

多施設治療研究支援部会報告

研究分担者 吾妻安良太（日本医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】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。PMX 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。その後、本研究班において、IPF 急性増悪に関する PMX 療法の臨床効果についての全国多施設共同による後ろ向き研究が行われ、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 4 週での予後も 70.1%と既報より良好な結果である事を報告している¹⁾。それらの結果を踏襲し、IPF 急性増悪に対する PMX 療法の有効性及び安全性に関する探索的試験を計画し、先進医療 B として実施した。【結果】主要評価項目である PMX 療法開始後 4 週間時点の生存率（95%CI）は 65.0%（40.3%，81.5%）であり、試験開始前に予め設定し、厚生労働省医政局実施の先進医療技術審査部会にて承認された有効性判断基準『本臨床研究における生存率の信頼区間の下限（39%）が、報告されている既存の治療法の生存率上限（実測値、40%）と同等以上とする。』を満たし、有効性が示唆された。【結論】予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患である IPF 急性増悪に対し、本研究で有用性が確認された PMX 療法を医療現場に提供することの臨床的意義は極めて大きいものとする。

A. 研究目的

IPF は一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患であるが、しばしば急性増悪を発症し、致死的な転帰をとる。IPF の急性増悪に対しては、これまでステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が経験的に用いられているが、従来報告では初回急性増悪での生存率約 20%と極めて予後不良であり、有効な治療法は確立していない。近年、IPF 急性増悪病態に対して、PMX 療法の有効性が報告されている。本研究では 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及び免疫抑制剤の併用療法）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した。

B. 研究方法

2014 年 1 月から 2018 年 6 月まで日本医科大学付属病院および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて先進医療 B として実施した（非無作為化、非盲検（オープン）、多施設共同探索的試験）。目標症例数である 20 症例が登録され、解析を行った。

C. 結果

主要評価項目である PMX 療法開始後 4 週間時点の生存率（95%CI）は 65.0%（40.3%，81.5%）であり、試験開始前に予め設定し、厚生労働省医政局実施の先進医療技術審査部会にて承認された有効性判断基準『本臨床研究における生存率の信頼区間の下限（39%）が、報告されている既存の治療法の生存率上限（実測値、40%）と同等以上とする。』を満たし、有効性が示唆された。副次評価項目である PMX 療法開始後 12 週間時点の生存率（95%CI）は 50.0%（27.1%，

69.2%）であった。（図 1）

肺酸素化能については、AaD02 及び P/F 比の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、AaD02 は 2 本目 PMX 療法施行終了時（平均値 ± 標準偏差（p 値）: -56.2 ± 86.0 mmHg（ $p=0.0195$ ）以下同様）、P/F 比は 2 本目 PMX 療法施行終了時（ 63.0 ± 74.4 mmHg（ $p=0.0054$ ））及び 3 本目 PMX 療法施行終了時（ 113.2 ± 85.0 mmHg（ $p=0.0070$ ））で有意な改善が認められた。AaD02 及び P/F 比いずれも、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。

胸部画像の PMX 療法終了後 24 時間時点、72 時間時点、1 週間時点、PMX 療法開始後 4 週間時点及び 12 週間時点の改善率は、胸部 X 線画像所見では 37.5%、42.9%、73.3%、66.7%及び 75.0%、胸部 HRCT 画像所見では 50.0%、100.0%、100.0%、81.1%及び 100.0%であった。

血中 CRP の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、1 本目 PMX 療法施行終了時（平均値 ± 標準偏差（p 値）: -2.03 ± 2.31 mg/dL（ $p=0.0111$ ）以下同様）及び 2 本目 PMX 療法施行終了時（ -4.07 ± 3.91 mg/dL（ $p=0.0018$ ））で有意な改善が認められ、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。

また安全性については、本研究を実施する医師とは独立した 3 名の医学専門家により構成された評価委員会で審議され、PMX 療法の安全性については、臨床使用上、十分に許容できる範囲であり特段の問題はないと判断するとの結論を得た。

D. 考察

本研究では、IPF 急性増悪患者に対する PMX 療法の

有効性、安全性について検討した。

有効性については、主要評価項目の有効性判断基準を「本臨床研究における生存率の信頼区間の下限（39%）が、報告されている既存の治療法の生存率上限（実測値，40%）と同等以上」と設定しており、本臨床研究の結果、4週間時点の生存率の95%CIの下限が40.3%であったことから、基準を満たし、有効性が示唆された。

上記4週間時点の生存率（65.0%）及び副次評価項目である12週間時点の生存率（50.0%）は、先行研究である本研究班による全国規模での後ろ向き検討¹⁾と同様の良好な結果であり、前向き研究によって改めてPMX療法の有効性が示されたといえる。近年、IPF急性増悪患者に対し、PMX療法の施行群、非施行群を比較した後ろ向きコホート研究において、PMX療法施行群は非施行群と比較し有意に生存率が改善することが報告されており^{2),3)}、PMX療法はIPF急性増悪患者に対し、有効であると考えられる。

また肺酸素化能については、AaDO₂は2本目PMX療法施行終了時、P/F比は2本目PMX療法施行終了時及び3本目PMX療法施行終了時で有意な改善が認められた。AaDO₂及びP/F比いずれも、PMX療法施行開始後12週間時点まで改善は維持された。同様に胸部画像、血中CRPも改善が認められており、過去報告と矛盾のない結果が得られた^{1),2),3),4)}。

安全性については、評価委員会にて、臨床使用上、十分に許容できる範囲であり特段の問題はないと判断するとの結論を得た。

以上のことから、IPFの急性増悪に対するPMX療法の施行により、生存率は既存治療と比べて大きく向上し、肺酸素化能、胸部画像所見が改善することが確認された。また、安全性についても臨床使用上、特段の問題はなかったことから、PMX療法は有用な治療法であることが確認された。

予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患であるIPF急性増悪に対し、本臨床研究で有用性が確認されたPMX療法を医療現場に提供することの臨床的意義は極めて大きいものと考えられる。

なお、本臨床研究の結果を活用した承認申請について企業で検討がなされている。

E. 文献

1. Abe S, Azuma A, Mukae H et al : Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation : a multicenter retrospective analysis. *Internal Med* 2012 ; 51 : 1487-1491.
2. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, Kono M, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med*. 2015;15:15.
3. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, Murata Y, Sakamoto K, Koutoku W, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern Med*. 2016; 55(24): 3551- 9.
4. Enomoto N, Suda T, Uto T, Kato M, Kaida Y, Ozawa Y, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology*. 2008;13(3):452-60.

F. 健康危険情報：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：なし

図1 PMX療法開始後の生存率

