

ワークショップ3 急性血液浄化法によるメディエーター制御の最近の動向

間質性肺炎の急性増悪に対する PMX を用いた 血液浄化療法の有効性

石本裕士 原田孝司* 錦戸雅春* 迎 寛 河野 茂

背景と目的

間質性肺炎（特に特発性肺線維症（IPF））の急性増悪はほとんどが、びまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage）がその本態であり、死亡率が80%程度とされる予後不良な病態である¹⁾。一般的にステロイド剤、免疫抑制剤、エラスター阻害剤などが用いられるが、その効果に否定的な意見もあり充分な治療法は未だに確立されていない。しかし、最近IPFの急性増悪に対してポリミキシンB固定化カラム（PMX）を用いた血液浄化療法（PMX-DHP）が有用であったとする報告²⁾³⁾がなされ、間質性肺炎の急性増悪に対する新たな治療手段としてPMX-DHPが期待される。そのため、今回われわれは間質性肺炎の急性増悪におけるPMX-DHPの有用性について検討を行った。

対象および方法

2006年2月以降に間質性肺炎（特発性肺線維症2例、塵肺2例、膠原病肺1例、合計5例）の経過中に生じた急性増悪（1ヵ月以内の経過で、①呼吸困難の増強、②高分解能CT所見で新たに生じたスリガラス状陰影、③動脈血酸素分圧の低下、の全てが見られ、明らかな感染症や心不全を除外）を発症し、ステロイドパルス療法無効あるいは一時的な効果があってもすぐ再燃がみられた症例に対して、本人もしくは家族の同意の上

でPMX-DHPを実施した。PMX-DHPは大腿静脈に留置したダブルルーメンカテーテルをブランドアクセスとし、血液ポンプ100ml/分にて4時間実施した。症例ごとに2ないし3回のPMX-DHPを実施し、経過中の血液ガス、血清マーカーなどを検討した。

結果

5例中2例は死亡したが、全症例においてPMX-DHP実施2週間後における酸素化の改善が認められた（表1）。また、PMX-DHP実施直前および直後の血球計数、血液ガス所見、間質性肺炎のマーカーの検討では、酸素化の有意な改善（AaDO₂）や、白血球、血小板、SP-A、MCP-1の有意な低下がみられた。また顆粒球エラスターはPMX-DHP直後で有意に増加した（表2）。なお、白血球および血小板にみられた減少は、一時的であり臨床的な問題を生じることはなかった。また、PMX-DHP直後に顆粒球エラスターは有意に増加したが、72時間、2週間後の経過では減少傾向がみられた。72時間、2週間後の経過においてSP-Aは経時的な減少傾向を認めたが、MCP-1には一定の傾向は認められなかつた。

考察

間質性肺炎の急性増悪、特にIPFの急性増悪は予後がきわめて厳しい病態にも関わらず、現

表 1 PMX-DHP を施行した症例の背景と経過

CASE	基礎疾患	年齢	性別	前治療	急性増悪の契機	AaDO ₂ (mmHg)			転帰
						PMX前	2W後	4W後	
1	特発性肺線維症	63	F	PSL 10mg, CPA 50mg	感染(上気道炎)	454.2	296.9	379.4	死亡(6W目)
2	特発性肺線維症	61	F	PSL 10mg, CPA 50mg	明らかな誘因なし	191.2	22.6	40.3	軽快
3	塵肺	83	M	PSL 5mg	感染(上気道炎)	378.2	177.5	N.D.	死亡(3W目)
4	塵肺	82	M	なし	感染(上気道炎)	174.1	22.2	10	軽快
5	膠原病肺(RA)	70	F	PSL 6mg	明らかな誘因なし	459.1	15.7	N.D.	軽快

表 2 PMX-DHP 直前および直後における検査結果の比較

項目	単位(基準値)	PMX直前	PMX直後	T検定
P / F ratio		179.1 ± 126.3	217.7 ± 131.6	N.S.
AaDO ₂	mmHg	273.2 ± 160.7	250.4 ± 166.5	< 0.01
WBC	×10 ⁹ /μl (3.5-9.0)	14.0 ± 5.7	9.3 ± 3.2	< 0.01
Hb	g/dl (11.5-17.0)	12.5 ± 1.5	12.6 ± 1.4	N.S.
PLT	×10 ⁴ /μl (14-33)	16.9 ± 4.5	14.8 ± 4.6	< 0.01
LDH	IU/l (119-229)	593.3 ± 573.0	550.1 ± 466.7	N.S.
KL-6	U/ml (<500)	1985.7 ± 2079.7	2223.1 ± 2578.0	N.S.
SP-D	ng/ml (<110)	179.1 ± 126.3	217.7 ± 131.6	N.S.
SP-A	ng/ml (<43.8)	128.8 ± 85.4	116.8 ± 75.2	< 0.05
MCP-1	pg/ml (<149)	327.3 ± 166.6	194.1 ± 87.9	< 0.01
顆粒球エラスター γ	μg/l (21.6-71.4)	701.2 ± 421.6	1098.5 ± 517.8	< 0.05

(平均 ± 標準偏差)

在、有効な治療手段が確立されていない。しかし、ここ数年において、本病態に対する PMX-DHP の有用性が注目されてきている。今回の検討でも、3 症例の救命に成功しており、死亡した 2 症例においても一時的ではあったが酸素化の改善が認められた。

PMX-DHP は、エンドトキシンに対して中和作用を持つポリミキシン B を固定した纖維を充

填したカラムを用いる血液浄化療法であるが、グラム陽性菌による敗血症症例においても治療効果が見られたことなどから、エンドトキシン以外のメディエーターも吸着するのではないかと考えられている。また、塩酸吸入による非感染性のラット肺障害モデルの検討⁴⁾においても、PMX が有効であることが示されている。今回の検討では、間質性肺炎のマーカーとなる SP-A、MCP-1 の

有意な低下が認められた。顆粒球エラスター γ には有意な上昇が認められたが、その後、72時間、2週間後には低下する傾向が認められた。顆粒球エラスター γ の一過性の上昇の機序として、顆粒球が吸着により活性化される可能性も考えられる。また、間質性肺炎の各種マーカーの変化に解離がある原因として、SP-A は半減期が短いとされており⁵⁾、その結果として鋭敏に病態を反映している可能性も考えられた。酸素化の改善と血清マーカーに減少がみられたことから、PMX-DHP は間質性肺炎の急性増悪に有用である可能性が高いと考えられた。

PMX-DHP ではサイトカインの吸着はされないとされているが、一方、PMX が単核球の NF κ B を介した細胞内情報伝達を打ち消すという報告⁶⁾があり、この様な炎症細胞への作用が、間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP の作用機序である可能性も推察される。

今回の検討では、併用したステロイドパルス療法などの治療が病態に及ぼした影響に関して検討はできていない。作用機序の解明と、比較対象を考慮した大規模な臨床試験などによる効果の確認が今後の課題と考える。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイド

- ドライン作成委員会編：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き, 2004
- 2) 藏原美鈴、平松久弥子、阿部信二、他：間質性肺炎の急性増悪に対するエンドトキシン吸着療法の試み。エンドトキシン血症救命治療研究会誌 9 : 224-228, 2005
- 3) Yoshitsugu Seo, Shinji Abe, Misuzu Kurahara, et al: Beneficial Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) HemoperfusionTreatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Internal Medicine 45 : 1033-1038, 2006
- 4) Kenji Tsushima, Tomonobu Koizumi, Sumiko Yoshikawa, et al: Polymyxin B immobilized column is effective for hydrochloric acid-induced lung injury in rats. European Journal of Pharmacology 535 : 270-279, 2006
- 5) 高橋弘毅、白鳥正典：びまん性肺疾患と血清マーカー。日内会誌 95 : 986-992, 2006
- 6) Hideyuki Tsuzuki, Tohru Tani, Hisao Ueyama, et al: Lipopolysaccharide: Neutralization by Polymyxin B Shuts Down the Signaling Pathway of Nuclear Factor κ B in Peripheral Blood Mononuclear Cells, Even during Activation. Journal of Surgical research 100 : 127-134, 2001