定症例は含まれていない

ルス後の併用は131例。施行時間 6.2 ± 5.1時間であった。全例エンドトキシン陰性である(表3)。IPF 症例(78例)を対象に解析し、IV期(39例)の発症3ヶ月時点の死亡率57.9%は(表4)、従来の報告(文献考察)が軒並み70%以上の死亡率(表5)と比較して、PMXが死亡率を改善している可能性を示唆していた。近接効果としてP/F比値の変化をみると、全体解析(p=0.0002)、IIPs対象解析(p=0.0018)、

表5：これまでの文献との比較

対象	観察期間	死亡率	文献
IPF admitted ICU	30 days	91.%(n=24)	<i>Crit Care Resusc</i> 2009
DAD (SLB)	hospital mortality	86%(n=7)	<i>Chest</i> 2007
IPF-AE	3 months	96%(n=25)	<i>Can Respir J</i> 2004
IPF-AE	30 days	80%(n=5)	<i>Eur Respir J</i> 2003
IPF-AE	36 days	100%(n=12)	<i>Am J Clin Pathol</i> 2003
IPF admitted ICU	2 months	97.6%(n=38)	<i>AJRCCM</i> 2002
IPF requiring MV	23 days	100%(n=14)	<i>Intensive Care Med</i> 2001
IPF admitted ICU	ICU mortality	73.3%(n=15)	<i>Chest</i> 2001
IPF requiring MV	5 days	85.7%(n=7)	<i>Thorax</i> 1999
IPF-AE	3 months	57.9%(n=39)	The present study

表6：PMXによる酸素化能(P/F)の改善

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
all cases	136.0 ± 84.4	157.9 ± 88.2*	173.7 ± 88.3**
IIPs	144.8 ± 96.4	169.8 ± 95.8#	188.4 ± 93.8##
CVD-IP	113.2 ± 38.7	137.3 ± 43.4	149.4 ± 56.4‡

\*p=0.0083, \*\*p=0.0002 compared to pre-PMX

#p=0.0020, ##p=0.0018 compared to pre-PMX

‡p=0.0077 compared to pre-PMX

表7：PMXをステロイドパルス療法前または同時併用したIIPs症例(10例)の検討

年齢:66.8 ± 5.9
全例:男性
疾患:IIPs 8例、CHP 1例、HPS 1例
施行時間:8.0 ± 4.1

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
P/F	162.4 ± 103.0	176.3 ± 119.3	187.3 ± 88.0

転帰:退院6例(転院1例)

死亡4例

(急性増悪より7, 18, 63, 108病日で死亡)

膠原病肺解析(p=0.0077)のいずれでも(p値は2本終了時比較)、PMX前と比較して1本目終了後に改善し、2本終了時にさらに改善する傾向が認められた(表6)。

またmPSLパルス療法と同時併用例(10例)では、施設に偏りがあるものの、死亡退院4例と、生命予後の改善寄与も高率である可能性を示唆していた(表7)。施行時間6時間「以上」と「未満」で比較

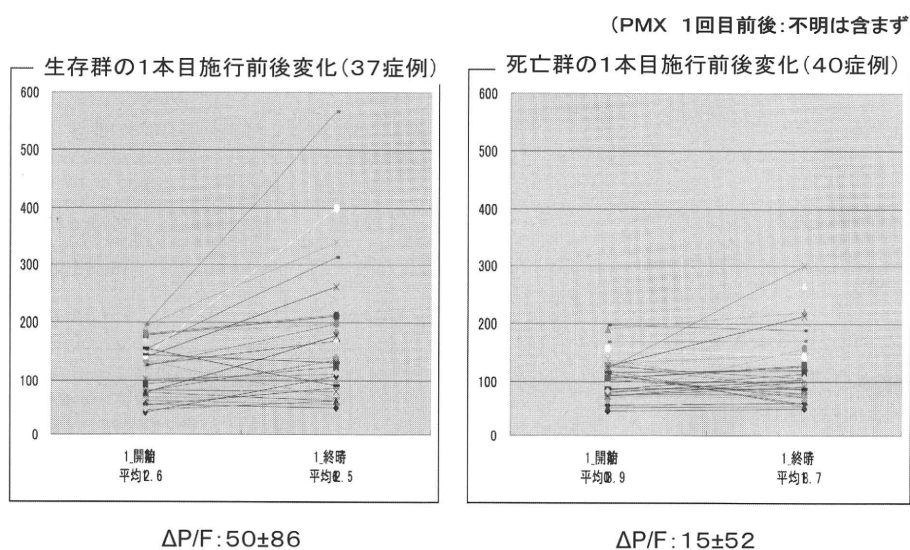
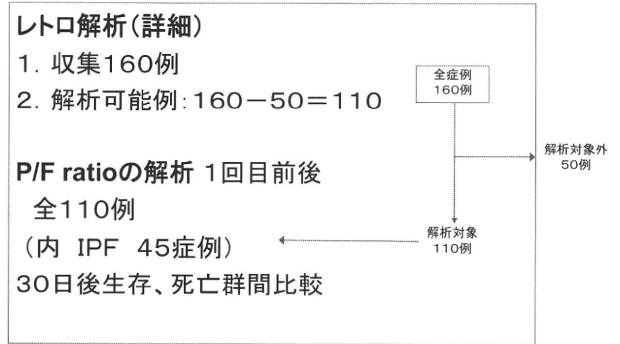
表8：PMX 施行時間による酸素化能 (P/F) の相違

	pre-PMX	end of 1st PMX	end of 2nd PMX
6時間以上	138.4±92.0	166.6±100.8	180.8±88.3*
6時間未満	138.1±83.3	152.3±76.8	166.5±88.8

\*p=0.0012 compared to pre-PMX

6時間以上の方が効果的改善

表9：PMX-DAD 詳細解析の症例固定



死亡群でのΔP/Fは生存群に比べて低い

図3：P/F ratio変化(P/F200以下での生存群・死亡群比較)

すると、施行前とのP/F比値の比較において6時間以上施行群で有意に(p=0.0012)改善が認められていることから(表8)、発症からできるだけ早期に、かつできるだけ長時間PMX-DHP施行することが、生命予後の改善に寄与する可能性を示唆していた。

そこで後ろ向きに収集した詳細データのブラッシュアップ、固定を行い(160例)、一回目PMX施行前後のP/F比値が確認でき、かつ発症1ヶ月後の生存が確認できた例(110例、IPF症例45例を含む)を解析対象とした。(表9)

全体解析(110例)

1) 治療前P/F比値<200の1ヶ月後の生存群(37例) vs 死亡群(40例)ではP/F比変化値(50±86 vs 15±

- 52)は生存群で改善が良好であった。(図3)
- 2) 治療前P/F比値100未満(41例)vs100以上(69例)の比較ではPMX後のP/F比値改善は差が認められなかった(29±41vs29±86)。(図4)
- 3) PMX前後のP/F比値上昇100未満(96例)vs100以上(14例)ではP/F比値変化は(29±72vs173±72)は後者に著しい改善例が含まれ、半数7例が1ヶ月後に生存していた。(図5)
- 4) PMX前後のP/F比値上昇が100未満の症例を「全例」(96例)vs「生存例」(46例)で比較したところ、29±72vs50±87と生存例の上昇が著名であった。(図6)
- 5) PMX施行時間の平均は12.8±10.8時間と詳細情報を収集できた症例は、長時間施行例が多かつ

(PMX 1回目前後)

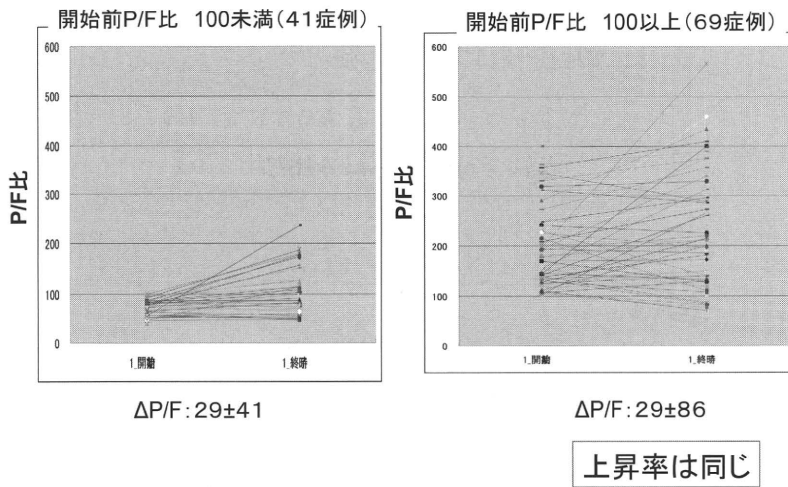


図4：開始前P/F比100での区分比較

(PMX 1回目前後)

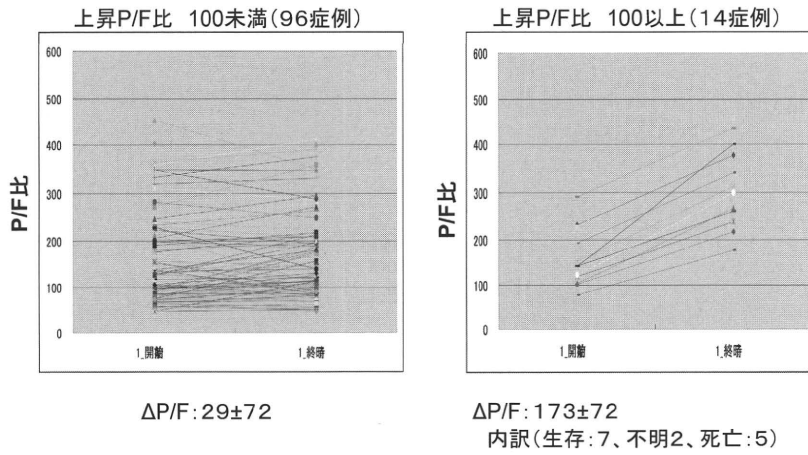


図5：開始前・終了後P/F比上昇100での区分比較

(PMX 1回目前後)

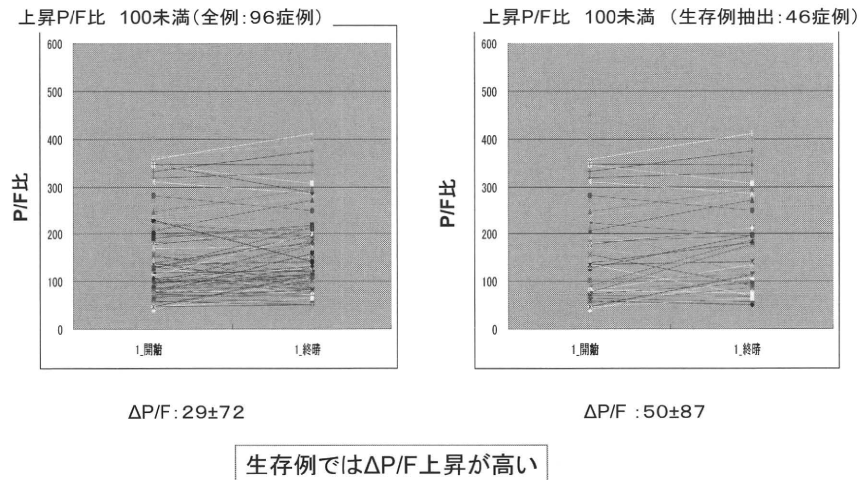
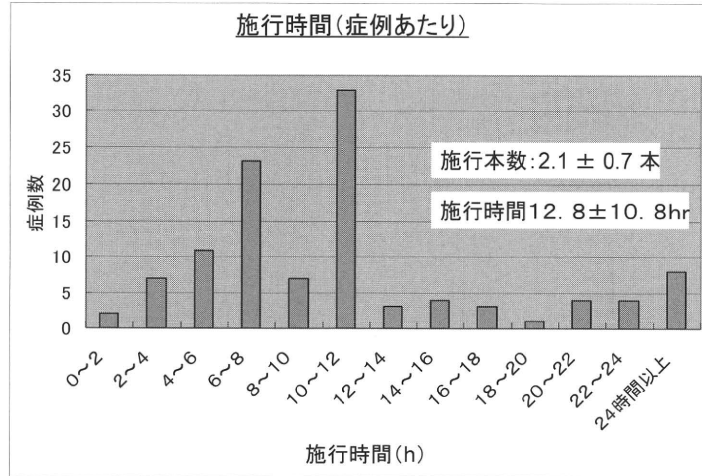
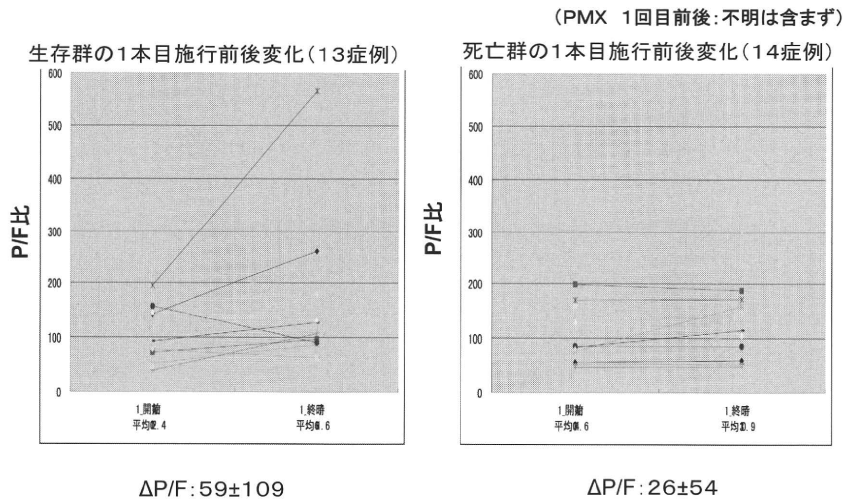


図6：開始前・終了後P/F比上昇100未満での上昇率比較



長時間施行例が多い

図7：施行時間と本数



死亡群でのΔP/Fは生存群に比べて低い

図8：IPF症例 P/F ratio 変化(P/F200以下での生存群・死亡群比較)

た。(図7)

IPF解析(45例)

臨床診断によるIPF症例に限定した解析では、

6)発症1ヶ月後の生存群(13例)vs死亡群(14例)比較は、P/F 比值変化 59 ± 109 vs 26 ± 54 と生存群で1本目前後でのP/F 比値の改善が良好であった。(図8)

7)治療前P/F 比値「100未満」(17例)vs「100以上」(28例)で比較すると、PMX 施行後のP/F 比値変化は 33 ± 34 vs 45 ± 98 と、P/F 比値「100以上」群の方で、改善が良好であった。(図9)

8)P/F 比値改善「100未満」(38例)vs「100以上」(7例)の比較では、14 ± 39 vs 184 ± 93 であり、後者に改

善比率の高い症例が含まれ、「100以上」群では7例中3例が1ヶ月後の生存例であった。(図10)

D. 考 察

後ろ向き解析(110例全体解析ならびに45例IPF解析)の結果から、P/F 比値の改善から1ヶ月後の生存をある程度予測することができた。有効例を予測することは不可能であるが、今回の解析結果を基に、前向き試験デザインの作成に資し、以下のようなデザインを考案する。

以下に前向き試験の基本デザインを提示する。

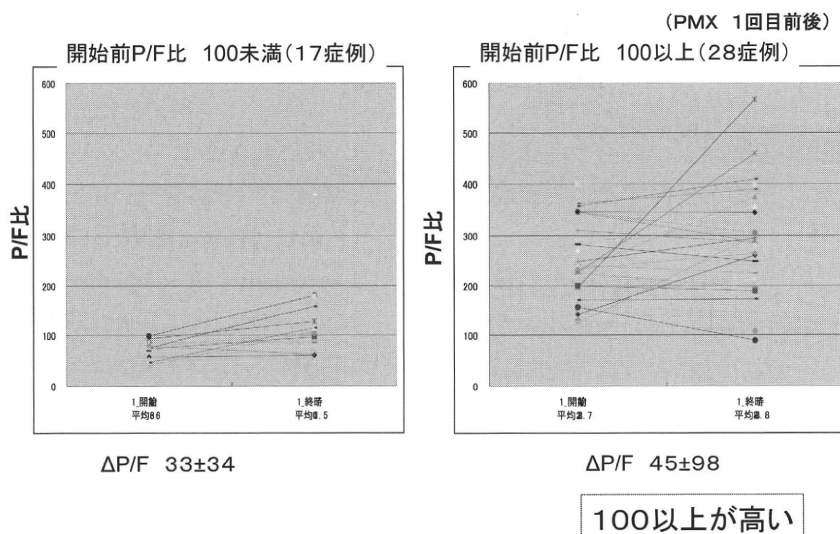


図9：IPF症例 開始前P/F比100での区分比較

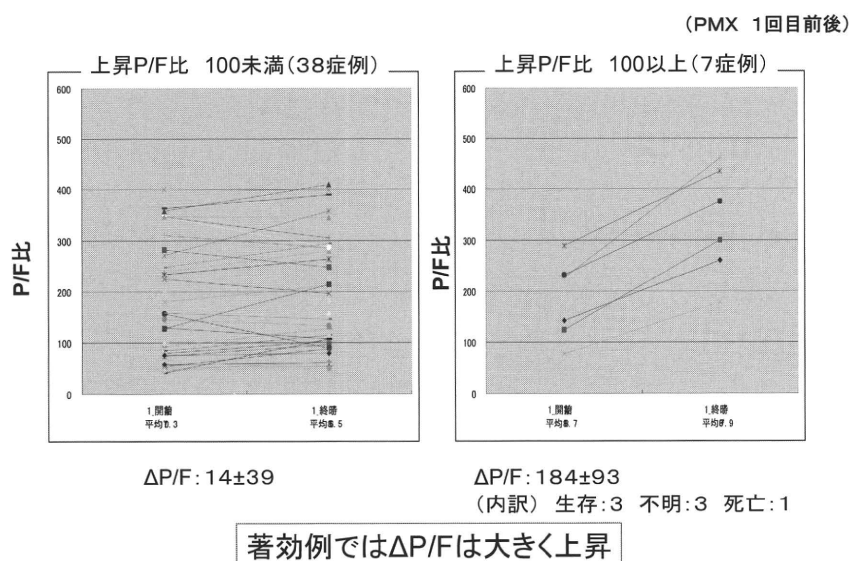


図10：IPF症例 開始前・終了後P/F比上昇100での区分比較

「高度医療評価制度による前向き試験実施プロトコール案」

1. デザイン：従来治療(bast supportive care; BSC) ± PMX-DHP(無作為化2群間比較)
2. 対象：IPF, fNSIPの急性増悪
3. 目標症例数：50対50(実行可能性と症例数設定根拠の勘案)
4. エントリー基準：P/F<200, or <300 下限?
5. タイミング：同時 vs BSC alone (mPSL pulse, CPA?)
6. 施行までの時間：発症から24時間以内
7. 施行時間：6時間以上

8. 本数：最低2本, 最高6本(1例のみ), 連日あるいは隔日治療
9. 観察期間：30日以上60日まで
10. 併用薬：エラスポール使用可

E. 結 論

- 1) PMX施行の全国調査から間質性肺炎の急性増悪症例において酸素化と予後の改善が期待される。
- 2) ステロイドパルス療法無効例に用いられてきたが, パルス前あるいは同時併用の方が効果が高い可能性がある。



- 3) PMX 治療の施行時間については長時間(6時間以上)がより効果的であると考えられる。
- 4) 前向き検討は「高度医療評価制度」を利用し、無作為化試験を医師手動で展開し、その後、企業主導で適応取得のための治験を展開することが必要である。
- 5) 同時に PMX の作用機序の解明, responder の機序解明が必要(DAD 病態の解明にもつながる可能性)。

#### F. 健康危険情報

すでに内毒素吸着療法のカラムとして認可されており, 原疾患病態の重篤性を上回る危険情報はない。

#### 文 献

- 1) Y Seo, S Abe, M Kurahara, D Okada, Y Saito, J Usuki, A Azuma, K Koizumi, S Kudoh. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Inter Med* 45(18): 1033-1038, 2006.
- 2) Abe S, Seo Y, Hayashi H, Matsuda K, Usuki J, Azuma A, Kudoh S, Gemma A. Neutrophil Adsorption by Polymyxin B-Immobilized Fiber Column for Acute Exacerbation in Patients with Interstitial Pneumonia: A Pilot Study. *Blood Purification* 29(4): 1-6, 2010.

【平成21年度】

## 非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果

久米 聖子 阿部 哲也 瀬戸口靖弘\*

ARDS/ALIはいまだ致死率の高い難治性呼吸器疾患のひとつである。PMX-DHPは敗血症性ARDSの治療に用いられ一応の効果을あげているという知見を基に、ARDS同様、難治性で致死率の高い間質性肺炎の急性増悪や薬剤性肺障害の治療に対しても応用され複数の報告がなされている。現在、後ろ向き検討で全国調査の解析が進行している。本研究は、当科で経験した非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果を検討した。非敗血症性急性肺傷害6例、うち特発性間質性肺炎3例、薬剤性肺障害2例、ANCA関連1例でステロイドパルス療法後にPMX治療を行い、一時的なP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1等の改善は認めたが、結果的には1ヶ月以内に全例死亡の転機をたどった。これまで報告された文献症例を含め検討したところ、生存者、非生存者を分ける有効なパラメータは明らかにできなかった。したがって、非敗血症性の急性肺障害についてのPMX療法については、適応症例の条件、各種臨床症状、血液等の生物学的パラメータをあらかじめ決定した上で前向き検討を実施する必要があると考えられた。

### **Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Aseptic Acute lung injury**

Kume S, Abe T, and Setoguchi Y

*Division of Respiratory Medicine, The first Department of internal Medicine, Tokyo medical university*

A polymyxin B immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion has been successfully used for the treatment of ARDS/ALI caused by endotoxemia. PMX therapy was also reported to provide better prognosis on ARDS/ALI caused by low titer of LPS or Staphylococcus bacteremia. Based upon this knowledge, PMX therapy began to be applied to acute exacerbations of interstitial pneumonia and drug-induced lung injury. The therapeutic effects remains unclear. We also experienced six patients with either exacerbation of IPF or drug induced lung injury who underwent PMX therapy after high dose of methylpredonisolone treatment, resulting in poor prognosis. In this study, we tried to clarify factors becoming the difference between survivor and non-survivor after PMX therapy, in comparison to reported cases in the same fashion. Investigation with the focus on age, initial P/F ratio, KL-6 level, commencing time from admission, number of cycles and duration of PMX therapy resulted in no significant difference between survivors and non-survivors. In conclusion, this study suggested that prospective study should be needed in adjusted background of acute lung injury.

背景目的

PMX-DHPはPMX(ポリミキシン)がlypopolysaccharide(LPS)を特異的に吸着することを応用した敗血症症候群治療のための血液浄化カラムである(1)(2)(3). また, PMX-DHPは血中LPSが測定感度以下の症例やグラム陽性球菌による敗血症例に対しても有効であったことから(4), PMX-DHPがLPS以外のメディエーターを吸着すると考えられている. 実際, 丸山らは敗血症性ショックのメディエーターであるアナンドマイドがPMX-DHPにより吸着されることを示した(5). このようなLPS吸着以外の作用が明らかになるにつれ, 敗血症性以外のARDSや難治性で致死率の高い間質性肺炎の急性増悪や薬剤性肺障害の治療に対しても効果が期待され複数の報告(6)(7)(8)(9)(10)がなされているが, 有用性についてエビデンスはない. 今回我々が経験した6例と文献症例を含め, 生存症例, 非生存症例について生存に影響を与える因子について検討した.

対象 方法

当院で経験された6症例, 内訳は特発性間質性肺炎3例, 薬剤性肺障害(DI-ILD)2例, ANCA関連(ANCA)1例についてPMX療法を行った(表1). 全例, PMX療法施行前にステロイドパルス療法を施

行し, 効果が乏しいと判断した時点で家族の同意のもとPMX療法を施行した. PMX療法の施行時間は2-7時間, PMX療法の施行回数は5例で2回, 1例で1回行った. 性別は男性4人と女性2人, 年齢は61-76才(平均68.8才)であった. P/F ratioは200以下が4人と300以下が2人であった. 各症例でPMX施行前後におけるP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1を測定した. さらにPMX療法を行った非敗血症急性肺傷害報告例についてはPUB-MEDを用いヒットした5論文を比較対照とした.

結 果

PMX療法を施行したが6症例すべてが1ヶ月以内に死亡し, 病理解剖は5人について施行し, 5例ともDADの病理診断であった.

PMX-DHP 施行前後におけるP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1の変化(Fig.1)

PMX施行後, P/F ratioとKL-6が改善したのは2症例であるが, IL-6は5症例中2症例で低下, HMGB1は3症例中2症例で低下した. これらの各因子は, PMX-DHP施行中施行後もステロイドは投与されていたが, 施行後時間がたつにつれ上昇する傾向にあった.

表1. 当科PMX療法施行症例

性別	年齢	現疾患	病理診断	P/F	1回目 (hr)	2回目 (hr)	PMX施行前治療
男性	65	薬剤性 (Gefitinib)	DAD	97	2	2	mPSL
男性	70	IP	DAD	103	7	6	mPSL
女性	61	薬剤性 (Gefitinib)	DAD	163	6	0	mPSL
女性	73	IPF	DAD	68	2	2	mPSL
男性	68	ANCA関連症候群	不明	243	6	6	mPSL
男性	76	IPF	DAD	211	5	5	mPSL
	68.8±5.4						

東京医科大学病院 内科学第一講座(呼吸器内科)

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

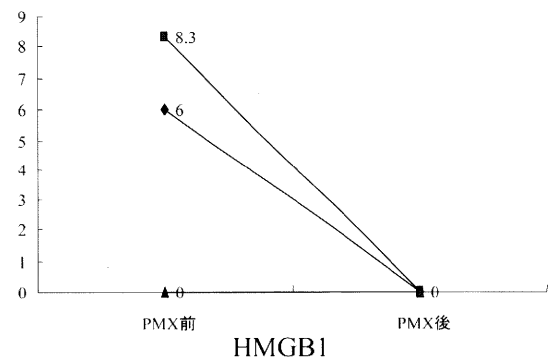
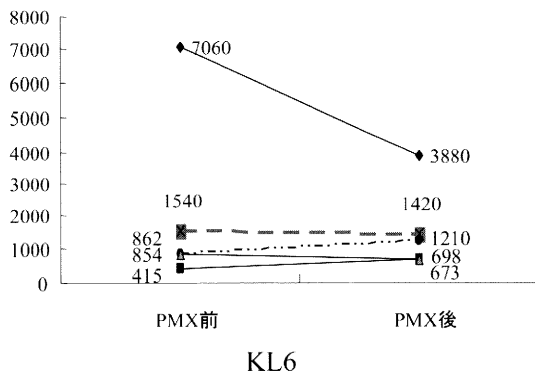
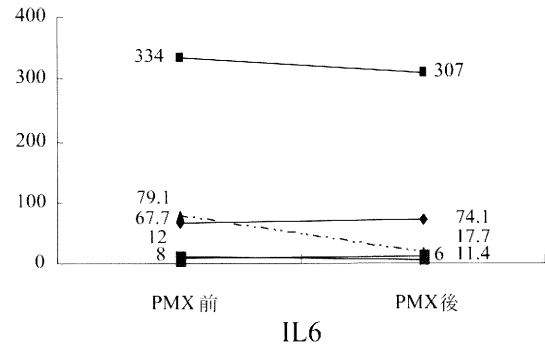
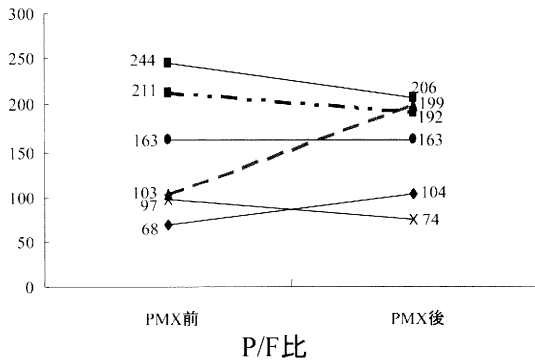


図1A PMX療法前後のP/F ratioと血清KL-6の変化

図1B PMX療法前後の血清中IL-6, HMGB1の変化

表2. 文献報告および当科PMX療法施行症例

Case	Age	Sex	Initial P/F	KL-6	Pretreatment	PMXまでの 日数	Dx	回数	Prognosis	Reference
1	77	F	245	1600	PSL	23	DI-ILD	2	Died	2)
2	61	M	96	2000	PSL	23	DI-ILD	3	Alive	
3	65	M	78	2500	PSL	10	DI-ILD	1	Alive	
4	70	M	50	4909	PSL	5	ADM	2	Alive	3)
5	55	F	64	1957	PSL	4	ANCA	6	Died	4)
6	58	M	225	1548	PSL	2	IPF	3	Alive	
7	72	M	188	904	PSL	3	IIP	2	Died	5)
8	71	M	134	2300	PSL	3	ANCA	2	Died	
9	82	M	175	1300	PSL	3	IPF	2	Died	
10	68	M	186	481	PSL	3	IPF	2	Alive	
11	71	M	195	2550	PSL	3	IPF	2	Alive	
12	61	M	93	3700	PSL	11	IPF	5	Alive	6)
13	73	F	180	1690	NAC	5	IPF	1	Alive	
14	67	F	109	1030	PSL	13	IPF	1	Died	
15	64	M	50	2420	PSL	4	IPF	1	Died	
16	57	M	180	2610	PSL	10	IPF	2	Alive	
17	79	M	246	1488	none	4	IPF	2	Alive	
18	65	M	97	862	PSL	6	DI-ILD	2	Died	Preparation
19	70	M	103	1540	PSL	13	IP	2	Died	
20	61	F	163	1290	PSL	4	DI-ILD	1	Died	
21	73	F	68	7060	PSL	11	IPF	2	Died	
22	68	M	243	415	PSL	9	ANCA	2	Died	
23	76	M	211	854	PSL	4	IPF	2	Died	

当科症例と文献報告症例の比較(表2)

当科症例6例を18-23番目に、文献報告症例を1-17番目に示した。合計23症例中、13例が死亡(そのうち6例は当科症例)、10例が生存した。表3

に示すように報告例では59%の生存率であるが、ANCA関連肺疾患では当科同様非生存者のみである。生存者と非生存者間で年齢、初診時のP/F比、KL-6の値、PMX-DHP導入までの日数、PMX-DHP

表3. 疾患別PMX療法施行症例の生存率

疾患名	文献	当科	総計
IPF IIP	7/11 (63%)	0/3 (0%)	7/14 (50%)
ANCA関連	0/2 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)
DI-ILD(薬剤性)	2/3 (67%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)
ADM	1/1 (100%)	0/0	0/1
	10/17 (59%)	0/6 (0%)	10/23 (43%)

(生存数/総症例数:比率)であらわす。

表4. 文献報告症例におけるPMX施行後の生存者、非生存者間の各因子の比較

Parameter	mean±SD	p値
Age	66.3 ± 7.1 vs 69.7 ± 8.8	p=0.391
Initial P/F	152.9 ± 67.7 vs 137.9 ± 70.0	p=0.668
KL-6	2347.6 ± 1244.4 vs 1644.4 ±	p=0.188
PMXまでの日	7.6 ± 6.3 vs 7.6 ± 7.7	p=0.993
PMX施行回数	2.3 ± 1.2 vs 2.3 ± 1.7	p=0.938

(survivors vs non-survivors:10 vs 7)

表5. 当科と文献報告症例におけるPMX施行後の生存者、非生存者間の各因子の比較

Parameter	mean±SD	p値
Age	66.3 ± 7.1 vs 69.3 ± 7.2	p=0.329
Initial P/F	152 ± 67.6 vs 142.3 ± 67.0	p=0.712
KL-6	2347.6 ± 1244.5 vs 1810.2 ±	p=0.407
PMXまでの日	7.6 ± 6.3 vs 7.7 ± 6.0	p=0.97
PMX施行回数	2.3 ± 1.2 vs 2.1 ± 1.3	p=0.67

(survivors vs non-survivors 10 vs 13)

施行回数について違いがあるのか調べてみると、当科においても文献上においても差はなかった(表4)(表5)。

## 考 察

PMX施行症例の生存率は文献上59%、当科では非生存症例のみとなっている隔たりを探る目的で本研究を行った。

年齢、initial P/F ratio、KL-6、ARDS/ALI発症時からPMX施行までの日数、PMX施行回数については生存群、非生存群に於ても統計学的有意差は認めず、どのような症例がPMXの効果が期待できるのか解明することはできなかった。当科症例ではPMX施行によりKL-6、HMGB1、IL-6等が改善した症例があったが、予後は不良であった。一方、報告文献上、これらの因子が改善しないにもかかわらず生存した例もあり、一定の傾向はでてこない。高々23症例の比較であるので結論を出すには無理が

あると考えられるが、血液細胞成分の動態の解析が必要かもしれない。元来、PMX-DHP療法は、PMXへのLPSの吸着を基本原理としており他因子の吸着については基礎的データは出ていないのが現状である。しかし、PMX-DHPのカラムへ白血球の付着がみられることは、以前から報告されている。敗血症性ARDSにおいては、PMX治療前後で活性化された単球を示すCD16陽性単核球が生存群では減少し、死亡群では増加したという報告(11)やPMXが単核球除去作用も有し治療効果を有しているとの報告(12)もあり、血液細胞成分の動態に着目した解析が非敗血症性急性肺傷害の予後、PMX療法の可否を判別する指標の糸口をあたえるかもしれない。

## 結 語

非敗血症性急性肺傷害に対するPMX療法の有効性について検討は、その成因の多様性もあり後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析では、困難

であると思われる。症例を限定した前向き検討や血液細胞成分の解析まで含めた解析が必要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Dinna N Cruz, Claudio R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical Care* 11:R47, 2007
- 2) Kushi H, Tanjoh K, et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care* 9: R653-661,2005
- 3) Shoji,H.et al.:Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge :Designing and antiendotoxin efficacy inthe clinical application. *Therapeutic Apheresis*,2:3-12,1998
- 4) Tsushima,K.et al.:Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome.*J.Clin. Apheresis*,17:97-102,2002
- 5) Wang,Y.et al.:Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect.*FEBS Lett*,470:151-155,2000
- 6) Yokoyama T, Tsushima K, Polymyxin B-immobilized Fiber Column Hemoperfusion Treatment for Drug-Induced Severe Respiratory Failure: Report of Three Cases *Inter Med* 49: 59-64, 2010
- 7) Kakugawa T, Kohno S, et al. Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated with Clinically Amyopathic Dermatomyositis Successfully Treated with Polymyxin B-immobilizes Fiber Column Hemoperfusion. *Inter Med* 47:785-790, 2008
- 8) Noma S, Arimura K, et al. Two Cases of Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Treated with Polymyxin B-immobilized Fiber Column Hemoperfusion Treatment. *Inter Med* 46:1447-1454, 2007
- 9) Enomoto N, Suda 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* 13, 452-460,2008
- 10) Seo Y, Kudoh S, et al. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Inter Med* 45:1033-1038, 2006
- 11) 津島健司 小泉知展 ARDSのすべて 編集 石井芳樹 医歯薬出版株式会社 p293-296
- 12) Nishibori M, Takahashi H, et al. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column *Acta Med Okayama* 63:65-69,2009

## 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>1</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> 国立陶生病院呼吸器・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 IPF 73 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 ± 87.2 から 175.1 ± 92.5 (Torr) (p<0.0001)，またIPF症例においても173.9 ± 105.4から195.2 ± 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

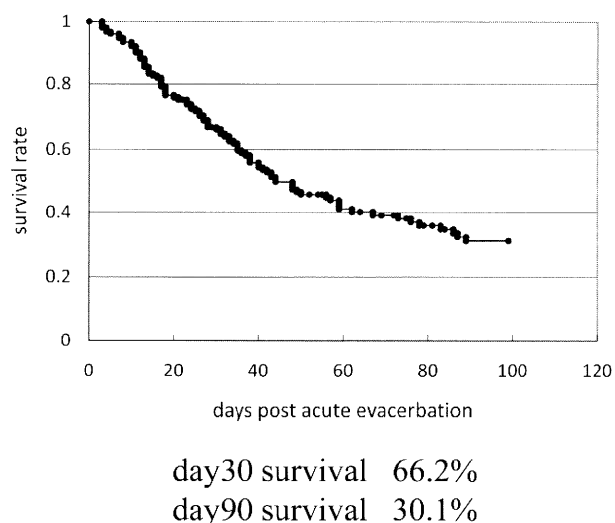


図1 間質性肺炎急性増悪 (160症例) に対するPMXの効果  
—生存曲線—

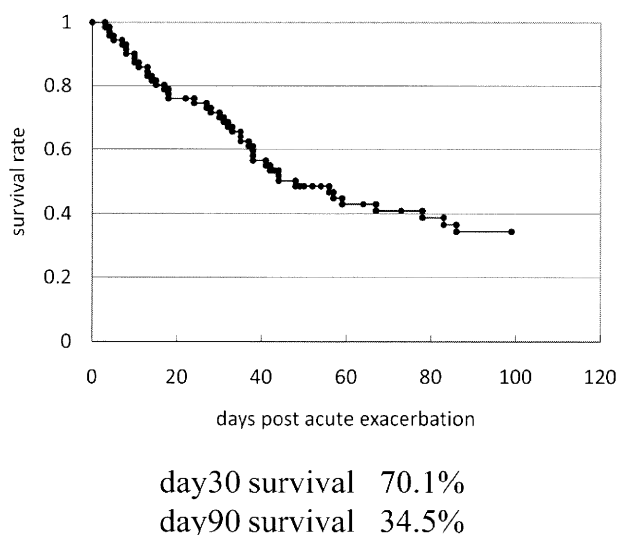


図2 IPF急性増悪症例 (73例) に対するPMXの効果  
—生存曲線—

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>13)</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 前後で末梢血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, Joliet 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.