

2011; 12: 143

10) 奥田 良, 萩原恵理, 遠藤高広, ほか:ピルフェニドン単独投与が有効であった重症特発性肺線維症の1例. 日胸 2012: 71; 1144-1150.

11) 三浦由記子, 斉藤武文, 吾妻安良太: 特発性肺線維症のピルフェニドン投与の臨床効果. 呼吸

2012: 31; 808-813.

12) 新井 徹, 佐々木由美子, 杉本親寿, ほか. ピルフェニドン投与を行った重症度4の特発性肺線維症症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成24年度研究報告書. P149-153.

b. N - アセチルシステイン

b. N - アセチルシステイン

【平成24年度】

ピルフェニドン検証部会—その2(坂本 晋)

IPF に対するピルフェニドン+NAC 吸入併用療法に関する臨床的検討 —全国アンケート調査の集計結果もふまえて—

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 1)
自治医科大学呼吸器内科学講座 2)
福島県立医科大学呼吸器内科 3)
高知医科大学呼吸器内科 4)
国立国際医療センター呼吸器内科 5)

○坂本 晋¹⁾, 村松陽子¹⁾, 杉野圭史¹⁾, 本間 栄¹⁾, 坂東政司²⁾, 杉山幸比古²⁾,
谷野功典³⁾, 棟方 充³⁾, 大西広志⁴⁾, 横山彰仁⁴⁾, 泉 信有⁵⁾, 小林信之⁵⁾

背景：Pirfenidone (PFD)は特発性肺線維症（IPF）患者を対象に有意にVCの低下を抑制する。しかしながらN-acetylcysteine (NAC)吸入療法との併用効果は不明である。

目的：IPFに対するPFDとNAC吸入療法との併用効果を明らかにする。

対象と方法：

- ①2009年2月から2012年9月の43ヶ月間にPFDとNACが併用投与され、6ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2011」の基準を用いて行なった。
- ②当院でPFD+NAC併用療法導入前6ヶ月のFVCが5%以上低下した重症度Ⅲ-Ⅳ度（進行期）のIPF 30例（男性25例,女性5例,平均年齢73歳）を対象とし、PFD開始6ヶ月後のFVC低下が5%以内の症例を有効,5%以上の症例を無効と定義し,NAC併用群(NAC群)21例と非併用群(non-NAC群)9例について臨床像,予後を比較検討した。

結果：

- ①アンケート調査の結果、全国19施設より回答があり5施設（26%）計25症例において併用療法が行われていた。平均年齢は72±6.8歳、性別は男：女=22：3で組織診断例5例、臨床診断例20例であった。併用時の投薬状況はNAC先行が24例、PFD先行が1例であった。併用投与開始時の重症度はⅠ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ=5:0:3:17で重症例が多かった。在宅酸素療法は19例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能はFVC 2.16±0.7L, %FVC 68.7±13.5%, %DLco : 42±11.4%で併用前にFVCが5%以上低下した症例は21例でみられた。併用開始後の臨床効果は8例（32%）で改善, 8例（32%）で安定, 9例（36%）で悪化していた。併用開始前後6ヶ月でのFVCの平均変化量, 変化率は併用前-320ml(-12.8%), 併用後-130ml(-5.9%)と併用投与後に変化量, 変化率とも減少していた。
- ②当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC群21例, non-NAC群9例の2群における年齢は72歳 vs 73歳, IPFの重症度Ⅲ/Ⅳ=6/15 vs Ⅲ/Ⅳ=2/7, FVC 2.2±0.7 vs 2.2±0.5L, %FVC 69.7±18.7 vs 67.7±15.0%, %DLco : 42±12.1 vs 29.6±7.8%であり2群間で差はなかった。6ヶ月後の効果判定で評価可能であった23例の有効性はNAC群：有効9例(64%), 無効5例(36%), non-NAC群:有効3例(33%), 無効6例(67%)でありNAC群で有効例が多い傾向にあった(P=0.19)。PFD投与開始後の生存期間はNAC群：674±435日, non-NAC群：401±116日とNAC群で延長している傾向があった(P=0.24)。有害事象はPFDによる消化器症状5例, 肝機能障害2例であったがNACによる有害事象はなかった。

結論：PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効である可能性があり,今後前向き試験で有用性を検討する必要がある。

緒 言

近年IPF患者において、6ヶ月間で5-10%以上FVCの低下する症例は予後不良であると報告されている[1-2]. Pirfenidone (PFD)はIPF患者を対象に日本と欧州において無作為化二重盲検比較試験で、有意にVCの低下を抑制し、病勢の進行を抑制した[3-5]. 一方でN-acetylcysteine (NAC)は抗酸化作用を有し、細胞障害を抑制することでIPFの線維化抑制効果を発揮すると考えられ、早期IPF(重症度I, II度)に対して、吸入療法単独での効果が報告されている[6]. しかしながら両薬剤の併用効果については不明である.

対象および方法

- ①2009年2月から2012年9月の43ヶ月間にPFDとNACが併用投与され、6ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2011」の基準を用いて行なった。
- ②当院でPFD+NAC併用療法導入前6ヶ月のFVCが5%以上低下した重症度III-IV度(進行期)のIPF30例(男性25例,女性5例,平均年齢73歳)を対象とし、PFD開始6ヶ月後のFVC低下が5%以内の症例を有効,5%以上の症例を無効と定義し,NAC併用群(NAC群)21例と非併用群(non-NAC群)9例について臨床像,予後を比較検討した。

結 果

①アンケート調査の結果、全国19施設より回答があり5施設(26%)計25症例において併用療法が行われていた。平均年齢は72±6.8歳、性別は男:女=22:3で組織診断例5例、臨床診断例20例であった。NAC併用時の投薬状況はNAC先行が24例、PFD先行が1例であった。併用投与開始時の重症度はI/II/III/IV=5:0:3:17で重症例が多かった。在宅酸素療法は19例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能はFVC 2.16±0.7L, %FVC 68.7±13.5%, %DLco: 42±11.4%で併用前にFVCが5%以上の低下した症例は21例でみられた(Table

Table 1

	NAC+PFD併用開始時の患者背景(n=25)
年齢	72±6.8
性別	男:女=22:3
診断	組織診断例:臨床診断例=5:20
併用時投薬状況	NAC先行:PFD先行=24:1
HOT	あり:なし=19:6
重症度(日本)	I:II:III:IV=5:0:3:17
(海外)	mild:moderate:severe=4:2:19
FVC(L)	2.16±0.7
%FVC(%)	68.7±13.5
%DLco(%)	42±11.4
併用前FVC5%低下	あり:なし:評価なし=21:2:2
KL-6(U/ml)	919±423
SP-D(ng/ml)	245±181
CT画像pattern	UIP:F-NSIP=22:3

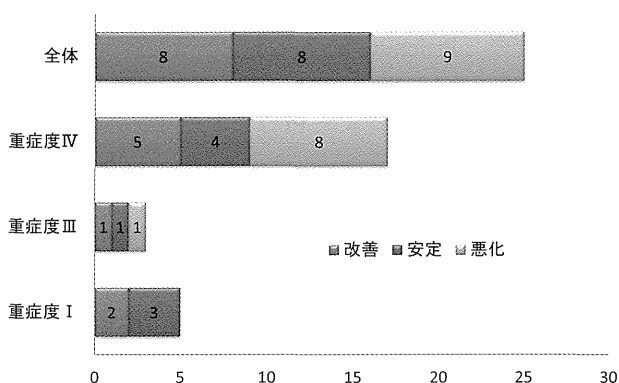


Figure 1. NAC + PFD併用6ヶ月後の臨床効果(n=25)

1). 併用開始後の臨床効果は8例(32%)で改善, 8例(32%)で安定, 9例(36%)で悪化していた。重症度別にみると、重症度Iの症例では2例で改善, 3例で安定を認め悪化例はなかった。一方で、重症度IVにおいては8例が悪化し、悪化例の大部分を占めていたが、5例で改善, 4例で安定を認めており、重症度IVにおいても有効例が存在することが示唆された(Fig 1). 併用投与後のFVCの5%以上の低下は投与前の21例から13例に減少し、9例においてFVCの低下が抑制されていることが明らかとなった。併用開始前後6ヶ月間のFVCの平均変化量、変化率は併用前-320ml(-12.8%), 併用後-130ml(-5.9%)と併用投与後に変化量、変化率とも減少していた(Fig 2). 重症度別にみると、重症度I-IIIにおいては併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量、変化率は併用前-160ml(-6%), 併用後+160ml(+6%)で、一方、重症度IVに

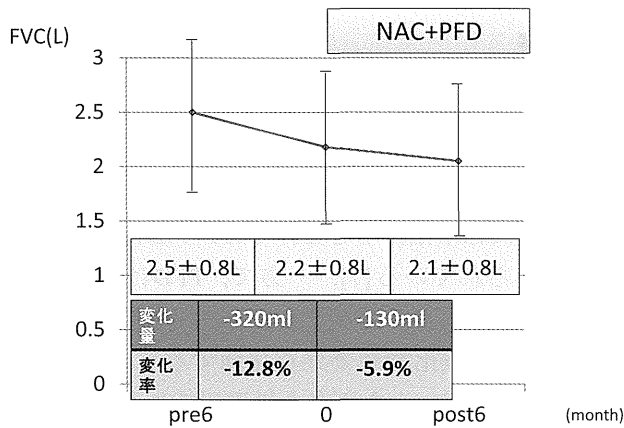


Figure 2. NAC + PFD併用開始前後でのFVCの推移 (n=25)

Table 2

患者背景	
男：女	25:5
年齢	73y.o (59-82 years)
喫煙歴: Never/Former/Current	2/25/3
Brinkman Index	764 ± 403
IPF重症度	I / II / III / IV = 0 / 0 / 8 / 22
IPF診断からPFD開始までの期間	32.6 months (1-84months)

においては、併用前-300ml(-12%)、併用後-230ml(-10%)で、より早期に併用開始をした方が有効性が高い可能性が示唆された。

経過中25例中11例が死亡し、死因はIPFの進行に伴う呼吸不全が6例、肺高血圧の進行が2例、肺癌、肺塞栓症、肺炎がそれぞれ1例ずつという内訳であった。

②当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC群21例、non-NAC群9例の2群における年齢は72歳 vs 73歳、男性25例、女性5例、喫煙は喫煙者27例、非喫煙者3例で、喫煙指数の中央値は764でIPFの重症度Ⅲ/Ⅳ=6/15 vs Ⅲ/Ⅳ=2/7であった (Table 2)。NAC, non-NAC群2群において、IPFの重症度Ⅲ/Ⅳ=6/15 vs Ⅲ/Ⅳ=2/7, FVC 2.2 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.5L, %FVC 69.7 ± 18.7 vs 67.7 ± 15.0% , %DLco : 42 ± 12.1 vs 29.6 ± 7.8%であり2群間で差はなかった。P/F比は342 ± 78 vs 292 ± 92, 血清マーカーはKL-6: 919 ± 453 vs 1020 ± 375 IU/L,

Table 3

	NAC群 (n=21)	non-NAC群 (n=9)	
Age	72 ± 5.2	75 ± 1.4	N.S.
FVC (L)	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.5	N.S.
%FVC (%)	69.7 ± 18.7	67.7 ± 15.0	N.S.
%DLco (%)	42 ± 12.1	29.6 ± 7.8	N.S.
P/F ratio	342 ± 78	292 ± 92.5	N.S.
KL-6 (U/ml)	919 ± 453.2	1020 ± 375.2	N.S.
SP-D (ng/ml)	295 ± 167.4	329 ± 143.1	N.S.
SP-A (ng/ml)	83 ± 38.9	88.6 ± 105.1	N.S.
LDH (mg/dl)	230 ± 51.3	278 ± 76.5	N.S.
ePAP (mmHg)	37.7 ± 16.0	36.6 ± 17.5	N.S.
BNP (pg/ml)	29.7 ± 89.4	79.4 ± 79.2	N.S.
併用投与前6ヶ月のFVC低下率 (%)	-14 ± 8.8	-13 ± 2.7	N.S.
PFD投与量(mg)	1200 ± 307.5	1020 ± 252	N.S.
IPFの診断から併用開始までの期間 (month)	32.6 ± 25.4	36.4 ± 25.7	N.S.

N.S.: not significant

SP-D: 295 ± 167 vs 329 ± 143ng/ml, SP-A: 83 ± 38 vs 88 ± 105 ng/mlであり両群間に有意差は認めなかった。心臓超音波検査による推定肺動脈圧, BNP, PFDの投与量, PFD投与前6ヶ月のFVCの低下率も2群間で差はなかった。IPF診断から併用療法開始までの期間の中央値はNAC群で32ヶ月, non-NAC群で36ヶ月であり、両群間に差はなかった (Table 3)。NAC+PFD併用投与開始時の併用療法としてNAC単独吸入療法が19例、プレドニゾロン(PSL)+NACが2例、PSL+タクロリムスが2例、無治療が7例であった。

30例のうちNAC群の7例がPFDの副作用や肺癌の合併、観察期間不足などで脱落した。6ヶ月後の効果判定で評価可能であった23例の有効性はNAC群：有効9例(64%)、無効5例(36%)、non-NAC群：有効3例(33%)、無効6例(67%)でありNAC群で有効例が多い傾向にあった (P=0.19)(Fig 3)。併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量、変化率はNAC群においては、併用前-490ml(-18%)、併用後-290ml(-13%)で、一方、non-NAC群においては、併用前-410 ml(-15%)、併用後-510ml(-22%)であり、NAC群においてFVC低下が抑制されている可能性が示唆された (Fig 4)。PFD投与開始後の生存期間はNAC群: 674 ± 435日, non-NAC群: 401 ± 116日とNAC群で延長している傾向があった (P=0.24)(Fig 5)。急性増悪の発症頻度はNAC群で23.8%, non-NAC群で33.3%であり両群間に差はなかった。

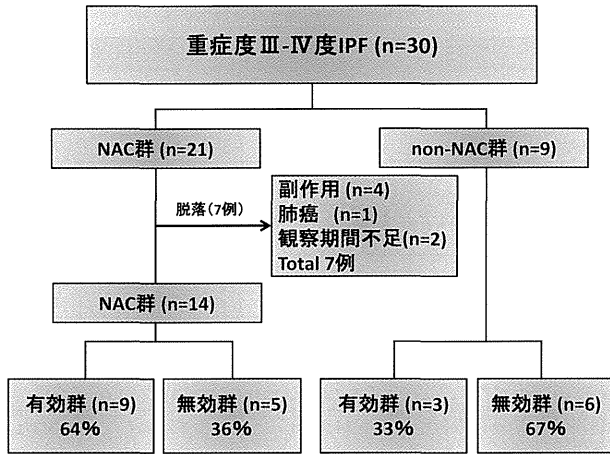


Figure 3. PFDとNAC併用例と非併用例の2群における6ヶ月後の臨床効果(n=30)

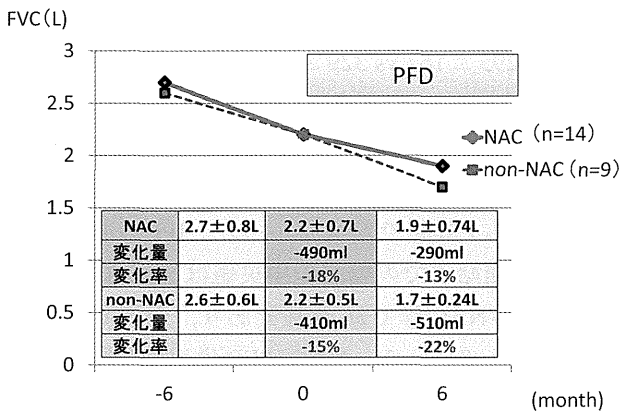


Figure 4. NAC併用群,非併用群におけるPFD併用前後のFVCの推移

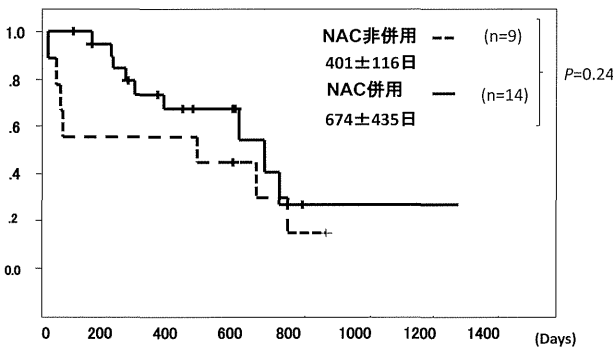


Figure 5. NAC併用群と非併用群の生存曲線(n=23)

投与中止の原因となった有害事象は消化器症状5例, 肝機能障害1例であった。光線過敏症は2例で出現したが, 症状は軽度で紫外線対策の徹底と, ステロイド軟膏処置やPFDの減量で対処可能であり投与中止例はなかった。

考 察

IPFに対するPFDとNACの併用療法については, これまで報告はない。現在考えられているIPFの病態仮説からNACは抗酸化作用を有し, 細胞傷害の抑制から抗線維化作用を発揮しIPFの進行を抑制すると考えられている[7]。一方で, PFDは細胞傷害の後のTGF-βなどが関与する異常修復を抑制することでIPFの線維化抑制効果を発揮すると考えられ, この作用点の違いから両者を併用することで相乗効果が発揮される可能性が考えられた[7]。今回当院の後ろ向き検討において, NAC併用例と非併用例の2群間の背景に差が認められなかったが, 6ヶ月後の効果判定で評価可能であった23例の有効性はNAC群で有効例が多い傾向にあり, 併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量, 変化率はNAC群においては, non-NAC群と比較し, 併用療法開始後のFVC低下が抑制されている傾向があった。今回当院の対象症例が重症度Ⅲ-Ⅳ度の進行期IPFでさらに併用療法開始前の6カ月で5%以上のFVC低下のある慢性増悪期の症例がエントリーされており, より重症例での解析となっている。したがってよりPFDの効果が期待できる重症度Ⅱ-Ⅲ度を対象とした場合には, さらに有効率が上がる可能性もある。PFD投与開始後の生存期間は統計学的に有意差はないものの, NAC群で延長しており併用療法が有効である可能性が示唆された。

今回の検討は後ろ向きの少数例の検討であり, NACの併用例は軽症の時期から使用されていた症例が多く, 比較的緩徐な進行例が集まっている可能性もあり, selection biasがかかっていることも否定できない。今後NACとPFDの併用効果については, 多数例での前向き試験による検討が必要である。

結 論

PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効である可能性があり, 今後前向き試験で有用性を検討する必要がある。

参考文献

1) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al :

Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis.

Eur Respir J 2010; 35: 830–835.

- 2) Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al : The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011; 12: 93-97.
- 3) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al : Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047.
- 4) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al :

Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829.

- 5) Paul WN, Carlo AW, Ulrich C, et al: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769.
- 6) Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al: Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17:467–477.
- 7) 西岡安彦, 青野純典, 曾根三郎 ; 肺線維化の細胞分子病態. *日胸* 2003; 62:147-154.

【平成25年度】

ピルフェニドン検証部会-2 (坂本 晋)

IPF に対するピルフェニドン+NAC 吸入併用療法に関する臨床的検討 - 全国アンケート調査の集計結果もふまえて -

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野

○坂本 晋, 本間 栄

背景：Pirfenidone (PFD) は特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象に有意に VC の低下を抑制する。しかしながら N-acetylcysteine (NAC) 吸入療法との併用効果は不明である。

目的：IPF に対する PFD と NAC 吸入療法との併用効果を明らかにする。

対象と方法：

- ① 2009年2月から2012年9月の43ヶ月間にPFDとNACが併用投与され、6ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2011」の基準を用いて行なった。
- ② 次に当院で2009年2月から2013年9月の55ヶ月間にPFDが投与され、併用療法導入前6ヶ月のFVCが10%以上低下した重症度Ⅲ-Ⅳ度(進行期)のIPF 27例(男性23例,女性4例,平均年齢73歳)を対象とし、PFD投与開始6ヶ月後のFVC低下が10%以内の症例を有効,10%以上の症例を無効と定義し、NAC併用群(NAC群)17例と非併用群(non-NAC群)10例について臨床像、予後を比較検討した。またFVC 10%, DLco 15%以上の低下、急性増悪発症、死亡を病勢の進行とし、progression-free survival time (PFS)を両群で比較した。

結果：

- ① アンケート調査の結果、全国19施設より回答があり5施設(26%)計25症例において併用療法が行われていた。平均年齢は72±6.8歳、性別は男：女=22：3で組織診断例5例、臨床診断例20例であった。併用時の投薬状況はNAC先行が24例、PFD先行が1例であった。併用投与開始時の重症度はⅠ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ=5:0:3:17で重症例が多かった。在宅酸素療法は19例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能はFVC 2.16±0.7L, %FVC 68.7±13.5%, %DLco : 42±11.4%で併用前にFVCが5%以上低下した症例は21例でみられた。併用開始後の臨床効果は8例(32%)で改善, 8例(32%)で安定, 9例(36%)で悪化していた。併用開始前後6ヶ月でのFVCの平均変化量、変化率は併用前-320ml(-12.8%), 併用後-130ml(-5.9%)と併用投与後に変化量、変化率とも減少していた。
- ② 当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC, non-NAC群2群における患者背景は2群間で差はなかった。6ヶ月後の効果はNAC群：有効11例(65%), 無効6例(35%), non-NAC群：有効3例(30%), 無効7例(70%)でありNAC群で有効例が多かった ($P=0.21$)。併用開始前後6ヶ月でのFVCの変化量、変化率はNAC群：投与前-290ml(-16%), 投与後+115ml(+6.9%)と併用投与後に改善していた。Non-NAC群においても、PFD投与前-355ml(-15%), 投与後-100ml(-4%)と改善していたがNAC群よりは改善幅が少なかった。PFD開始後の生存期間の中央値はNAC群575日, non-NAC群246日とNAC群で延長傾向を認めた。またPFSはNAC群：517日, non-NAC群：141日とNAC群で延長傾向を認めた ($P=0.005$)。

結論：PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効である可能性があり、今後前向き比較試験で有用性を検討する必要がある。

緒 言

近年 IPF 患者において、6 ヶ月間で 5-10% 以上 FVC の低下する症例は予後不良であると報告されている [1-2]。Pirfenidone (PFD) は IPF 患者を対象に日本と欧州において無作為化二重盲検比較試験で、有意に VC の低下を抑制し、病勢の進行を抑制した [3-5]。一方で N-acetylcysteine (NAC) は抗酸化作用を有し、細胞障害を抑制することで IPF の線維化抑制効果を発揮すると考えられ、早期 IPF (重症度 I, II 度) に対して、吸入療法単独での効果が報告されている [6]。しかしながら両薬剤の併用効果については不明である。

対象および方法

- ① 2009 年 2 月から 2012 年 9 月の 43 ヶ月間に PFD と NAC が併用投与され、6 ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2011」の基準を用いて行なった。
- ② 次に当院で 2009 年 2 月から 2013 年 9 月の 55 ヶ月間に PFD が投与され、併用療法導入前 6 ヶ月の FVC が 10% 以上低下した重症度 III - IV 度 (進行期) の IPF 27 例 (男性 23 例, 女性 4 例, 平均年齢 73 歳) を対象とし、PFD 投与開始 6 ヶ月後の FVC 低下が 10% 以内の症例を有効, 10% 以上の症例を無効と定義し, NAC 併用群 (NAC 群) 17 例と非併用群 (non-NAC 群) 10 例について臨床像, 予後を比較検討した。また FVC 10%, DLco 15% 以上の低下, 急性増悪発症, 死亡を病勢の進行とし, progression-free survival time (PFS) を両群で比較した。

結 果

- ① アンケート調査の結果、全国 19 施設より回答があり 5 施設 (26%) 計 25 症例において併用療法が行われていた。平均年齢は 72 ± 6.8 歳、性別は男 : 女 = 22 : 3 で組織診断例 5 例、臨床診断例 20 例であった。NAC 併用時の投薬状況は NAC 先行が 24 例、PFD 先行が 1 例であった。併用投与開始時の重症度は I / II / III / IV = 5 : 0 : 3 : 17 で重症例が多かった。

Table 1.

	NAC+PFD併用開始時の患者背景(n=25)
年齢	72±6.8
性別	男:女=22:3
診断	組織診断例:臨床診断例=5:20
併用時投薬状況	NAC 先行:PFD先行=24:1
HOT	あり:なし=19:6
重症度 (日本)	I : II : III : IV = 5 : 0 : 3 : 17
(海外)	mild: moderate: severe = 4 : 2 : 19
FVC(L)	2.16±0.7
%FVC(%)	68.7±13.5
%DLco (%)	42±11.4
併用前FVC 5%低下	あり:なし:評価なし=21:2:2
KL-6 (U/ml)	919±423
SP-D (ng/ml)	245±181
CT画像pattern	UIP : F-NSIP = 22 : 3

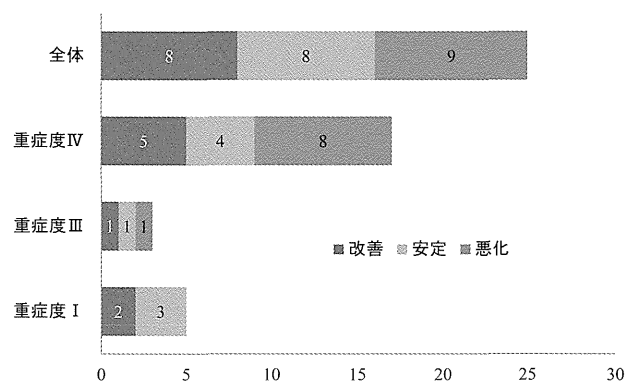


Figure 1. NAC + PFD 併用 6 ヶ月後の臨床効果 (n=25)

在宅酸素療法は 19 例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能は FVC 2.16 ± 0.7L, %FVC 68.7 ± 13.5%, %DLco : 42 ± 11.4% で併用前に FVC が 5% 以上の低下した症例は 21 例のみであった (Table 1)。併用開始後の臨床効果は 8 例 (32%) で改善, 8 例 (32%) で安定, 9 例 (36%) で悪化していた。重症度別にみると、重症度 I の症例では 2 例で改善, 3 例で安定を認め悪化例はなかった。一方で、重症度 IV においては 8 例が悪化し、悪化例の大部分を占めていたが、5 例で改善, 4 例で安定を認めており、重症度 IV においても有効例が存在することが示唆された (Fig 1)。併用投与後の FVC の 5% 以上の低下は投与前の 21 例から 13 例に減少し、9 例において FVC の低下が抑制されていることが明らかとなった。併用開始前後 6 ヶ月間の FVC の平均変化量、変化率は併用前 -320ml (-12.8%), 併用後 -130ml (-5.9%) と併用投与後に変化量、変

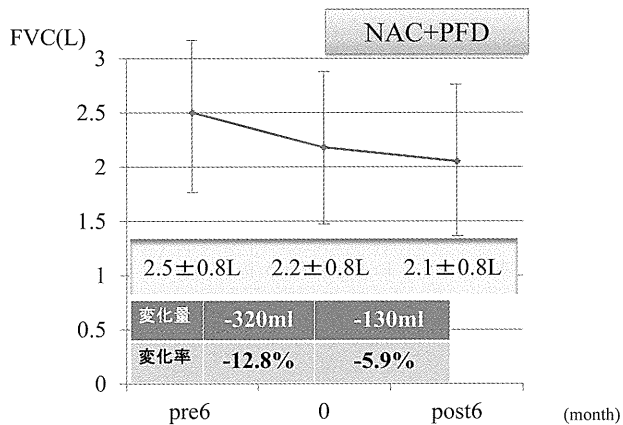


Figure 2. NAC + PFD併用開始前後でのFVCの推移(n=25)

Table 2.

患者背景	
男：女	25:5
年齢	73y.o (59-82 years)
喫煙歴: Never/Former/Current	2/25/3
Brinkman Index	764 ± 403
IPF重症度	I / II / III / IV = 0 / 0 / 8 / 22
IPF診断からPFD開始までの期間	32.6 months (1-84months)

化率とも減少していた(Fig 2). 重症度別にみると、重症度 I - IIIにおいては併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量、変化率は併用前-160ml(-6%), 併用後+160ml(+6%)で、一方、重症度IVにおいては、併用前-300ml(-12%), 併用後-230ml(-10%)で、より早期に併用開始をした方が有効性が高い可能性が示唆された。

経過中25例中11例が死亡し、死因はIPFの進行に伴う呼吸不全が6例、肺高血圧の進行が2例、肺癌、肺塞栓症、肺炎がそれぞれ1例ずつという内訳であった。

②当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC群17例、non-NAC群10例の2群における年齢は72.3歳 vs 75.4歳、IPFの重症度III/IV=6/11 vs III/IV=2/8、FVC 2.2 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.5L、%FVC 69.7 ± 19.9 vs 67.7 ± 15.0%、%DLco : 42.0 ± 12.1 vs 29.6 ± 7.8%であり2群間で差はなかった。P/F比は342.3 ± 78.1 vs 292.4 ± 93.3、血清マーカーはKL-

Table 3. NAC併用群、非併用群のPFD導入前の各種パラメータの比較

	NAC+PFD (n=17)	PFD alone (n=10)	
Age	72.3 ± 5.1	75.4 ± 1.1	N.S.
FVC (L)	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.5	N.S.
%FVC (%)	69.7 ± 18.7	67.7 ± 15.0	N.S.
%DLco (%)	42.0 ± 12.1	29.6 ± 7.8	N.S.
P/F ratio	342.3 ± 78.1	292.4 ± 93.3	N.S.
KL-6 (U/ml)	919.3 ± 453.2	1020.3 ± 374.8	N.S.
SP-D (ng/ml)	295.1 ± 167.2	328.5 ± 143.1	N.S.
SP-A (ng/ml)	83.4 ± 38.3	88.6 ± 10.5	N.S.
LDH (mg/dl)	230.2 ± 51.3	278.4 ± 76.1	N.S.
ePAP (mmHg)	38.0 ± 16.2	37.4 ± 18.2	N.S.
BNP (pg/ml)	30.2 ± 89.1	79.0 ± 79.2	N.S.
Relative decline of FVC within the preceding 6 month (%)	-14.2 ± 9.2	-13.4 ± 3.3	N.S.
Doses of PFD (mg)	1200 ± 308	1020 ± 252	N.S.
Duration of starting PFD from the diagnosis of IPF (month)	33.1 ± 25.2	36.3 ± 26.4	N.S.

N.S.: not significant

6: 919.3 ± 453.2 vs 1020.3 ± 374.8 IU/L, SP-D: 295.1 ± 167.2 vs 328.5 ± 143.1ng/ml, SP-A: 83.4 ± 38.3 vs 88.6 ± 10.5 ng/mlであり両群間に有意差は認めなかった。心臓超音波検査による推定肺動脈圧、BNP、PFDの投与量、PFD投与前6カ月のFVCの低下率も2群間で差はなかった。IPF診断から併用療法開始までの期間の中央値はNAC群で33.1カ月、non-NAC群で36.3カ月であり、両群間に差はなかった(Table 3)。NAC+PFD併用投与開始時の併用療法としてNAC単独吸入療法が17例、プレドニゾン(PSL)+NACが5例、PSL+タクロリムスが2例、無治療が3例であった。

6ヶ月後の効果判定で評価可能であった27例の有効性はNAC群:有効11例(65%),無効6例(35%),non-NAC群:有効3例(30%),無効7例(70%)でありNAC群で有効例が多い傾向にあった(P=0.21)(Fig 3)。併用開始前後6ヶ月でのFVCの変化量、変化率はNAC群:投与前-290ml(-16%),投与後+115ml(+6.9%)と併用投与後に改善していた。一方、non-NAC群においても、PFD投与前-355ml(-15%),投与後-100ml(-4%)と改善していたがNAC群よりは改善幅が少なかった(Fig 4)。PFD開始後の生存期間の中央値はNAC群575日、non-NAC群246日とNAC群で延長傾向を認めた(Fig 5)。また10%以上のFVCの低下、15%以上のDLcoの低下、死亡を病勢進行としたPFSはNAC群:517日、non-NAC群:141日とNAC群有意に延長していた(P=0.005)(Fig 6)。急性増悪の発症頻度はNAC群

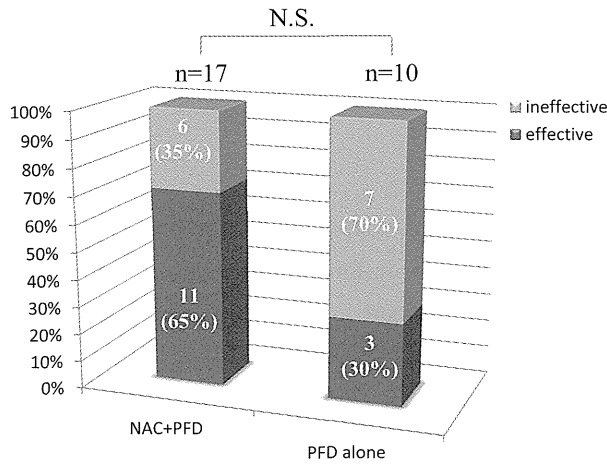


Figure 3. PFDとNAC併用例と非併用例の2群における治療奏効例数の比較

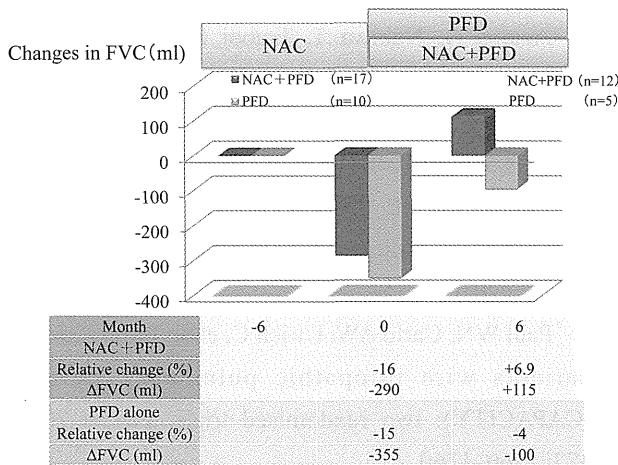


Figure 4. NAC併用群,非併用群におけるPFD併用前後のFVCの変化量, 変化率の推移

で29%, non-NAC群で30%であり両群間に差はなかった。

投与中止の原因となった有害事象は消化器症状4例であった。光線過敏症は2例, 肝機能障害が1例で出現したが, いずれも症状は軽度で光線過敏症に対しては紫外線対策の徹底と, ステロイド軟膏処置で, 肝機能障害に対してはPFDの減量で対処可能であり投与中止例はなかった。

考 察

IPFに対するPFDとNACの併用療法については, これまで多施設の前向き試験で有効性を証明した報告はこれまでにない。著者らは少数例の報告であるが, 重症度Ⅲ-Ⅳ度の進行期IPFのPFD投与例について

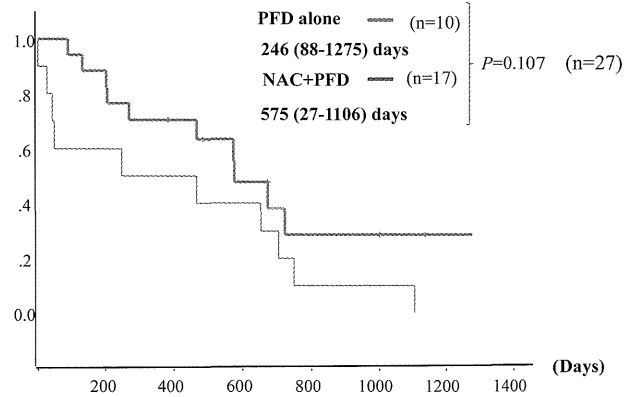


Figure 5. NAC併用群と非併用群の全生存期間 (n=27)

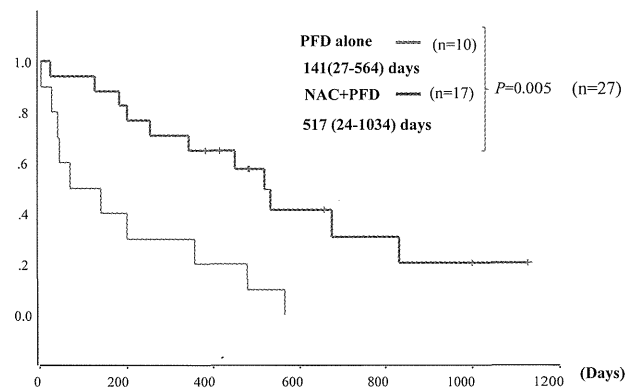


Figure 6. NAC併用群と非併用群のPFS (n=27)

後ろ向きに検討し, NACの併用例は, 非併用例と比較して, 予後が改善していたと報告している[7]。現在考えられているIPFの病態仮説からNACは抗酸化作用を有し, 細胞傷害の抑制から抗線維化作用を発揮しIPFの進行を抑制すると考えられている。一方で, PFDは細胞傷害の後のTGF-βなどが関与する異常修復を抑制することでIPFの線維化抑制効果を発揮すると考えられ[8], この作用点の違いから両者を併用することで相乗効果が発揮される可能性が考えられた。またPFDは抗酸化作用も有し, 活性酸素の代謝において過酸化水素からヒドロキシラジカルが生成される過程であるfenton反応を抑制し, NACの併用により過酸化水素を分解し酸素と水に分解する反応をより加速し併用効果を発揮する可能性が示唆された。今回当院の後ろ向きの検討において, NAC併用例と非併用例の2群間の患者背景に差が認められなかったが, 6ヶ月後の効果判定で評価可能であった27例の有効性は, NAC併用群において有効例が多い傾向にあり, 併用開始前後6ヶ月間

でのFVCの平均変化量，変化率はNAC群においては，non-NAC群と比較し，併用療法開始後のFVC低下が抑制されていた．今回当院の対象症例が重症度Ⅲ-Ⅳ度の進行期IPFでさらに併用療法開始前の6カ月で10%以上のFVC低下のある慢性増悪期の症例がエントリーされており，より重症例での解析となっている．したがってよりPFDの効果が期待できる重症度Ⅱ-Ⅲ度を対象とした場合には，さらに有効率が上昇する可能性もある．PFD投与開始後の全生存期間は統計学的に有意差はないものの，NAC群で延長していた．PFSにおいては統計学的に有意にNAC併用群で延長しており，併用療法が有効である可能性が示唆された．

今回の検討は後ろ向きの少数例の検討であり，NACの併用例は軽症の時期から使用されていた症例が多く，比較的緩徐な進行例が集まっている可能性もあり，selection biasがかかっていることも否定できない．今後NACとPFDの併用効果については，多数例での前向き比較試験による検討が必要である．

そこで，PFDとNACの併用療法に関する前向き多施設共同治療研究がコアメンバーで検討され，PFD治療をすでに受けているIPF患者を対象としPFD投与下で3-6ヶ月のFVCの低下率が5%を超える症例に対して，NACを上乗せすることでFVCの低下を抑制できるか否かをプラセボ群を対象として比較試験を行うことが検討された．PFD+NAC，PFD+プラセボを48週間投与し，主要評価項目をFVCの変化量，変化率とし，副次的評価項目を急性増悪の発現率，無増悪生存期間の分布，生存期間，安全性などとしROSの測定なども盛り込んだ．

結 論

PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効で

ある可能性があり，今後前向き比較試験で有用性を検討する必要がある．

参考文献

- 1) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al: Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830-835.
- 2) Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al: The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011; 12: 93-97.
- 3) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al: Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- 4) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-829.
- 5) Paul WN, Carlo AW, Ulrich C, et al: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-1769.
- 6) Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al: Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17:467-477.
- 7) Sakamoto S, Itoh T, Yoko Muramatsu Y, et al. Efficacy of Pirfenidone in Patients with Advanced-stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med* 2013; 52: 2495-2501.
- 8) 西岡安彦，青野純典，曾根三郎；肺線維化の細胞分子病態．*日胸* 2003； 62:147-154.

c. PMX 治療

【平成24年度】

PMX 部会 (吾妻安良太)

特発性肺線維症の急性増悪患者に対する トレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX療法)の 有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール

日本医科大学付属病院¹, 神奈川県立循環器呼吸器病センター², 東京臨海病院³,
北里大学薬学部臨床医学⁴, 公立陶生病院⁵, 自治医科大学病院⁶
國保成暁¹, 阿部信二^{1,3}, 神尾孝一郎¹, 小倉高志², 竹内正弘⁴, 弦間明彦¹,
谷口博之⁵, 坂東政司⁶, 杉山幸比古⁶, 吾妻安良太¹

近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪に対する 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。当療法における研究は 2004 年 7 月頃から始められ、PMX 療法に関する有効性や作用のメカニズム等が報告され始めた。これまでの報告はいずれも単一施設の小規模な臨床研究であり、大規模な報告はなかったが、その後 2009 年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究が始められてきた。本研究班でこれまでの PMX 療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行い、IPF 急性増悪 73 例で PMX 療法施行により有意な酸素化 (P/F 比) の改善、末梢白血球数の有意な低下を認め、急性増悪後の予後も 34.5% と既報より良好な結果である事を平成 22 年度の研究会で報告している。

それらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用して IPF 急性増悪例に対する PMX 療法の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコールを作成した。

現在は高度医療評価制度への登録に際し、並行して厚生労働省 医政局 研究開発振興課へ先進医療申請書の提出を行い、照会事項への回答を行っている。その中には「主要評価項目を 2 つとして、短期的な P / F 比の改善と 1 ヶ月生存率を従来報告と比較し、探索研究の位置づけとし、検証試験のサンプルサイズ設定に資する資料とする。」ことが含まれている。

【研究の目的】

IPF の急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与 (ステロイド大量療法 + 好中球エラスターゼ阻害薬 + 免疫抑制剤投与) による治療に、PMX 療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。

【研究デザイン】

単群 (シングルアーム)、非対照、非盲検 (オープン)、多施設共同試験として実施。

【設定根拠】

本対象疾患は急性増悪を引き起こす頻度が高く、予後不良であり有効な治療法は確立していない。そこで、本臨床研究では現在適用されているステロイドパルス療法を中心とした薬剤治療に PMX 療法を上乗せし、臨床的意義のある治療効果の検証及び安全性の確認を目的とした探索的試験とする。

【対 象】

急性増悪時の IPF 患者 (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集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じ

る)

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
- 3) IPF経過中に1ヵ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
 - －呼吸困難の増強
 - －CT所見で蜂巣肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
 - －PaO₂の低下(同一条件下でPaO₂ 10 mmHg以上)
- 4) 同意取得以前に、PMX療法の施行経験がない患者

【除外基準】

- 1) 同意取得時の年齢が80歳以上の患者
- 2) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 3) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 4) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは治験終了後3ヵ月を経過していない患者
- 5) 末期癌、慢性腎不全、7日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 6) エンドトキシン血症の患者
- 7) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 8) その他、研究責任者が不適当であると判断した患者

【中止・脱落基準】

- 1) 試験期間中に合併症の悪化による危険があると判断された場合
- 2) 重篤な有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 3) 有害事象が発現し、研究責任者が継続不可能と判断した場合

- 4) 被験者自身または代諾者から同意の撤回、あるいは参加中止の申し出があった場合
- 5) 本試験実施期間中に被験者が除外基準に該当する状態となった場合、あるいは除外診断に該当していた事が確認された場合
- 6) その他の研究席責任者が継続不可能であると判断した場合

【研究対象機器】

製品名「トレミキシン」20R(東レ製)
ポリミキシンBが固定化されたポリスチレン誘導体繊維を充填した血液浄化器

【作用機序(原理)】

本品は、ポリミキシンBとエンドトキシンとの親和性を応用して、エンドトキシンを選択的に吸着除去する目的に開発されているが、本品のIPF患者における作用機序は不明な点が多い。

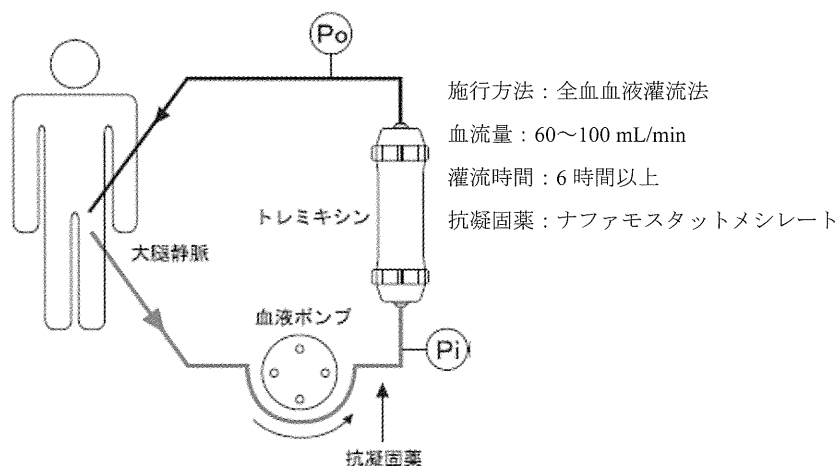
急性増悪をきたした間質性肺炎患者に対するPMX療法により、炎症性サイトカイン(MCP-1)や蛋白分解酵素(MMP-9)の減少が認められ、単球や好中球等の白血球の活性化が抑制されるといった報告がある。^{1),2)}

MCP-1はケモカインのβ(CC)サブファミリーのメンバーで、単球にとって特異的な遊走活性を示し、また単球表面の接着分子の発現に関与しているため、炎症局所への単球の遊走、内皮細胞との接着及び内皮下への浸潤に深いかかわりを持つといわれている。

また、MMP-9は好中球活性に由来した蛋白分解酵素であり、肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起するといわれている。PMXが活性化した好中球や単球を選択的に吸着除去することで、産生されるこれらの因子に効果をもたらす作用機序を想定している。

【操作方法及び使用方法】

- 1) 体外循環用装置(血液ポンプ、抗凝固薬注入用ポンプ、本品の入口圧と出口圧の動脈圧・静脈圧のモニター)の準備



トレミキシンの臨床施行例

2) 使用前注意 (外装の点検, 滅菌有無の確認)

3) 洗浄・プライミング操作

4) 循環操作

(1) ブラッドアクセス部位として患者の大腿静脈又は内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入する.

(2) 血液ポンプを用いて, 流量は 60 ~ 100 mL で患者の状態に合わせて決定し, 全血血液灌流で行う.

(3) 本品を使用するにあたり, 浄化器内での血液凝固を防止する目的で, 抗凝固薬 (ナファモスタットメシレート) を脱血側血液回路から持続注入で投与する.

(4) 体外循環時間は, 本品 1 本につき 6 時間以上とする.

(5) 本品の最高使用圧力は 66 kPa (500 mHg) である. 血栓形成等による本品内の目詰まりにより, 本品入口と出口の圧力差が大きくなることがあるので注意する.

5) 終了操作

返血時には本品を反転し, 血液を上から下へ流す. その際, 生理食塩液又は 5 % ブドウ糖液 200 ~ 300 mL を患者の状態を見ながら低流量で流して, 本品内及び血液回路内の血液を患者に戻す.

【実施方法】

急性増悪を来した全ての患者に対し,

(1) 薬物療法

①ステロイド大量療法¹⁾

②免疫抑制剤²⁾

③好中球エラスターゼ阻害薬³⁾ 併用療法に加え,

④トレミキシンをを用いた PMX 療法 を施行

(2) PMX 療法⁴⁾

①抗凝固薬 (ナファモスタットメシレート) 投与下

②流量 60 ~ 100 mL/分

③トレミキシソ 1 本につき 6 時間以上 (24 時間まで)

④最低 2 本 (最大 3 本) を使用

⑤ PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察

1) mPSL 500mg/day 投与後, 250 mg/day 3 日間, 125 mg/day 3 日間, 以後 PSL 0.5 mg/kg/day より漸減

2) ステロイド大量療法に併用して, 原則として 3 日以内に シクロホスファミド 500 mg/m², 7 日以内に シクロスポリン 100-150mg を追加.

3) ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬 (シベレスタット) を 4.8 mg/kg/日 を投与.

4) mPSL 投与開始 5 日以内に PMX 療法を開始. トレミキシソは最低 2 本施行し, 2 本終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し, PMX 療法を中止する.

1 本目の終了後, 24 時間以内に 2 本目を施行する. 最大 3 本目まで施行可能だが, 2 本目の終了後 72 時間以内に開始とする.

【併用薬・併用療法】

IPFの急性増悪時の従来治療として、下記1)、2)及び3)の薬剤を用いる。PMX療法施行時は4)の投与下にて実施する。5)は併用可とする

- 1)ステロイド剤(メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン)
- 2)免疫抑制剤(シクロスホスファミド、シクロスポリン)
- 3)好中球エラスターゼ阻害薬(シベレスタット)
- 4)抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)
- 5)広域抗生剤

【評価項目】

短期効果：PMX療法開始時から終了後1週間まで

中期効果：PMX療法終了後4週間及び12週間

[主要評価項目]

1)肺酸素化能の短期効果

PMX療法開始から終了後週間までのP/F比、AaDO₂の変化

- ・評価方法：肺酸素化能評価の為、PMX療法開始時から終了後1週間までの血液ガスを測定し、P/F比、AaDO₂の臨床検査を求める。

2)PMX療法開始後4週間及び12週間の生存率

PMX療法開始後4週間及び12週間の被験者の生存の有無

- ・評価方法：PMX療法開始後4週間及び12週間の被験者の生存の有無を確認する。

[副次評価項目]

1)胸部画像の短期及び中期効果

- ・評価方法：PMX療法開始から終了後12週間までの胸部画像(X線画像又はCT画像)所見の変化を、改善／不変／悪化の3段階で評価する。PMX療法開始後の4週間の胸部画像は、原則としてCT画像とする。

2)血中CRPの短期効果

PMX療法開始から終了後1週間までのCRP変化

- ・評価方法：PMX療法開始から終了後1週間までのCRP値を記録する。

3)肺酸素化能の中期効果

PMX療法開始後4週間及び12週間のP/F比、AaDO₂の変化

- ・評価方法：肺酸素化能の評価の為、PMX療法開始後4週間及び12週間の血液ガスを測定し、P/F比、AaDO₂の検査値を記録する。

4)人工呼吸器の使用期間

人工呼吸器の使用期間

- ・評価方法：本臨床研究期間中に使用した人工呼吸器の装着開始日と終了日を記録する。

主要評価項目を2項目設定した理由：

特発性肺線維症の急性増悪は治療方法のない病態であり、トレミキシン療法の有用性をどの項目で評価できるかは現時点では明確でない。従って、今回の研究を探索的試験の位置づけで実施し、主要評価項目の推定値およびトレミキシン治療の臨床的意義を考察したいと考えているため、短期効果および中期効果の2項目で実施する。本試験は探索的試験であり、主要評価項目を検定するものではなく、本試験の考察により2項目の評価項目を検討して絞り込みを行い、次に行う検証的試験では主要評価項目を1項目に決定し、有効性を評価する。

【探索的評価項目】

- 1)バイオマーカー(KL-6, SP-D, SP-A)及びサイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10, IL-1beta, IL-17等) PMX療法開始時とトレミキシン2本終了後のバイオマーカー、サイトカインを測定する。

【安全性に関する項目】

PMX療法開始(トレミキシン使用開始)時点から経過観察期間終了時までには発現した有害事象(バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む)について、内容、重症度、トレミキシンとの因果関係、発現頻度等を調査する。

安全性の検査・観察項目

・診察	身体的異常所見
-----	---------

・血液ガス検査：	PaO ₂ , PaCO ₂ , pH, HCO ₃ ⁻ , AaDO ₂ , PF 比
・免疫血清学的検査：	CRP, KL-6, SP-A, SP-D, サイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10, IL-1beta, L-17等)
・血液学的検査：	赤血球数, 赤血球指数(MCV, MCH, MCHC), 白血球数, 白血球分画(異常白血球を含む), 血小板数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 網状赤血球, BNP, Dダイマー
・生化学的検査：	AST, ALT, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, クレアチニン, 尿酸, BUN, (空腹時)血糖, ナトリウム(Na), カリウム(K), 塩素(Cl), リン(P), カルシウム(Ca), 鉄(Fe), 総鉄結合能, フェリチン, LDH
・尿検査：	糖, 蛋白, ケトン体, pH, ウロビリノーゲン, 潜血
・バイタルサイン：	血圧, 呼吸数, 体温, 脈拍数, 意識レベル

【目標症例】

20 症例

設定根拠：本疾患は厚生労働省の難病対策である特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、各施設における症例数は年間20名弱であることから、実施可能な症例数を考慮して、20症例を設定。

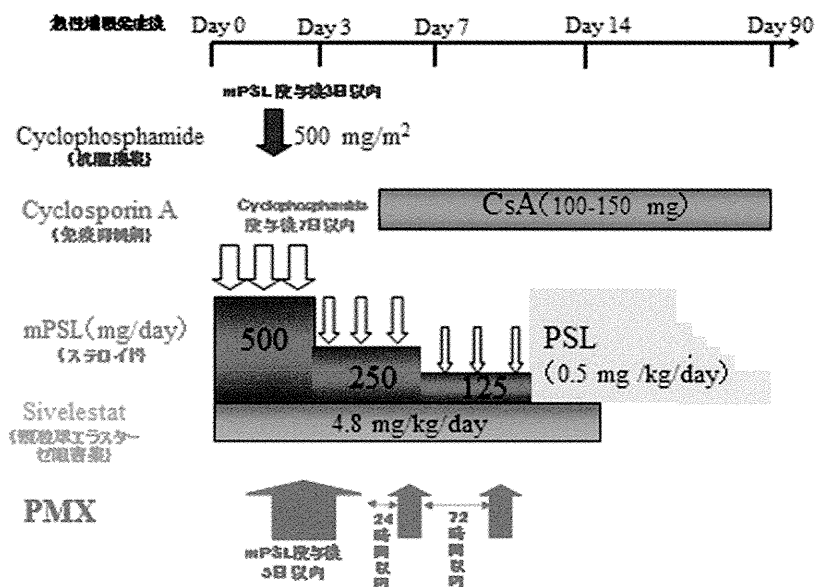
【試験実施期間】

承認後～2014年12月(予定) (2年)

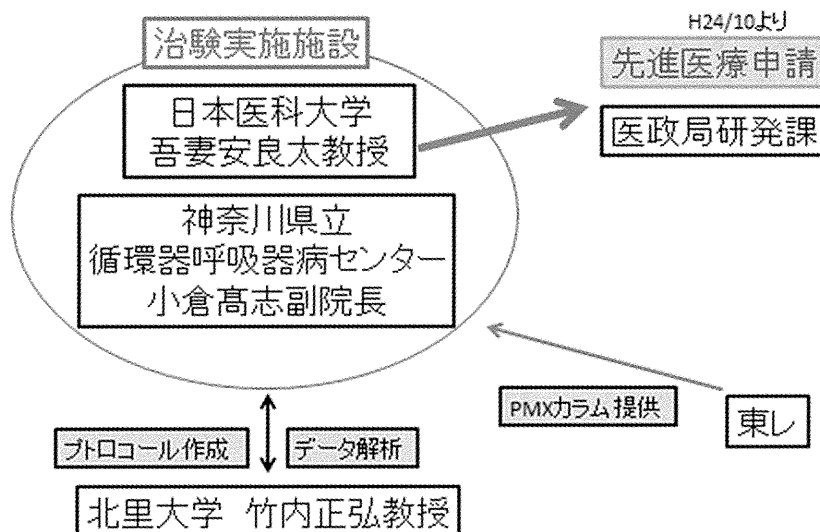
【実施医療機関】

日本医科大学付属病院, 神奈川県立循環器呼吸器病センター

<プロトコール>



<実施相関図>



PMXの「特発性肺線維症」適用拡大スケジュール

実施内容/対象内容	実行スケジュール											
	2012年度計画											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
IPF(特発性肺線維症)への適用拡大	MP	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)
	A	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)	○患者選別(10名)

*MP: Master plan
*A : Active plan

【参考文献】

1) Seo Y ら : Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Internal Medicine 45, 1033-1038, 2006
2) Abe S ら : Neutrophil adsorption by polymyxin

B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purification 29, 321-326, 2010
3) Abe S ら : Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Internal Medicine 51(12):1487-91.2012

(3) 間質性肺炎合併肺癌の 治療指針策定