

4) 臨床経過の評価

50 例において 1 年間の経過を観察した (Table 5)。3 例 (6%) において膠原病の発症を認めた。この 3 例のうち 2 例がいずれかの IPAF 診断基準を示した。また、3 例 (6%) が死亡し、2 例が急性増悪によるものであった。この 2 例は IPAF 診断基準を満たしていなかった。

D. 考察

間質性肺炎において膠原病的要素を有する UCTD (Broader definition)²、UCTD (Stricter definition)³、LD-CTD⁴、AIF-ILD⁵ はそれぞれ異なる診断基準を有し、その予後も報告により異なる^{6,27,35,8}。また、これらの研究の多くは後ろ向き研究であった。従って選択バイアスのない詳細な前向き検討が望まれている。本研究では多施設から新規に IIPs と診断された連続症例を前向きに登録し、膠原病的所見も網羅的に確認した。

各診断基準における頻度は既報のそれよりも低いものであったが、これは過去の論文における紹介バイアスや選択バイアスの可能性があると考えられた。本研究においても、症例登録時のバイアスを減らし正確な発生頻度を確認するためにも、連続症例の登録が重要であると考えられた。また、膠原病類似の皮膚および関節病変を正確に診断し各診断基準の頻度を正確に把握するために、皮膚科や膠原病内科の医師と連携して診断することも重要であると思われる。

今回、HRCT パターンおよび BAL 細胞分画を IPF 症例において検討した。IPAF 症例と non IPAF 症例での両者の相違は認められなかったため、IPAF 診断においては症状・臨床所見と血液検査所見が重要であると考えられた。しかし、最も重要な点は、IPAF 診断が予後と関連するかどうかである。従って、今後数年間の経過観察が、IIPs における IPAF 診断の臨床的意義を評価する上で重要であると考えられる。

本研究によって、混沌としている IPAF 診断が整理され、予後の改善を期待できる有効かつ適切な治療選択に繋がることが望まれる。今後も引き続き 300 例を目標に症例登録を行い、追跡調査

も継続する予定である。

* 本研究にご協力頂いております多くの先生方に深謝致します。

* 本研究において開示すべき利益相反はありません。

文献

1. Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP, et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2014;146 (3) :775-785.
2. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176 (7) :691-697.
3. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2012;39 (3) :661-668.
4. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010;138 (2) :251-256.
5. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140 (5) :1292-1299.
6. Suda T, Kono M, Nakamura Y, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med*. 2010;104(10):1527-1534.
7. Kim HC, Ji W, Kim MY, et al. Interstitial Pneumonia Related to Undifferentiated Connective Tissue Disease: Pathologic Pattern and Prognosis. *Chest*. 2014.
8. Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2012;106 (11) :1575-1585.

当院における間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 施行例の臨床的検討

泉 信有、齊藤 那由多、森野 英里子、高崎 仁、鈴木 学、石井 聡、
仲 剛、飯倉 元保、竹田 雄一郎、放生 雅章、杉山 温人
国立国際医療研究センター 呼吸器内科

研究協力者 杉山 温人
国立国際医療研究センター呼吸器内科 診療科長

研究要旨

【背景】 間質性肺炎の急性増悪 (AE-IP) に対して、ポリミキシン B 固定化線維カラムによる直接血液灌流法 (PMX-DHP) の有用性を示す報告が集積されつつある。

【目的】 PMX-DHP を用いて治療した AE-IP 症例について臨床的検討を行った。

【対象と方法】 2007 年 7 月から 2013 年 8 月に当センターで診療した AE-IP 症例のうち、PMX-DHP 療法を施行した 25 例を対象として、臨床背景、治療効果、予後に関し後方視的に検討した。

【結果】 男性 17 例、女性 8 例で年齢中央値は 69 歳であった。IP の種類は、特発性肺線維症 (IPF) 14 例、特発性間質性肺炎 (non-IPF) 4 例、膠原病関連 IP 3 例、慢性過敏性肺炎 1 例、薬剤性肺障害 3 例であった。PMX-DHP 開始後 30 日目の生存群 (16 例) と死亡群 (9 例) との比較を行い、本療法の予後因子について検討したところ、血清 LDH 値が死亡群で有意に高かったほか、P/F 比 300 未満に陥ってから PMX-DHP 開始までの時間が 48 時間未満であった場合、有意に生存例が多かった。PMX-DHP 導入まで 48 時間未満群 (14 例) と 48 時間以上群 (11 例) では、両群間で PMX-DHP 開始時の P/F 比、APACHE II スコア、PMX-DHP 施行時間に有意な差は認められなかった。48 時間未満群と 48 時間以上群について、 Kaplan-Meier 生存曲線を用いて予後の比較を行い、生存期間を推定したところ、48 時間以上群は 48 時間未満群と比較し、予後不良であった (生存期間中央値 :48 時間以上群 15 日、48 時間未満群 59 日)。

【結論】 AE-IP 症例の治療法のひとつとして PMX-DHP が挙げられるが、その適用法として早期治療導入が有効と考えられる。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (IPF) は、発症から 2-5 年で死亡する予後不良の慢性疾患だが¹⁾、その慢性経過中に両肺野に新たな浸潤陰影の出現とともに急速な呼吸不全を呈する急性増悪 (AE-IPF: Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis) は致死的な病態で、30 日死亡率は 60%、90 日死亡率は 80% におよぶ^{2,3)}。一方、IPF 以外の間質性肺炎、

すなわち NSIP、膠原病関連間質性肺炎 (CVD-IP: Collagen Vascular Disease related IP)、慢性過敏性肺炎 (CHP: Chronic Hypersensitivity Pneumonitis) でも急性増悪が生じることが知られ、いずれも治療抵抗性で予後は不良である^{4,5)}。また薬剤性間質性肺炎の領域では、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) を代表とする分子標的治療薬による急性肺傷害も、組織学的にび

まん性肺胞傷害 (DAD) を呈し、同様に治療抵抗性で予後は不良である⁶⁾。

これら間質性肺炎の急性増悪 (AE-IP) に対して有効な治療法は確立されておらず、本病態に対する有効な治療法が探索されている。近年、ポリミキシン B 固定化線維カラムによる直接血液灌流法 (PMX-DHP) の、AE-IP に対する有用性を示す報告が集積されつつある⁷⁻⁸⁾。

今回我々は当院で診療した AE-IP 症例のうち、PMX-DHP を用いて治療した症例について臨床的検討を行った。

B. 研究方法

2007 年 7 月から 2013 年 8 月に当センターで診療した AE-IP 症例のうち、PMX-DHP 療法を施行した 25 例を対象として、臨床背景、治療効果、予後に関し後方視的に検討した。

PMX-DHP 治療開始後の 30 日生存群 (16 例) と死亡群 (9 例) との臨床因子の比較を行い、生存に寄与する因子について検討した。生存期間の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、群間比較にはログランク検定を用いた。統計学的検定は両側で行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。統計解析には PASW Statistics 18 を用いた。

AE-IP 症例の定義は、(1) 間質性肺炎の診断 (発

症時を問わない)、(2) 1 ヶ月以内の経過で生じた原因不明の呼吸困難増強、(3) HRCT で両側性スリガラス影・浸潤影の出現や増加、(4) PaO₂ の有意な低下 (平常時と比して 10torr 以上)、(5) 明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全などの他病態の否定、の 5 項目を全て満たすものとした。

臨床経験としては、呼吸不全に陥った AE-IP 症例に対し PMX-DHP の早期導入が予後を改善することが期待されたため、呼吸不全 (P/F 比 300 未満) に陥ってから PMX-DHP 開始までの時間が 48 時間未満か、それ以上の時間が掛かったかにも着目して検討を行った。

C. 研究結果

間質性肺炎急性増悪 (AE-IP) 25 例の年齢は中央値 69 歳 (53-85 歳)、性別は男性 17 例、女性 8 例であった。IP の分類としては、IPF 14 例 (56%)、IIPs (non-IPF) 4 例 (16%)、CVD-IP 3 例 (DM2 例、RA1 例) (12%)、CHP 1 例 (4%)、薬剤性間質性肺炎 3 例 (ゲフィチニブ、パニツムマブ、インターフェロン α) (12%) であった (Table 1)。P/F 比の平均は 135.3 ± 51.5 、APACHE II スコアの平均は 16.6 ± 4.9 と、呼吸不全が重度で全身状態も悪い症例群が対象となっており、PMX-DHP の総

患者背景	
n = 25	
年齢中央値、歳 (範囲)	69 (53-85)
性別 (男性 / 女性)	17 / 8
喫煙歴 (あり / なし)	18 / 7
IP診断	
IPF	14 (56%)
IIPs (non-IPF)	4 (16%)
CVD-IP	3 (12%)
CHP	1 (4%)
drug pneumonitis (Gefitinib, Panitumumab, Interferon- α)	3 (12%)
P/F比 (mean \pm SD)	135.3 \pm 51.5
Mechanical ventilation (n, %)	7 (28%)
APACHE II スコア	16.6 \pm 4.9
PMX-DHP施行時間 (hr, mean \pm SD)	21.7 \pm 17.1

Table 1 患者背景

施行時間も 21.7 ± 17.1 時間と一般よりも長時間にわたって実施した (Table 1)。

PMX-DHP 開始後 30 日目の生存群 (16 例) と死亡群 (9 例) との比較を行い、本療法の予後因子について検討した。年齢、性別、IPF か non-IPF かの IP 診断、PMX-DHP 開始時の P/F 比や APACHE II スコア、人工呼吸器の使用の有無、PMX-DHP 施行時間の各項目で、生存群と死亡群との間には有意な差を認めなかったが、血清 LDH 値が死亡群で有意に高かった (Table 2)。また予測

どおり、P/F 比 300 未満に陥ってから PMX-DHP 開始までの時間が 48 時間未満 (治療の早期導入) では、有意に生存例が多かった (Table 2)。

このため、PMX-DHP 導入まで 48 時間未満群 (14 例) と 48 時間以上群 (11 例) とで、各種の臨床因子に有意な差異があるかどうかを検討した (Table 3)。両群間で PMX-DHP 開始時の P/F 比、APACHE II スコア、PMX-DHP 施行時間に有意な差は認められなかった (Table 3)。一方、48 時間未満群では有意に IPF 症例が多く、48 時間で

30日生存に関する解析

	Day 30		P value
	Alive (n = 16 / 64%)	Dead (n = 9 / 36%)	
年齢 (mean ± SD)	69.9 ± 8.5	70.1 ± 5.7	0.84
性別	男性 (n = 11 / 64.7%)	(n = 6 / 35.3%)	0.23
	女性 (n = 5 / 62.5%)	(n = 3 / 37.5%)	
IP 診断	IPF (n = 11 / 78.6%)	(n = 3 / 21.4%)	0.12
	Non IPF (n = 5 / 45.5%)	(n = 6 / 54.5%)	
P/F (mean ± SD)	141.3 ± 46.2	124.5 ± 61.3	0.26
Mechanical ventilation	Yes (n = 4 / 57.1%)	(n = 3 / 42.9%)	0.67
	No (n = 12 / 66.7%)	(n = 6 / 33.3%)	
APACHE II score (mean ± SD)	16.0 ± 5.7	17.7 ± 3.1	0.77
WBC (cells/mcL) (mean ± SD)	12308.8 ± 6159.7	11404.4 ± 3126.8	1.00
LDH (IU/L) (mean ± SD)	395.3 ± 193.6	521.9 ± 142.2	0.02
CRP (mg/dL) (mean ± SD)	11.5 ± 9.0	7.7 ± 7.3	0.28
Alb (g/dL) (mean ± SD)	2.7 ± 0.5	2.5 ± 0.5	0.52
KL-6 (U/ml) (mean ± SD)	1495.9 ± 868.9	2095.2 ± 1901.3	0.61
PMX施行時間 (hr) (mean ± SD)	20.5 ± 17.0	23.9 ± 18.1	0.65
P/F < 300 に陥ってからPMX-DHP開始までの時間	< 48 hr (n = 13 / 92.9%)	(n = 1 / 7.1%)	0.002
	≥ 48 hr (n = 3 / 27.3%)	(n = 8 / 72.7%)	
ΔP/F	< 70 (n = 8 / 50.0%)	(n = 8 / 50.0%)	0.08
	≥ 70 (n = 8 / 88.9%)	(n = 1 / 11.1%)	

Definition of abbreviations: APACHE = acute physiology and chronic health evaluation.
The Mann-Whitney U test was used to compare the differences of the average value.
The χ^2 or Fisher's exact test was used to compare the paired proportion.

Table 2 30日生存に関する解析

PMX-DHP導入までの時間に関する解析

	P/F < 300 に陥ってからPMX-DHP開始までの時間		P value	
	48hrs未満 (n = 14 / 56%)	48hrs以上 (n = 11 / 44%)		
年齢 (median; range)	69 (63-85)	68 (63-79)	0.81	Mann-Whitney U test
性別	男性 (n = 8 / 47.1%)	(n = 9 / 52.9%)	0.23	Fischer's exact test
	女性 (n = 6 / 75.0%)	(n = 2 / 25.0%)		
IP 診断	IPF (n = 11 / 78.6%)	(n = 3 / 21.4%)	0.04	Fischer's exact test
	Non IPF (n = 3 / 27.3%)	(n = 8 / 72.7%)		
P/F (mean ± SD)	135.0 ± 46.8	135.6 ± 59.4	0.87	Mann-Whitney U test
APACHE II score (mean ± SD)	15.9 ± 6.2	17.5 ± 2.8	0.06	Mann-Whitney U test
WBC (cells/mcL) (mean ± SD)	12142.1 ± 5979.9	11780.9 ± 4317.2	0.81	Mann-Whitney U test
LDH (IU/L) (mean ± SD)	425.4 ± 196.9	463.3 ± 174.0	0.37	Mann-Whitney U test
CRP (mg/dL) (mean ± SD)	13.1 ± 8.9	6.3 ± 6.4	0.03	Mann-Whitney U test
KL-6 (U/ml) (mean ± SD)	1490.5 ± 921.6	1992.6 ± 1726.7	0.54	Mann-Whitney U test
PMX施行時間 (hr) (mean ± SD)	22.3 ± 17.1	20.9 ± 18.0	0.83	Mann-Whitney U test

Definition of abbreviations: APACHE = acute physiology and chronic health evaluation.

Table 3 PMX-DHP導入までの時間に関する解析

上群では non-IPF 症例が多かった。また、48 時間未満群では有意に CRP が高値であった (Table 3)。

生存時間に関する検討では、PMX-DHP 開始後 90 日目で調査打ち切りとすると、48 時間未満群と 48 時間以上群の生存期間中央値はそれぞれ 59 日、15 日、30 日生存率は 92.9%、27.3%、90 日生存率は 50.0%、18.2% で 48 時間以上群は 48 時間未満群と比較して統計学的に有意に予後不良であった (Figure 1)。

D. 考察

間質性肺炎、特に特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は予後不良な病態であり、有効な治療法は未だ確立されていない²⁻³⁾。近年、ポリミキシン B 固定化線維カラムによる直接血液灌流法 (PMX-DHP) の、AE-IP に対する有用性を示す報告が集積されつつある⁷⁻⁸⁾。

PMX-DHP はグラム陰性桿菌による敗血症におけるエンドトキシン吸着を目的に開発された医療デバイスである⁹⁾。しかし、敗血症による ALI/ARDS 患者において酸素化能を改善することが示され¹⁰⁾、さらに間質性肺炎の急性増悪 (AE-

IP) も ARDS と同様の肺組織像、すなわちびまん性肺胞傷害 (DAD) を呈することもあり、AE-IP における PMX-DHP の有用性を示す報告が集積されつつある⁷⁻⁸⁾。その有効性の機序については未だ不明な部分が多いが、炎症性メディエーターの吸着や、活性化好中球、単球の吸着などが、そのメカニズムとして報告されている¹¹⁻¹²⁾。また PMX-DHP により炎症性サイトカインや向線維化サイトカインが低下することが報告されている¹³⁾。

AE-IP の治療には多くの場合、PMX-DHP はカラム 2 本を用いた 2 sessions の治療が行われるが、その実施方法に関しては種々の検討が行われている。Kono ら¹⁴⁾ は施行時間に関して、短時間 (6 時間以内) 施行群と長時間 (12 時間) 施行群との比較で、長時間使用群の方が長期間にわたって良好な酸素化が保たれ、30 日生存率が良好であると報告している。今回の検討では、30 日生存群と死亡群とで PMX 施行時間はそれぞれ 20.5 ± 17.0 時間、 23.9 ± 18.1 時間といずれも長時間施行であり、有意差も認められなかった。

一方、AE-IP 治療では、肺に生じた強い炎症反応をできるだけ早期に抑制する、あるいは肺内で

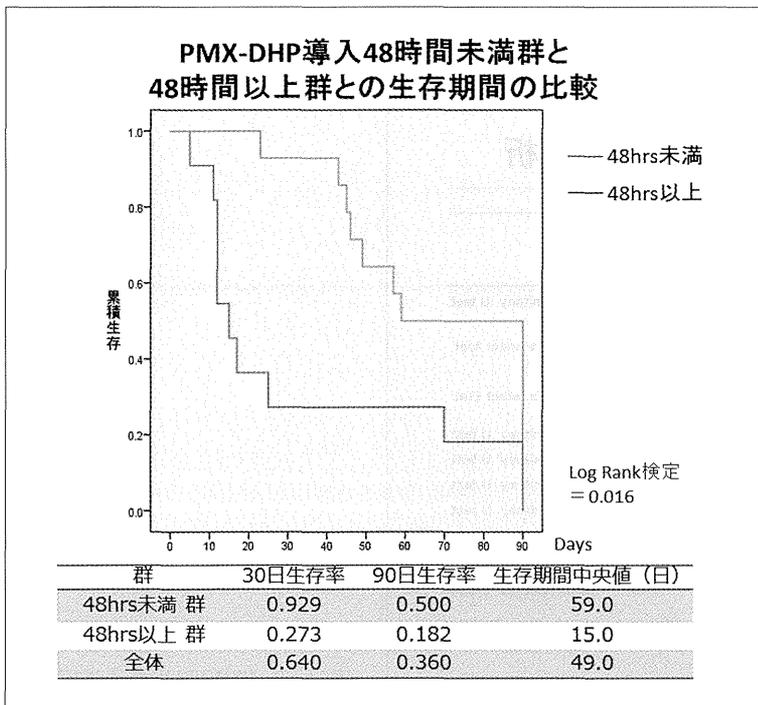


Figure 1
PMX-DHP 導入 48 時間未満群と 48 時間以上群との生存期間の比較

多発的・連鎖的に進行する DAD が不可逆的な構造改築を来す前に治療を導入し肺機能を温存するという治療戦略も妥当と考えられる。事実、今回の検討では、P/F 比 300 未満に陥ってから 48 時間未満で PMX-DHP 開始（短期間で治療導入）した場合、48 時間以上経過してからの治療開始よりも有意に予後が良好であった。さらに 48 時間未満群と 48 時間以上群との比較を行い、両群間の生存に係わる臨床因子について検討したところ、両群間で PMX-DHP 開始時の P/F 比、APACHE II スコア、すなわち呼吸状態や急性期重症度に有意な差は認められなかった。一方、一般的に AE-IP の中でも予後が悪いと考えられる AE-IPF 症例が 48 時間未満群で有意に多かった。また 48 時間未満群では有意に CRP が高値であり、より強い炎症反応を反映した症例が 48 時間未満群に多いことが示唆された。これらの悪条件下でも 48 時間未満群の予後（30 日生存）は良好であり、PMX-DHP 早期導入の有用性が強く示唆された。

また、 Kaplan-Meier 法を用いた推定生存期間の群間比較では、48 時間未満群が有意に予後良好であり、30 日生存率のみならず 90 日生存率も有意に高値となった。しかしながら、90 日生存に関してはその他の検定法（Fischer's exact test）を用いると、48 時間未満群と 48 時間以上群とで有意差が認められなくなる（ $p=0.21$ ）。AE-IP に対する PMX-DHP は、早期導入を実現すれば短期予後（30 日生存）を著明に改善するが、長期予後（90 日生存）を改善するには十分とは言えないだろう。30 日生存を実現したその後に、さらに良好な長期予後を確立するためには、PMX-DHP の追加、あるいはリコンビナント・トロンボモジュリン¹⁵⁾ の追加投与などの新たな戦略が必要と思われる。

E. 結論

間質性肺炎急性増悪症例の治療法のひとつとして PMX-DHP が挙げられるが、その適用法として早期治療導入が有効と考えられる。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当せず

引用文献

- 1) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*. 1993; 103: 1808-12.
- 3) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43
- 4) Churg A, Müller NL, Silva CI, et al., Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 277-84.
- 5) Park IN, Kim DS, Shim TS, et al., Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132: 214-20.
- 6) Inoue A1, Saijo Y, Maemondo M, et al., Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003; 361: 137-9.

- 7) Abe S1, Azuma A, Mukae H, et al., Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern Med* 2012; 51: 1487-91.
- 8) Takada T, Asakawa K, Sakagami T, et al., Effects of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on rapidly progressive interstitial lung diseases. *Intern Med* 2014; 53: 1921-6.
- 9) Aoki H1, Kodama M, Tani T, et al., Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 1994; 167: 412-7.
- 10) Kushi H, Miki T, Okamaoto K, et al., Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005; 9: R653-61.
- 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*. 2011; 81: 107-17.
- 12) Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al., Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif* 2010; 29: 321-6.
- 13) Oishi K, Mimura-Kimura Y, Miyasho T, et al., Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61: 84-9.
- 14) Kono M, Suda T, Enomoto N, et al., Evaluation of different perfusion durations in direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. *Blood Purif* 2011; 32: 75-81.
- 15) Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, et al. Recombinant thrombomodulin improves survival in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40: Suppl. 56, 512s.

血清 KL-6 値を反映した薬剤性肺炎の治療指針案の 後ろ向き検討

大西 広志、高岡 誠人、佃月 恵、荒川 悠、酒井 瑞、
河瀬 成穂、宮本 真太郎、窪田 哲也、横山 彰仁*

高知大学医学部 血液・呼吸器内科

*研究協力者

研究要旨

【背景】 薬剤性肺炎の治療法は、呼吸不全の程度により考慮されているが、妥当性は確認されていない。胸部 HRCT でびまん性肺胞障害 (DAD) や非特異性間質性肺炎 (NSIP) パターンの薬剤性肺炎は、診断時血清 KL-6 高値例が多く、予後不良例を含む。一方、治療反応性の良い好酸球性肺炎 (EP) / 器質化肺炎 (OP) や過敏性肺炎 (HP) パターンは、KL-6 正常例が多い。

【目的】 診断時の血清 KL-6 値を反映した薬剤性肺炎の治療指針案の妥当性を検討する。

【方法】 当科の 25 例 (A 群) と日本呼吸器学会雑誌または日本呼吸器学会誌の報告 71 例 (B 群) で、診断時 KL-6、胸部 CT 画像、PaO₂、治療内容、予後を後ろ向きに検討した。薬剤性肺炎の治療指針案 (診断時 KL-6 正常例では、PaO₂>80 mmHg で被疑薬中止、80 ≥ PaO₂ ≥ 60 mmHg で経口ステロイド考慮、PaO₂<60 mmHg で経口ステロイド (強い呼吸不全ではステロイドパルス療法も考慮)、KL-6 高値例では、PaO₂ ≥ 60 mmHg で経口ステロイド、PaO₂<60 mmHg でステロイドパルス療法) と実際の治療との相違について検討した。

【結果】 DAD や NSIP パターンでは、診断時 KL-6 高値例が多かった (陽性率 A 群 100%、B 群 84.6%) が、EP/OP や HP パターンでは少なかった (A 群 16.7%、B 群 14.3%)。死亡例 7 例中 6 例が DAD または NSIP パターンで、4 例で診断時 KL-6 値が上昇していた。実際の治療が、治療指針案と同等 (I 群)、より強い (S 群)、より弱い (W 群) 群で検討すると、I 群は A 群の 76%、B 群の 57% で、S 群の多くは EP/OP または HP パターンであった。W 群の多くは、KL-6 高値、NSIP パターン、呼吸不全にも関わらず被疑薬中止のみで経過観察され、I 群または S 群より改善までの日数が長かった。

【結論】 呼吸不全の程度と血清 KL-6 を反映した治療指針案は、治療期間を減少させる可能性がある。

A. 研究目的

様々な薬剤の使用増加に伴い、薬剤性肺障害の頻度が増加してきている。その中でも、薬剤性間質性肺炎は、病理像の違いから、びまん性肺胞傷害 (Diffuse Alveolar Damage ; DAD)、非特異性間質性肺炎 (Non-specific Interstitial Pneumonia ;

NSIP)、好酸球性肺炎 (Eosinophilic Pneumonia ; EP)、器質化肺炎 (Organizing Pneumonia ; OP)、過敏性肺炎 (Hypersensitivity Pneumonia ; HP) パターンなどに分類されるが、胸部高分解能 CT (High-Resolution CT ; HRCT) 画像所見は、これらの薬剤性肺炎の病理所見を反映すると報告され

ている [1-2]。KL-6 は、間質性肺炎で血液中に上昇するため、様々な間質性肺炎の存在診断、治療効果判定、一部の疾患では予後判定のマーカーとして有用である [3-4]。我々は、薬剤性肺炎において、診断時血清 KL-6 高値例では、DAD、NSIP パターンが多く、予後不良例を含み、血清 KL-6 値が正常例では、OP/EP、HP パターンが多く、治療反応性が高く予後良好であることを示した [5]。薬剤性肺炎の治療法は、呼吸不全の程度により考慮されるが [6]、妥当性は確認されていない。本研究の目的は、診断時の血清 KL-6 値を反映した薬剤性肺炎の治療指針案の妥当性を検討することである。

B. 研究方法

2006 年 1 月から 2014 年 11 月までに高知大学医学部附属病院に通院または入院した、薬剤性肺炎患者で、診断時の血清 KL-6 値が測定されていた 25 例 (A 群) と、2006 年 1 月から 2014 年 3 月までに日本呼吸器学会雑誌または日本呼吸器学会誌 (JRS 誌) に報告された薬剤性肺炎 84 例の内、診断時の血清 KL-6 値が測定されていた 71 例 (B 群) [8-74] を対象に、診断時 KL-6、胸部 CT 画像、PaO₂、治療内容、改善までの日数 (胸部 CT

または胸部単純 X 線写真上の陰影消失もしくは退院までの何れか早い方)、予後を後ろ向きに検討した。なお、血清 KL-6 値の変動に影響を与える可能性がある肺腺癌、間質性肺疾患の既往または併存例は対象から除外した。胸部 HRCT 画像所見は、1) 広範囲に両側性の浸潤影 (すなわち肺血管影を覆い隠す肺野濃度上昇) を主体とする DAD パターン、2) 牽引性気管支拡張などの線維化を示唆する構造の歪みを伴う不整形線状陰影を主体に、びまん性すりガラス状陰影や浸潤影を伴う NSIP パターン、3) 線維化を伴わず、気管支血管束周囲や胸膜直下優位に浸潤影を呈する EP/OP パターン、4) びまん性すりガラス陰影 (すなわち肺血管影を覆い隠さない肺野濃度の上昇) を呈する HP パターン、5) その他のパターンの 5 つのパターンに分類した [1-2, 5]。薬剤性肺炎の治療指針案 (診断時 KL-6 正常例では、PaO₂>80 mmHg で被疑薬中止、80 ≥ PaO₂ ≥ 60 mmHg で経口ステロイド考慮、PaO₂<60 mmHg で経口ステロイド (強い呼吸不全ではステロイドパルス療法も考慮)、KL-6 高値例では、PaO₂ ≥ 60 mmHg で経口ステロイド、PaO₂<60 mmHg でステロイドパルス療法) と実際の治療内容との相違について検討した。なお、血清 KL-6 値が 500 U/

表 1 胸部 CT 画像パターンと診断時血清 KL-6 値の陽性率

診断時 KL-6 高値例 (陽性率)	全例	DAD	NSIP	EP/OP	HP	other	P 値 (χ^2 test)
A 群 (高知大学, n=25)	10/25 例 (40.00%)	2/2 例 (100%)	5/5 例 (100%)	1/10 例 (10.00%)	2/8 例 (25.00%)	-	0.023
B 群 (JRS 誌, n=71)	31/71 例 (43.70%)	4/6 例 (66.70%)	18/20 例 (90.00%)	4/28 例 (14.30%)	2/14 例 (14.30%)	3/3 例 (100%)	<0.001
C 群 (文献 7, n=30)	16/30 例 (53.30%)	7/7 例 (100%)	9/11 例 (81.80%)	0/8 例 0%	0/4 例 0%	-	<0.001
A+B+C 群 (n=126)	57/126 例 (45.20%)	13/15 例 (86.70%)	32/36 例 (88.90%)	5/46 例 (10.90%)	4/26 例 (15.40%)	3/3 例 (100%)	<0.001

DAD; Diffuse Alveolar Damage, NSIP; Non-specific Interstitial Pneumonia ; NSIP, EP/OP; Eosinophilic Pneumonia/Organizing Pneumonia, HP; Hypersensitivity Pneumonia

ml 以上を異常高値とした。

統計解析は、SPSS Statistics version 19 (IBM 社) を用い、多群間比較には、Kruskal-Wallis 検定を用い、2 群間比較には、Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差とした。実際の治療と治療指針案との比較には χ^2 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、既に保険適応で過去に検査されていた血清 KL-6 値や画像所見を、カルテまたは症例報告を元に解析したため、患者への侵襲性はない。患者データの取り扱いに関しては、個人が特定できない様に厳重に管理および解析を行った。

C. 研究結果

薬剤性肺炎の胸部 CT 画像パターンは、EP/OP (A 群 40.0%、B 群 39.4%)、NSIP (A 群 20.0%、B 群 28.2%)、HP (A 群 32.0%、B 群 19.7%)、DAD (A 群 8.0%、B 群 8.5%) の順に多かった。薬剤性肺炎診断時の血清 KL-6 値の陽性率は、A 群 40.0%、B 群 43.7% と高くはなかったが、胸部 CT 画像パターンにより差が見られた。DAD や NSIP パターンを呈する症例では、診断時 KL-6 高値例が多く、EP/OP や HP パターンでは低値例が多く (表 1、図 1)、過去の報告 (C 群)

[5] と同様の結果であった。A 群、B 群、C 群を合わせた薬剤性肺炎 126 例における診断時の血清 KL-6 値の陽性率は、DAD 86.7%、NSIP 88.9%、EP/OP 10.9%、HP パターン 15.4% であった。死亡例 7 例中 6 例が DAD (5 例) または NSIP パターン (1 例) で、残りの 1 例は EP/OP パターンから NSIP パターンへ移行した。DAD パターン 5 例中 4 例で診断時 KL-6 値が上昇していた。実際の治療が、治療指針案と同等 (I 群)、より強い (S 群)、より弱い (W 群) 群で検討すると、I 群は A 群の 76%、B 群の 56.7% で、S 群の多く (17/19 例、89.5%) は EP/OP または HP パターンであった。W 群の多く (13/16 例、81.3%) は、KL-6 高値、NSIP パターン、呼吸不全にも関わらず被疑薬中止のみで経過観察されており、I 群または S 群より改善までの日数が長かった (図 2)。

D. 考察

今回の検討では、異なる 2 群の集団で検討することにより、過去の報告と同様に、胸部 CT 画像所見により、診断時の血清 KL-6 値に差があることが確認された。診断時の血清 KL-6 値は、より重症例を多く含む DAD や NSIP パターンで増加していたが、治療反応性の良い EP/OP や HP パ

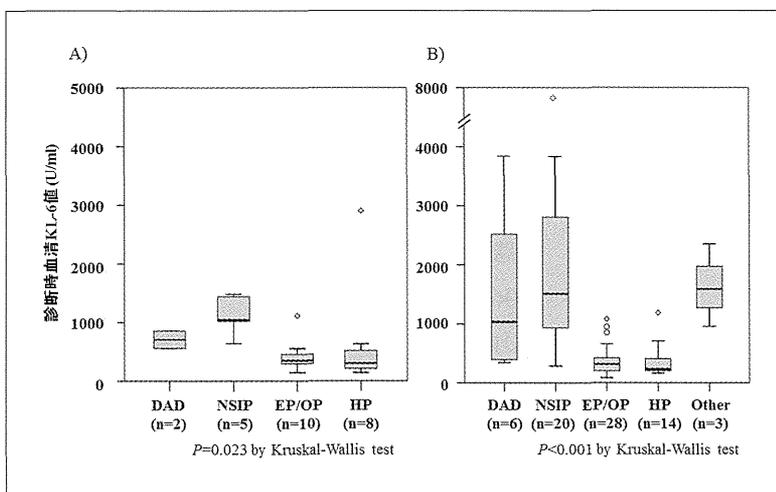


図 1. 胸部 CT 画像パターンと診断時血清 KL-6 値 (A: A 群 (高知大学, n=25)、B: B 群 (JRS 誌, n=71))

DAD; Diffuse Alveolar Damage, NSIP; Non-specific Interstitial Pneumonia; NSIP, EP/OP; Eosinophilic Pneumonia/Organizing Pneumonia, HP; Hypersensitivity Pneumonia

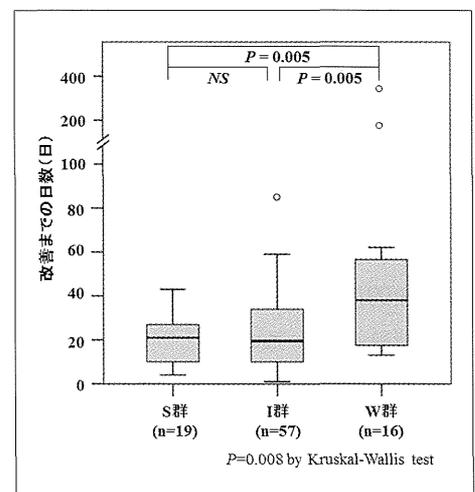


図 2. 実際の治療と治療指針案との違いによる改善までの日数

治療指針案より強い治療 (S 群)、同等の治療 (I 群)、より弱い治療 (W 群)

ターンでは、正常例が多かった。通常、有機物吸入抗原による急性型 HP の場合には血清 KL-6 値が著増する [7] が、薬剤性 HP の場合は、急性型 HP 同様にすりガラス陰影を呈するものの、血清 KL-6 値が上昇しない例が多いことは特記すべきであり、血清 KL-6 値が上昇していない、すりガラス陰影を呈する間質性肺疾患では、HP パターンの薬剤性肺炎も鑑別診断に挙げる必要がある。

実際の治療と治療指針案の間には乖離が見られたが、その理由として、EP/OP または HP パターンで KL-6 正常例にも関わらず、より強い治療がなされていた例が多かったこと、KL-6 高値、NSIP パターン、呼吸不全にも関わらず被疑薬中止のみで経過観察されていた例が特に B 群で多かったことがあげられる。呼吸不全の程度と血清 KL-6 値の上昇の有無を反映した治療指針案と同等の治療を受けた I 群の方が、治療指針案より弱い治療を受けた W 群より改善までの日数が短かったことより、診断時の血清 KL-6 値を反映した本治療指針案は、実際の治療より、より適切な治療方針を提示している可能性が示唆された。

E. 結論

呼吸不全の程度と血清 KL-6 を反映した治療指針案は、治療期間を減少させる可能性がある。

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究であり、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

1. Padley SPG, et al. High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin Radiol* 1992;46:232-36.
2. Rossi SE, et al. Pulmonary drug toxicity: Radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-59.
3. Ohnishi H, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 378-81.
4. Yokoyama A, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1680-4.
5. Ohnishi H, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax*. 2003; 58: 872-5.
6. 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会．薬剤性肺障害の診断・治療の手引き．メディカルビュー社，東京，p36-38, 2012.
7. Ohnishi H, et al. Seasonal variation of serum KL-6 concentrations is greater in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2014; 14 :129.
8. 大久保史子，他．ペプリジルが原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，44: 17-21, 2006.
9. 武田悦子．健康食品の関与が疑われた急性好酸球性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，44: 34-38, 2006.
10. 高山聡，他．経気管支肺生検で組織所見の得られたペニシラミンによる閉塞性細気管支炎の 1 例．日呼吸会誌，44: 128-133, 2006.
11. 長島修，他．ゲムシタピンを含む化学療法後，肺出血をきたした非小細胞肺癌の 1 剖検例．日呼吸会誌，44: 215-219, 2006.

12. 畑中延介, 他. 防風通聖散による薬剤性肺炎・肝障害の1例. 日呼吸会誌, 44: 335-339, 2006.
13. 灘波良信, 他. Oseltamivir (タミフル) に起因した可能性がある薬剤性肺炎と考えられた1例. 日呼吸会誌, 44: 410-414, 2006.
14. 小林花神, 他. 防水スプレー吸入による急性呼吸器障害の夫婦例. 日呼吸会誌, 44: 647-652, 2006.
15. 梶原博生, 他. レバミピドにより惹起されたと考えられた薬剤性肺障害の1例. 日呼吸会誌, 44: 716-720, 2006.
16. 伊東友好, 他. 柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 44: 833-837, 2006.
17. 中山聖子, 他. 総合感冒薬「セラピナ顆粒」による薬剤性肺炎を合併したりウマチ肺の1例. 日呼吸会誌, 44: 858-863, 2006.
18. 當山雅樹, 他. 辛夷清肺湯とレボフロキサシンが原因と考えられた薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 44: 951-956, 2006.
19. 成田裕介, 他. 総合感冒薬 (ノスポール G) が原因と考えられた薬剤性重症肺障害の1例. 日呼吸会誌, 45: 13-20, 2007.
20. 中山雅之, 他. プロピルチオウラシルが原因と考えられた MPO-ANCA 関連肺胞出血の1例. 日呼吸会誌, 45: 508-513, 2007.
21. 入谷栄一, 他. Gastrointestinal stromal tumor に使用したイマチニブによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 45: 577-581, 2007.
22. 是枝快泉, 他. L-カルボシステインによる薬剤性肺炎の可能性が考えられた1例. 日呼吸会誌, 45: 609-614, 2007.
23. 出雲雄大, 他. 肺癌術後術側だけに生じた薬剤性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 45: 799-803, 2007.
24. 豊嶋幹生, 他. 清心蓮子飲による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 31-34, 2008.
25. 林秀敏, 他. 防水スプレー吸入にて発症し自然軽快した薬剤性肺障害の1例. 日呼吸会誌, 46: 35-38, 2008.
26. 清水崇, 他. ミノサイクリンの関与が疑われた急性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 136-140, 2008.
27. 野原淳, 他. TS-1 投与開始から 12 カ月後に発症したと疑われる薬剤性間質性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 206-209, 2008.
28. 石川成範, 他. ポリコナゾールによる薬剤性肺障害が疑われた1例. 日呼吸会誌, 46: 319-324, 2008.
29. 中山雅之, 他. 複数回の DLST が被疑薬同定に有用であった propiverine による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 336-340, 2008.
30. 藤田哲雄, 他. 薬剤再投与 8 日後にチャレンジテスト陽性兆候を確認できた芍薬甘草湯による CD4 優位の薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 717-721, 2008.
31. 山沢英明, 他. 著明な末梢血好中球増多を呈したミノサイクリンによる急性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 820-824, 2008.
32. 成田裕介, 他. 二度にわたり Acute respiratory distress syndrome (ARDS) を発症した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 46: 825-831, 2008.
33. 磯部和順, 他. マレイン酸メチルエルゴメトリンによる肺胞出血の1例. 日呼吸会誌, 46: 1007-1012, 2008.
34. 宮川倫子, 他. 柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 47: 47-51, 2009.
35. 甲斐直子, 他. 急性好酸球性肺炎軽快後に, 「ニコラーゼ」による薬剤性好酸球性肺炎を発症した1例. 日呼吸会誌, 47: 254-258, 2009.
36. 坂本晋, 他. アジスロマイシンの再投与により再燃した肺胞出血の1例. 日呼吸会誌, 47: 337-341, 2009.
37. 関山忠孝, 他. 柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 47: 362-366, 2009.
38. 松島秀和, 他. サリドマイドによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌, 47: 438-442, 2009.
39. 阿南栄一郎, 他. イブプロフェンを含む複数の薬剤が原因と考えられた薬剤誘起性好酸

- 球性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，47: 443-447, 2009.
40. 坂本晋，他．Pemetrexed (alimta) による薬剤性肺障害が疑われた 1 例．日呼吸会誌，47: 415-420, 2009.
41. 長島広相，他．ニフェジピンによる薬剤性肺炎を発症したシェーグレン症候群の 1 例．日呼吸会誌，47: 486-490, 2009.
42. 清水崇，他．薬剤の中止のみにて改善が得られた Mesalazine による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸会誌，47: 543-547, 2009.
43. 岡本裕子，他．フェニトイン長期投与後に薬剤性肺障害を来たした 1 例．日呼吸会誌，47: 758-762, 2009.
44. 横山俊樹，他．エタネルセプト使用中に発症した間質性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，47: 870-874, 2009.
45. 泉山典子，他．メシル酸イマチニブによる薬剤性肺炎後に再投与が可能であった 2 症例．日呼吸会誌，47: 918-923, 2009.
46. 豊嶋幹生，他．チャレンジテストにて確定診断したシクロフォスファミドによる早発性肺障害の 1 例．日呼吸会誌，47: 1082-1086, 2009.
47. 岡村恭子，他．経過中にヘパリン起因性血小板減少症を合併した薬剤性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，48: 157-161, 2010.
48. 玉垣学也，他．クロピドグレル (Clopidogrel; プラビックス) による薬剤性肺炎が疑われた 1 例．日呼吸会誌，48: 404-408, 2010.
49. 加藤久明，他．市販の総合感冒薬「新ルル A 錠」による薬剤性肺炎が疑われた 1 例．日呼吸会誌，48: 619-624, 2010.
50. 福居嘉信，他．防水スプレー使用後に発症したびまん性肺胞出血の 1 例．日呼吸会誌，49: 360-364, 2011.
51. 小出卓，他．胸腔鏡下肺生検で類上皮細胞性肉芽腫を認めたメシル酸イマチニブの薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸会誌，49: 465-471, 2011.
52. 迫田頼武，他．ゲフィチニブが原因と考えられた肺胞出血の 1 例．日呼吸会誌，49: 506-510, 2011.
53. 町田久典，他．Mesalazine による薬剤性胸郭内病変を呈した潰瘍性大腸炎の 2 例．日呼吸会誌，49: 538-542, 2011.
54. 高倉晃，他．KL-6 が高値を呈したバルサルタンによる薬剤性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，49: 523-527, 2011.
55. 今井陽平，他．柴胡桂枝乾姜湯による薬剤性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，49: 688-691, 2011.
56. 水野悠子，他．クロピドグレル (Clopidogrel) による薬剤性好酸球性肺炎の 1 例．日呼吸会誌，49: 838-842, 2011.
57. 進藤百合子，他．Mesalazine 長期投与による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸会誌，49: 861-866, 2011.
58. 伊藤俊輔，他．経気管支肺生検が診断に有用であった TS-1 による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸会誌，49: 949-954, 2011.
59. 稲田めぐみ，他．パニツムマブとの関連が疑われた間質性肺疾患の 3 例．日呼吸誌，1: 46-50, 2012.
60. 花田豪郎，他．好塩基球活性化試験が原因薬剤の同定に有用であった葛根湯による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸誌，1: 135-140, 2012.
61. 瀧口純司，他．健康食品 (ニューアイリタン) による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸誌，1: 394-398, 2012.
62. 串間尚子，他．テムシロリムスによると考えられた薬剤性肺炎の 1 例．日呼吸誌，1: 558-561, 2012.
63. 鈴木亜衣香，他．意図せぬ再投与で再燃したクロルプロマジンによる薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸誌，2: 223-227, 2013.
64. 中川淳，他．人工呼吸器管理を要した荊芥連翹湯による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸誌，2: 249-253, 2013.
65. 石綿司，他．再曝露により診断した輸入瘦身用健康食品による好酸球性肺炎の 1 例．日呼吸誌，2: 259-263, 2013.
66. 田尻守祐，他．コンドロイチン・ヒアルロン

- 酸が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の 1 例．日呼吸誌, 2: 395-400, 2013.
67. 藤田総文, 他．ダビガトランエテキシラートによる薬剤性好酸球性肺炎の 1 例．日呼吸誌, 2: 414-418, 2013.
68. 巴山紀子, 他．パニツムマブによる薬剤性肺障害が疑われた 2 例．日呼吸誌, 2: 419-423, 2013.
69. 西山明宏, 他．リファブチンによる薬剤性肺炎が疑われた 1 症例．日呼吸誌, 2: 456-460, 2013.
70. 加藤元康, 他．ジアフェニルスルホンが被疑薬とされステロイド治療を要した好酸球性肺炎の 1 例．日呼吸誌, 2: 550-555, 2013.
71. 市川晶博, 他．メシル酸イマチニブによる結節を伴った間質性肺炎の 1 例．日呼吸誌, 2: 794-798, 2013.
72. 築家直樹, 他．体外式膜型人工肺使用下に集学的治療を行い救命しえた柴朴湯が原因と考えられた薬剤性肺炎．日呼吸誌, 2: 799-803, 2013.
73. 井上勝博, 他．クロピドグレル (clopidogrel) による器質化肺炎の 1 例．日呼吸誌, 3: 79-83, 2014.
74. 武田倫子, 他．エベロリムス (サーティカン) による薬剤性肺障害の 1 例．日呼吸誌, 3: 227-231, 2014.

長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の 予後調査と予後予測因子の前向き検討（本年度進捗）

谷口 博之^{*1}、片岡 健介¹、近藤 康博¹、三嶋 理晃²、吾妻安 良太³、
阪東 政司⁴、井上 義一⁵、小倉 高志⁶、本間 栄⁷

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 1 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 | 2 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 |
| 3 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門 | 4 自治医科大学 呼吸器内科 |
| 5 NHO 近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部 | |
| 6 神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科 | 7 東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科 |

本邦の日常診療において、特発性肺線維症（IPF）に対する長期酸素療法（long term oxygen therapy: LTOT）は広く導入されているが、実際にどのような IPF 患者を対象に導入されているのか、導入されてからの生命予後はどの程度であるのか、また生命予後を予測する因子は何なのか、についてのデータは皆無に近い。LTOT 導入される IPF の生命予後と予後予測因子を調査することを目的とし、多施設共同前向き観察研究を開始しており、本年度の進捗状況と中間解析結果を報告する。

緒言

ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン¹⁾によると、非薬物的治療として、低酸素を伴う IPF に対する長期酸素療法（long term oxygen therapy: LTOT）はエビデンスが乏しいものの、「安静時低酸素を認める場合は、strong recommendation」と記されており、日常臨床においても広く行われているのが現状である²⁾。しかしながら、実際にどのような IPF 患者を対象に導入されているのか、導入されてからの生命予後はどの程度であるのか、についてのデータは皆無に近く、このように進行した状態の IPF 患者の予後規定因子も不明である。

目的

LTOT 導入される IPF 患者の予後や予後予測因子を調査すること。

方法

研究デザイン：多施設前向き観察研究。

研究協力施設：厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班に所属する各施設

対象症例：

研究協力施設において新規に LTOT 導入される IPF 患者のうち、本研究参画に対して同意が得られる症例。IPF の診断は ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインに準ずる。

研究期間：

各施設において倫理委員会の通過後 2 年間を登録期間（延長について後述）とし、最終症例の登録後 3 年間を追跡期間とする。

IPF 患者の LTOT 導入時に調査票を記入し登録をする。登録された患者の予後追跡を行う。

観察項目：

LTOT 導入日、年齢、性別、医療機関にて初めて間質性肺炎を指摘された年齢、外科的肺生検有無
LTOT 初期設定、酸素供給機種

喫煙歴

ガイドラインに準じた HRCT パターン分類

(Consistent、Possible、Inconsistent)

CTによる上肺の気腫性変化の割合(目測 5% 未満)

体格(身長、体重)

呼吸機能検査(VC、FVC、FEV1/FVC、DLco)

動脈血液ガス(採血時の酸素吸入条件、PaO₂、PaCO₂)

6分間歩行テスト(評価時の酸素吸入条件、6分間歩行距離、テスト前 SpO₂、最低 SpO₂)

採血データ(白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数、LDH、BNP、KL-6、SP-D、安定期のCRP)

LTOT導入時の治療薬剤(ピルフェニドン、N-アセチルシステイン吸入、ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、シルデナフィル、タダラフィル、ボセンタン、アンブリセンタン、ベラプロスト、利尿剤)

修正 MRC

COPD アセスメントテスト(CAT³⁾) 総合点

Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD⁴⁾) (不安、抑うつ)

予後に影響を与えるような合併症

解析方法

Kaplan-Meier 法により LTOT 導入時からの生存曲線を求める。また予後予測因子を見出すために Mantel-Haenszel 検定を用い、有意差を認める各パラメータに関して比例ハザードモデルを用いて生存率に対する多数の要因の影響を分析する。有意水準は 5% とする。

調査の流れ

新規に LTOT 導入を決定した IPF 患者に対して調査の説明と同意の取得

同意取得可能であれば、同時に修正 MRC を聴取し、CAT と HAD を回収

↓

「登録票」を完成させる

↓

「登録票」を研究事務局へ FAX し登録完了

↓

研究期間終了時に研究事務局より送付される「(転帰) 追跡調査票」を返送し、調査終了

経過報告

本研究は前向き臨床試験のための UMIN 登録が完了しており、研究班所属施設のうち、施設内 IRB 承認が得られた 22 施設(表 1) から順次症例登録が開始されている。2014 年 12 月 8 日現在、15 施設から 88 例の登録があり、症例の概要を以下に示す。なお、目標症例数の 200 例までの集積を目指すため、登録期間の 1 年延長を計画している。また、Primary outcome としている全生存期間と予後規定因子の解析に関しては、全調査期間終了時点に行う(転帰)追跡調査が未回収であるため、行っていない。

中間解析

症例は 88 例、男性 71 例、女性 17 例、平均年齢 70.6 歳、であった。LTOT 機種としては吸着型、酸素圧縮ボンベ、液体酸素型がそれぞれ 45 例、29 例、13 例であった。導入時から LTOT を 24 時間使用しているのは 34 例であった。導入時の労作時流量は平均 2.2L/min であった。登録時収集データのうち、主だったものについて、表 2 に示す。

研究協力施設

公立陶生病院	九州大学胸部疾患研究施設
京都大学	東京医科大学
日本医科大学	東京慈恵会医科大学
自治医科大学	虎の門病院
近畿中央病院胸部疾患センター	福岡大学医学部
神奈川循環器呼吸器センター	埼玉医科大学
東邦大学医療センター大森病院	福島県立医科大学
杏林大学	千葉大学医学部
天理よろづ相談所病院	東京病院
産業医科大学	高知大学
札幌医科大学	名古屋大学
	沖縄県立中部病院

表 1

中間解析 (n=88)

<u>Spirometry</u>		<u>Six min-walk test</u>	
VC (ml)	1881±720	distance (m)	300±154
%VC (%)	59.5±20.7	minSpO ₂ (%)	77.9±12.8
FVC (ml)	1839±733	<u>Dyspnea</u>	
%FVC (%)	61.8±30.3	mMRC (grade)	2.4±1.0
FEV ₁ /FVC (%)	86.0±14.6	<u>Patient reported outcome</u>	
DLco	6.3±2.9	CAT (score)	20.0±8.2
%DLco (%)	40.5±18.6		
<u>BGA -A (room air)</u>		HAD anxiety	6.7±3.7
PaO ₂ (mmHg)	66.9±11.9	HAD depression	6.7±4.2
PaCO ₂ (mmHg)	41.8±6.1		
mean±SD			

表 2

考察

一般的に IPF の予後予測因子としては、ベースラインの呼吸困難感、肺拡散能力低値、運動時低酸素、HRCT での蜂巣肺の範囲、肺高血圧合併などが知られている⁵⁾。CAT は COPD の健康関連 QOL を評価する簡便な質問票として、考案され実用化されているが、最近、間質性肺炎患者に対しての有用性が報告されている⁶⁾。HAD は不安・うつを定量的に評価する質問票として検証さ

れており⁷⁾、今回の対象症例の心理的因子を評価するのに有用と考えた。本研究班所属の施設において、高い精度で前向きに調査するという手法を用いて、年齢、呼吸機能、IPF 罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動耐容能、呼吸困難、健康関連 QOL、心理的因子といった IPF の予後予測となり得る可能性のある多面的なパラメータについて、収集解析することを目指す。

結論

このたび、LTOT 導入される IPF 患者を前向きに症例集積し、LTOT 導入時の患者背景、生命予後、予後規定の予測因子を評価するための前向きプロトコールを作成し、症例集積を開始している。同様の解析は前例がなく、酸素療法導入されるような進行例の IPF 患者の治療を行っていく上で、有用なデータが得られると期待される。目標症例数までの登録継続中であり、症例集積後の予後調査を完了次第、全生存期間や予後予測因子の解析を行う予定である。

参考文献

- 1 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 2 日本呼吸器学会 肺生理専門委員会 在宅呼吸ケア白書ワーキンググループ. 呼吸ケア白書 2010. 株式会社メディカルレビュー社 .2010.
- 3 Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-654.
- 4 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;36:1067-1072.
- 5 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.
- 6 Nagata K, Tomii K, Otsuka K, et al. Evaluation of the COPD assessment test (CAT) for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology.* 2012 17:506-512.
- 7 Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, et al. Screening for psychological distress in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28:333-338.

特発性肺線維症患者に対する Pirfenidone 治療効果予測の検討

谷口 博之*、片岡 健介、近藤 康博、木村 智樹、松田 俊明、横山 俊樹

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科

*研究協力者

緒言

特発性肺線維症 (IPF) は治療が困難な慢性進行性の難治疾患である。最近報告された臨床研究データ¹⁻⁴⁾では、Pirfenidone (PFD) は IPF の疾患進行を抑制し、生命予後を改善することが示されている。本邦においては、PFD は世界に先駆けて 2008 年 10 月に承認され、今日に至るまで臨床の現場において、多く使用実績が積み重ねられてきている。PFD はすべての IPF 症例に一律に有効というわけではなく、中には効果の手ごたえが得られない症例も存在する。PFD の治療効果が期待できる IPF 患者を予測し抽出することができるのか、実臨床で得られたデータをもとに後方視的調査研究を行った。

目的

IPF 患者において、PFD 治療の効果を予測する因子を見出すこと。

方法

研究デザイン：後方視的調査研究。

対象症例：公立陶生病院にて 2008 年 12 月 1 日から 2012 年 11 月 30 日までの 4 年間に PFD を開始した IPF 患者を対象とした。IPF の診断は ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドライン⁵⁾に従った。

除外基準：PFD 開始時に呼吸機能検査が不能であった症例、PFD 内服期間が合計 30 日未満の症例は検討対象から除外した。

「非悪化群」の定義：PFD 開始 1 年間で努力性肺活量 (FVC) が改善、もしくは悪化が 10% 未満の症例。

「悪化群」の定義：FVC が 10% 以上低下、もしくは評価不能であった症例。死亡症例。

FVC 推移は相対的な変化率⁶⁾を採用した (下記参照)。

$(FVC_{1\text{年後}} - FVC_{\text{ベースライン}}) / FVC_{\text{ベースライン}}$

評価項目：年齢、性別、Body mass index (BMI)、IPF 罹病期間、喫煙歴、外科的肺生検の有無、FVC、FEV1/FVC、DLco、PaO₂、PaCO₂、St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)、Baseline Dyspnea Index (BDI)、6 分間歩行テスト (6MWT)、6MWT 後の最低酸素飽和度、血清 KL-6 値。

統計的手法：連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。名義変数は Fisher's exact 検定を用いて比較した。「非悪化」を予測する因子を抽出するためにロジスティック解析を行った。その際に単変量解析にて p 値が 0.05 未満の因子を多変量解析にかけた。 p 値は 0.05 未満を有意水準とした。多変量解析にて抽出される因子については「非悪化」を予測する ROC 曲線を示す。Kaplan-Meier 法により「非悪化群」と「悪化群」の生存曲線を引き、Log-rank 検定を行う。

結果

対象症例は 107 例であり、男性 82 例 (76.6%)、外科的肺生検ありは 51 例 (47.7%)、IPF 罹病期間は 39.8 ± 44.8 か月、FVC は $67.0 \pm 17.1\%$ であった。詳細を表 1 に示した。図 1 のごとく「非悪化群」は 49 例 (45.8%) であった。「非悪化群」「悪化群」別に PFD 開始時点の各種パラメーターを表 1 に示した。ロジスティック解析 (表 2) では単変量解析にて BMI、FVC、FEV1/FVC、外科的肺生検あり、SGRQ、BDI、6MWT の 7 つが有意な因

	Mean±SD			
	全例(n=107)	非悪化群(n=49)	悪化群(n=58)	p value
Age, y	67.0±7.5	66.4±7.8	67.4±7.3	0.584
Male sex, no.(%)	82 (76.6)	37 (75.5)	45 (77.6)	0.980
BMI, kg/m ²	23.2±4.1	25.2±3.8	21.5±3.6	<0.001
Former smoker, no.(%)	75 (70.0)	35 (71.4)	40 (69.0)	0.946
Surgical lung biopsy, no.(%)	51 (47.7)	32 (65.3)	19 (32.8)	0.002
Time since diagnosis, m	39.8±44.8	45.6±53.5	34.8±35.6	0.259
FVC, % pred.	67.0±17.1	75.3±16.3	60.3±14.7	<0.001
FEV ₁ /FVC, %	88.4±8.1	85.2±7.9	91.1±7.4	<0.001
DL _{CO} , % pred.	44.4±17.7	47.8±18.9	41.3±16.0	0.095
PaO ₂ , Torr	76.4±12.1	78.0±11.9	75.1±12.3	0.259
PaCO ₂ , Torr	41.8±4.3	41.3±4.0	42.3±4.5	0.288
SGRQ, points	49.3±23.3	42.5±23.2	55.1±20.8	0.007
BDI, points	6.9±2.8	7.7±2.6	6.2±2.8	0.008
6MWT distance, m	487±150	524±143	455±149	0.026
lowest SpO ₂ during 6MWT, %	78.2±9.5	80.0±9.7	76.6±9.2	0.047
serum KL-6, U/ml	1322±866	1204±669	1421±998	0.305

表 1 Pirfenidone 開始時のデータ (両群)

	Odds ratio	95% CI	p value
<i>Univariate analysis</i>			
BMI	1.31	1.15-1.49	<0.001
FVC	1.07	1.04-1.10	<0.001
FEV1/FVC	0.90	0.85-0.95	<0.001
surgical lung biopsy	3.86	1.73-8.64	0.001
SGRQ	0.97	0.96-0.99	0.006
BDI	1.23	1.06-1.42	0.007
6MWT distance	1.00	1.00-1.01	0.024
<i>Multivariate analysis</i>			
BMI	1.23	1.04-1.44	0.014
FVC	1.01	1.01-1.09	0.018

Only variables with p value < 0.05 are shown in the table.

表 2 非悪化を予測する因子 (Logistic regression model)

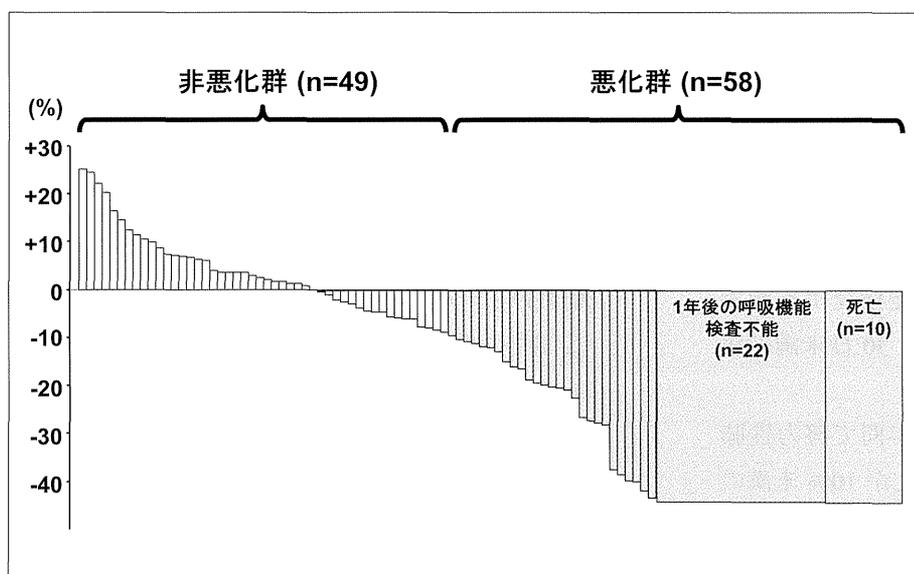


図 1 努力性肺活量の変化率 (1年後)