

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<sup>1)</sup>。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 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

【実施期間・施設】

2014 年 1 月から 2018 年 6 月（経過観察期間終了）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

【研究デザイン】

非無作為化、非盲検（オープン）、多施設共同探索的試験

【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）

【目標症例数】

20 例

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
- 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 ヶ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
  - 呼吸困難の増強
  - 胸部画像（原則として HRCT 所見）で蜂巢肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影

- PaO<sub>2</sub> の低下（同一条件下で PaO<sub>2</sub> 10 mmHg 以上）

- 4) 登録時の P/F 比が 300 未満の患者
- 5) 同意取得以前に、PMX 療法の施行経験がない患者

【実施方法】

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（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）に加えて、トレミキシンを用いた PMX 療法を施行する。PMX 療法は、抗凝固薬（ナファモスタットメシレート 30 mg/時）投与下で、流量 60~100 mL/分、トレミキシン 1 本につき 6 時間以上（24 時間まで）、最低 2 本（最大 3 本）を使用することとし、PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察する。

【主要評価項目】

PMX 療法開始後 4 週間の生存率（Kaplan- Meier 法）

【副次評価項目】

- 1) 肺酸素化能（P/F 比、AaDO<sub>2</sub>）の短期効果
- 2) 胸部画像（X 線画像又は HRCT 画像）の短期及び中期効果
- 3) 血中 CRP の短期効果
- 4) 肺酸素化能（P/F 比、AaDO<sub>2</sub>）の中期効果
- 5) 人工呼吸器の使用期間
- 6) PMX 療法開始後 12 週間の生存率（Kaplan-Meier 法）

【安全性に関する項目】

PMX 療法開始時点から経過観察期間（PMX 療法開始後 12 週間）終了時までに発現した有害事象（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、その症状、発現日、程度、重篤度、予測可能性、トレミキシンとの因果関係を調査する。

C. 結果

目標症例数である 20 症例が登録され、解析を行い、2019 年 3 月に総括報告書を厚生労働省に提出した。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。肺酸素化能については、AaDO<sub>2</sub> 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、AaDO<sub>2</sub> 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。また血中 CRP についても、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。胸部画像についても同様に改善が見られた。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、特段の問題はないと判断するとの結論を得た。

#### D. 考察

本研究において、IPF 急性増悪患者に対する PMX 療法による有意な肺酸素化能 (AaDO<sub>2</sub> 及び P/F 比) の改善や予後の有効性が示され、安全性についても臨床使用上、特段の問題ないことが示された。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<sup>1)</sup>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<sup>2),3)</sup>、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。PMX は血中のエンドトキシンを除去し、グラム陰性桿菌に伴う敗血症性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、その後、エンドトキシンの関与しないグラム陽性球菌による敗血症や敗血症性 ARDS の症例についてもその有効性

が報告され、作用機序に関し、エンドトキシン以外のメディエーターの関与が推測された。ARDS と同様の DAD 病態を呈する IPF 急性増悪に対しても、2006 年にその有用性が報告されて以来、多数の施設から報告がされている。IPF 急性増悪に対する PMX の作用機序は明らかではないが、治療後の PMX カラムには多数の血球細胞、特に活性化好中球が直接吸着されることが観察されている<sup>4)</sup>。さらに、PMX 療法後に、IL-9、IL-12、IL-17、VEGF、PDGF 等の血清サイトカインが有意に低下したという報告や<sup>5)</sup>、線維芽細胞において TGF- $\beta$  産生を抑制する血清 IL-7 値が増加したという報告があり<sup>6)</sup>、PMX 療法により活性化好中球を吸着することによって炎症性メディエーターを抑制し、さらには抗線維化作用をもたらしているものと考えられる。

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、現在、本先進医療 B の結果を活用した適応拡大について検討を行っている。企業と連携し当局への相談を進めており、現在、データの再モニタリングを実施中である。

#### 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: 1487-91.
2. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, 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, 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. 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(4): 321-6.
5. Oishi K, Miura-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
6. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al.

Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis : serum IL-7 as a prognostic marker. Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis. 2011;28:113-22

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

F. 健康危険情報：なし