

## 特発性肺線維症の急性増悪に対する遺伝子組み換え型ヒト可溶性トロンボモジュリンの効果の検討

研究分担者 長瀬隆英  
東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座 教授

### 研究要旨

特発性肺線維症の死因で最も多いのは急性増悪である。特発性肺線維症の急性増悪に対する確立した治療法は存在しない。特発性肺線維症における遺伝子組み換え型ヒト可溶性トロンボモジュリンの有効性と安全性を評価することを目的とした。

厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班のデータベースを用いて、2014 年 7 月から 2018 年 3 月までの期間に特発性肺線維症で入院し高用量のステロイドパルス療法と人工呼吸器管理が行われた症例を同定した。高用量の mPSL のみの群（対照群）と高用量の mPSL に加えて遺伝子組み換え型ヒト可溶性トロンボモジュリンが投与された群（トロンボモジュリン群）を比較した。安定化逆確率による重みづけ法を用いて背景調整を行った。主要評価項目は、在院死亡とし、副次的評価項目は 14 日および 28 日の在院死亡、出血イベントと在院日数とした。

対照群とトロンボモジュリン群の在院死亡はそれぞれ 75.9%と 76.9%であった。安定化逆確率による重みづけ法で調整後も両群に有意差はなく、トロンボモジュリン群の対照群に対するオッズ比は 1.15(95%信頼区間: 0.71-1.84; P=0.57)であった。副次的アウトカムも両群に有意差を認めなかった。

重症呼吸不全をきたした特発性肺線維症の急性増悪症例では、トロンボモジュリンの上乗せと良好なアウトカムとの関連は認めなかった。

共同研究者：

城大祐、漆山博和

栗野暢康、出雲雄大、猪俣稔（日本赤十字社医療センター）

森田光治良、松居宏樹、康永秀生（東京大学大学院臨床疫学・経済学）

伏見清秀（東京医科歯科大学大学院医療政策情報学分野）

### A. 研究目的

特発性肺線維症の急性増悪に対する遺伝子組み換え型ヒト可溶性トロンボモジュリンの有効性と安全性を評価すること。

### B. 研究方法

厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班のデータベースを用いて、2014 年 7 月から 2018 年 3 月までの期間に特発性肺線維症で入院しメチルプレドニン換算で 1 日あたり 500-1000 mg 高用量のステロイドパルス療法が行われた症例を同定しそのデータを用いた。まず、15 歳以上の特発性間質性肺炎を ICD-10 コードの J841, J848 と J849 で同定した。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎を日本語病名で同定し除外、さらに二次性の間質性肺炎は ICD-10 コードで除外した。入院日に CT を施行し、入院 4 日目までにステロイドパルス療法を 3 日以上施行したものを検討対象とした。ただし、入院日に利尿剤、心不全治療薬、および大動脈内バルーンパンピング法が開始された症例は除外した。さらに、人工呼吸器管理を行わなかった症例、6 日以内の退院症例は除外した。高用量の mPSL のみの群（対照群）と高用量の mPSL に加えて遺伝子組み換

え型ヒト可溶性トロンボモジュリンが投与された群（トロンボモジュリン群）を比較した。主要評価項目は、在院死亡とし、副次的評価項目は 14 日および 28 日の在院死亡、出血イベントと在院日数とした。安定化逆確率による重みづけ法を用いて両群の背景調整を行い、標準化差が 20%未満であれば両群のバランスは良好と判断した。施設内クラスターを考慮した一般化線型モデルも用いてオッズ比と 95%信頼区間を算出した。在院日数は生存退院症例のみを対象とし、ポアソン回帰で発生率比と 95%信頼区間を算出した。P=0.05 を有意とした。

## C. 研究結果

適格基準、除外基準により特発性肺線維症の急性増悪で入院しステロイドパルス療法を要した症例として 11086 人を同定した。そのうち、人工呼吸器管理を要した 2814 例を検討対象とした。対照群は 2602 例、トロンボモジュリン群は 212 例であった。逆確率による重み付けにより患者背景の調整が行われた対照群 2611 例とトロンボモジュリン群 190 例の比較を行った。在院死亡は対照群で 76.2% (1976/2602) であり、トロンボモジュリン群で 78.4% (149/190) であり、オッズ比は 1.15 (95%信頼区間: 0.71-1.84; P=0.57) であった。14 日と 28 日 在院死亡のオッズ比はそれぞれ、0.80 (95%信頼区間 0.48-1.32; p=0.38) と 0.79 (95%信頼区間 0.53-1.19; p=0.26) であった。出血イベントのオッズ比は、1.60 (95% 信頼区間 0.70-3.64; p=0.27) であった。生存退院症例における在院日数の発生率比は 1.18 (95% CI 0.93-1.50; p=0.18) であった。

## D. 考察

在院死亡、14 日と 28 日 在院死亡、出血イベント、在院日数のいずれにおいてもトロンボモジュリン群と対照群に有意差は見られなかった。

本研究では、人工呼吸器管理を要する重症呼吸不全の患者のみを検討対象としたために既報よりも在院死亡率は既報よりも高かった。そのような重症呼吸不全を呈した症例においては、トロンボモジュリンの有効性は明らかでなかった。

トロンボモジュリンの作用機序から出血リスクを考慮する必要がある。しかし既報と同様に本研究では出血イベントは非常に稀であり両群に有意差を認めなかった。

本研究の強みは、非常に多くの特発性肺線維症の急性増悪症例を評価することにより、測定可能な多くの交絡の調整が行えた点にある。限界は、DPC データベースに存在しない未測定の間接については調整出来ない点あげられる。また、IPF の診断は必ずしも専門医によってなされていない可能性があり、また、画像所見などは確認できていない点も本研究の限界である。

## E. 結論

重症呼吸不全をきたした特発性肺線維症の急性増悪症例では、トロンボモジュリンの上乗せと良好なアウトカムとの関連は認めなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Awano N, Jo T, Izumo T, Inomata M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Urushiyama H, Nagase T, Yasunaga H. Recombinant human soluble thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide observational study. *J Intensive Care*. 2022;10(1):14. doi: 10.1186/s40560-022-00608-5.

### 2. 学会発表

第 62 回日本呼吸器学会学術講演会 一般演題 English Oral Presentation

RESEARCH

Open Access



# Recombinant human soluble thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide observational study

Nobuyasu Awano<sup>1\*</sup> , Taisuke Jo<sup>2,3</sup>, Takehiro Izumo<sup>1</sup>, Minoru Inomata<sup>1</sup>, Kojiro Morita<sup>4,5</sup>, Hiroki Matsui<sup>4</sup>, Kiyohide Fushimi<sup>6</sup>, Hirokazu Urushiyama<sup>3</sup>, Takahide Nagase<sup>3</sup> and Hideo Yasunaga<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) is the leading cause of death among patients with IPF. However, there is no established treatment for this condition. Hence, we aimed to investigate the effectiveness and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) for the treatment of AE-IPF.

**Methods:** Data were retrospectively collected from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database from 1 January 2014 to 31 March 2018. We identified adult patients with IPF who received high-dose methylprednisolone (mPSL) therapy and mechanical ventilation upon admission. Eligible patients ( $n = 2814$ ) were divided into those receiving high-dose mPSL alone (mPSL alone group,  $n = 2602$ ) and rTM combined with high-dose mPSL (rTM group,  $n = 212$ ). A stabilised inverse probability of treatment weighting (IPTW) using propensity scores was performed to compare outcomes between the two groups. The primary outcome was in-hospital mortality, and the secondary outcomes were 14- and 28-day mortality, bleeding events and length of hospital stay.

**Results:** The in-hospital mortality rates of the mPSL alone and rTM groups were 75.9% and 76.9%, respectively. The results did not significantly differ between the two groups after performing a stabilised IPTW. The odds ratio of the rTM group compared to the mPSL alone group was 1.15 (95% confidence interval: 0.71–1.84;  $p = 0.57$ ). Moreover, the secondary outcomes did not differ significantly between the two groups.

**Conclusions:** In patients with AE-IPF who developed severe respiratory failure, rTM in addition to high-dose mPSL was not associated with a better outcome.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, Steroids, Recombinant human soluble thrombomodulin, Propensity score, Mortality

## Background

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease characterised by chronic fibrosis. In addition, it has a poor prognosis, with an average survival time of 3–4 years [1]. A previous study showed that acute exacerbation of IPF (AE-IPF) was the leading cause of death among patients with IPF. Moreover, it was correlated with a high mortality, with a mean survival time of

\*Correspondence: awanobu0606@hotmail.co.jp

<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150-8935, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

