

ポリミキシンB固定化ファイバーを用いた直接血液灌流法 早期開始による間質性肺炎急性増悪の生存率改善の可能性

生方 政光^{1,2} 原 正樹^{1,2} 桃木 久美子^{1,2} 新田 孝作²
太田 哲人¹

¹東京都立駒込病院腎臓内科 ²東京女子医科大学腎臓内科

キーワード：直接血液灌流、間質性肺炎急性増悪、ポリミキシンB固定化カラム

〈要旨〉

【目的】ポリミキシンB固定化ファイバーを用いた直接血液灌流法(PMX-DHP)の間質性肺炎の急性増悪に対する有効性を検討した。【方法】間質性肺炎の急性増悪に対してPMX-DHPを行った14例を対象として、PMX-DHP施行前後の動脈血酸素分圧/吸気酸素濃度比($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; P/F ratio)、バイタル所見、血液検査所見を評価した。また、PMX-DHP施行60日後の生存例(6例)と死亡例(8例)で比較検討した。【結果】バイタル所見や血液検査所見は施行前後に有意な変化を認めなかつたが、P/F ratioは中央値158 [interquartile range (IQR) 124–232]から197 (IQR 142–245)と有意な上昇を示した($p=0.010$)。生存群と死亡群の両群間で臨床的パラメーターに有意差はなかった。生存群における発症からPMX-DHP施行までの日数は6.5日(6.0～7.0日)、死亡群では12日(8.5～21.5日)であり、生存群のほうが早期にPMX-DHPを開始していた($p=0.036$)。【結論】早期のPMX-DHP施行は間質性肺炎急性増悪の生命予後改善に有効である可能性がある。

Early initiation of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column for the acute exacerbation of interstitial pneumonia

Masamitsu Ubukata^{1,2}, Masaki Hara^{1,2}, Kumiko Momoki^{1,2}, Kosaku Nitta², Akihito Ohta¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

²Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Keywords: direct hemoperfusion, acute exacerbation of interstitial pneumonia, polymyxin B-immobilized fiber column

〈Abstract〉

【Background】The acute exacerbation of interstitial pneumonia (IP) has an extremely poor prognosis. Recently, direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) has been employed as an effective treatment for the acute exacerbation of interstitial lung disease. However, there have only been a few reports about the use of PMX-DHP to treat the acute exacerbation of IP.【Materials and Methods】With the aim of investigating the effects of PMX-DHP as a treatment for the acute exacerbation of IP, we retrospectively examined the cases of 14 consecutive patients who were hospitalized at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital between 2014 and 2016 due to the acute exacerbation of IP and were treated with PMX-DHP. The ratio of the arterial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio) and the patients' vital signs and laboratory findings were compared between those obtained before and after PMX-DHP treatment. The survival rate from the 1st PMX-DHP treatment to death was also investigated.【Results】All patients were administered steroid pulse therapy. The other administered medications included cyclophosphamide hydrate in 5 patients, cyclosporine or tacrolimus hydrate in 8 patients, and sivelestat sodium hydrate in 7 patients. The patients' vital signs and laboratory findings did not change significantly after the PMX-DHP treatment, but the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio

improved significantly from 158 (interquartile range [IQR]: 124–232) to 197 (IQR: 142–245) ($p=0.001$). At 60 days after the PMX-DHP therapy, 8 patients had died, and 6 patients had survived. In the surviving group, PMX-DHP was initiated significantly earlier than in the non-surviving group (6.5 {IQR 6–7} days vs. 12 {IQR 8.5–21.5} days; $p=0.036$). 【Conclusions】PMX-DHP might be effective at improving oxygenation in patients that experience the acute exacerbation of IP, and the early initiation of PMX-DHP might improve the prognosis of such patients.

緒　　言

ポリミキシンB固定化ファイバーを用いた直接血液灌流法 (direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: PMX-DHP) はグラム陰性桿菌より產生されるエンドトキシンを除去し、主に腹腔内感染症に伴う敗血症性ショック治療に用いられ、その有効性が示されている¹⁾。また、PMX-DHP はこうしたグラム陰性桿菌敗血症だけでなく、グラム陽性球菌やエンドトキシン陰性の感染症にも有効性が示唆されている^{2~4)}。

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) を代表とする間質性肺炎の急性増悪に対する有効な治療法は確立しておらず、ステロイドや免疫抑制薬が用いられているものの、その病態の臨床経過を十分に抑えられるわけではない。そのため、死亡率は80%近くにのぼり、生存期間は約2.2か月とその予後は著しく不良であることが報告されている⁵⁾。近年、急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者において、PMX-DHP による酸素化の改善や^{4,6,7)}、IPF の急性増悪例での酸素化、KL-6、SP-Aなどの血清マーカー、および生命予後改善効果が示されている^{8~12)}。しかし、どのような症例でよりよい生命予後が得られるのかどうかに関しては未だに明らかではない。今回、われわれは間質性肺炎の急性増悪患者に対する PMX-DHP の治療前後の各種指標の変化、生命予後を検討した。さらに、上記の臨床上の疑問点を検討するために、生存群と死亡群の背景の比較を行った。

I. 対象と方法

2014年1月から2016年5月に東京都立駒込病院で間質性肺炎の急性増悪としてPMX-DHPによる治療を行った14例を対象とした。間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) の急性増悪は特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きに基づき行った¹³⁾。すなわち、1か月以内の経過で、呼吸困難の増強、高分解能CT (high resolution computer tomography: HRCT) 所見で蜂

巣肺所見 + 新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO_2 10 mmHg 以上)、のすべてがみられる場合を急性増悪として診断した。また、IP を特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) と、非特発性間質性肺炎 (non-IIP) の2つのサブグループに層別化した。IP 急性増悪の発症日に関しては呼吸器症状や発熱を認めた日を発症日と定義した。IPF の急性増悪における生存期間は約2.2か月 (約66日) とその予後は著しく不良であることが報告されており⁵⁾、今回生命予後を解析する目的でPMX-DHP 施行から60日後の生死を検討した。さらに、60日後に生存していた症例を生存群、死亡していた症例を死亡群と定義し、IP サブグループやステロイド以外の治療薬、発症から PMX-DHP 施行までの期間、PMX-DHP 施行時間の合計、初回 PMX-DHP 施行前の動脈血酸素分圧/吸気酸素濃度比 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; P/F ratio)、血清マーカーなどの各項目を両群間で比較した。

IP に対する通常の治療は臨床医の判断にて行われており、すべての患者にメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法が行われ、症例によりシクロスボリン (cyclosporine: CyA) やタクロリムス (tacrolimus: TAC)、エンドキサン (cyclophosphamide: CY)、シベレスタットが使用されていた。PMX-DHP のカラムはトレミキシン20-R (東レメディカル、東京) を用いた。PMX-DHP の施行方法としては、大腿静脈または内頸静脈よりバスキュラーアクセスを確保し、血液流量 80~120 mL/min で1回4~8時間、2日間連続で施行した。抗凝固薬はメシリ酸ナファモスタットを 30 mg/時間の速度で投与した。初回 PMX-DHP 施行前と2回の PMX-DHP 施行後の臨床的パラメーターを電子カルテ診療録から抽出し、臨床的パラメーターとしてバイタル所見 (体温、収縮期・拡張期血圧、脈拍) とともに、酸素化や換気状態の程度を評価するために P/F ratio、炎症反応の指標となる白血球、血小板、CRP、厚生労働省の特定疾患認定基準にて用いられている LDH、KL-6、SP-D を抽出した。

統計学的検討としては、得られた値を中央値 (median)、四分位範囲 (inter-quartile range: IQR) で示した。2種類の名義尺度のカテゴリーデータの関

表 1 Comparison of patient characteristics according to survival at 60 days after PMX-DHP

| | Overall (N=14) | Died (N=8) | Survived (N=6) | P value |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------|
| Age, years | 70 (65-75) | 66.5 (62.8-72.8) | 73 (69.5-75) | 0.243 |
| Sex (male/female) | 9/5 | 6/2 | 3/3 | 0.334 |
| Subgroup (IIP/non-IIP) | 6/8 | 3/5 | 3/3 | 0.640 |
| Medication | | | | |
| mPSL pulse, n (%) | 14 (100) | 8 | 6 | — |
| CyA and TAC, n (%) | 8 (57) | 5 | 3 | 0.640 |
| Sivelestat, n (%) | 7 (50) | 4 | 3 | 1.000 |
| CY, n (%) | 5 (36) | 3 | 2 | 0.872 |
| Interval from onset of disease to PMX-DHP administration (days) | 7.0 (6.3-13.0) | 12 (8.5-21.5) | 6.5 (6-7) | 0.036 |
| Total perfusion time (h) | 12 (12-16) | 12 (12-13) | 13 (12-16) | 0.675 |
| P/F ratio | 158 (124-233) | 158 (121-221) | 182 (148-220) | 0.925 |
| WBC, / μ L | 8,350 (7,700-10,025) | 8,350 (7,650-9,275) | 8,550 (7,825-13,175) | 0.651 |
| KL-6, U/mL | 1,035 (247-1,550) | 1,378 (988-1,893) | 289 (163-899) | 0.138 |
| SP-D, ng/mL | 193 (155-330) | 192 (137-296) | 193 (172-330) | 1.000 |
| LDH, U/L | 387 (278-464) | 400 (306-519) | 337 (264-417) | 0.333 |
| CRP, mg/dL | 7.2 (3.7-9.8) | 6.7 (3.9-9.1) | 7.8 (2.9-9.8) | 0.946 |

Statistical analysis was performed by Mann-Whitney U test and Chi-square test. Values are expressed as median and IQR, unless otherwise specified.

PMX: direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column, mPSL: methylprednisolone, CY: cyclophosphamide, CyA: cyclosporine, TAC: tacrolimus hydrate

表 2 Characteristics of the study population (N=14)

| No. | Age | Sex | Subgroup | Diagnosis | Previous therapy | Outcome on day 60 |
|-----|-----|-----|----------|------------------------|------------------|-------------------|
| 1 | 64 | F | non-IIP | CVD | — | dead |
| 2 | 72 | F | non-IIP | drug-induced IP | — | dead |
| 3 | 75 | F | non-IIP | drug-induced IP | MTX, SASP | alive |
| 4 | 75 | M | non-IIP | radiation pneumonitis | — | dead |
| 5 | 71 | M | IIP | idiopathic AIP | — | alive |
| 6 | 59 | M | IIP | idiopathic AIP | — | dead |
| 7 | 69 | M | non-IIP | drug-induced IP | — | alive |
| 8 | 83 | F | IIP | idiopathic AIP | — | alive |
| 9 | 58 | M | non-IIP | Drug-induced IP | — | dead |
| 10 | 67 | M | IIP | IPF in AE | PSL, TAC | dead |
| 11 | 64 | M | IIP | IPF in AE | PSL, CyA | alive |
| 12 | 66 | M | IIP | idiopathic AIP | — | dead |
| 13 | 75 | F | non-IIP | eosinophilic pneumonia | — | alive |
| 14 | 80 | M | non-IIP | CVD | PSL, SASP | dead |

IIP: idiopathic interstitial pneumonia, CVD: collagen vascular disease, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, AIP: acute interstitial pneumonia, AE: acute exacerbation, MTX: methotrexate, SASP: salazosulfapyridine, PSL: prednisolone, CyA: cyclosporine, TAC: tacrolimus hydrate

係は χ^2 検定、対応のない2群間の比較にはMann-Whitneyの検定、対応のある2群間の比較にはWilcoxon符号付順位検定を用いた。また、Kaplan-Meier法による生存曲線にてPMX-DHP施行60日の累積生存率を示し、log rank検定により評価した。p<0.05を統計学的有意差とした。

本臨床研究については、当院内に設置した倫理委員会の承認を得て施行した（承認番号1868）。

II. 結 果

1. 患者背景

全14例の患者背景を表1、2に示す。男性9例、女性5例で年齢の中央値70歳（IQR 65～75歳）であった。IP種別によるサブグループとしては、6例がIIPで、残り8例がnon-IIPであった。non-IIPの内訳は薬剤性間質性肺炎が4例、膠原病に関連した間質性肺炎が2例、放射線性肺臓炎が1例、好酸球性肺炎が1

表3 Treatment modalities administered for the study population

| No. | PMX-DHP | | | | Concomitant treatment | | | | |
|-----|--------------------------|--------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------|----|----------|------------|--|
| | Total perfusion time (h) | Cycles | Interval (days) | Interval from onset to PMX-DHF (days) | mPSL pulse | CY | CyA, TAC | Sivelestat | |
| 1 | 12 | 2 | 1 | 71 | + | + | + | - | |
| 2 | 12 | 2 | 1 | 23 | + | - | + | - | |
| 3 | 12 | 2 | 1 | 7 | + | - | - | - | |
| 4 | 16 | 2 | 1 | 9 | + | - | + | + | |
| 5 | 14 | 2 | 1 | 6 | + | - | - | + | |
| 6 | 12 | 2 | 1 | 21 | + | + | + | + | |
| 7 | 12 | 2 | 1 | 7 | + | - | - | - | |
| 8 | 11 | 2 | 1 | 6 | + | + | + | - | |
| 9 | 11 | 2 | 1 | 14 | + | - | - | + | |
| 10 | 12 | 2 | 1 | 10 | + | - | - | - | |
| 11 | 16 | 2 | 1 | 6 | + | + | + | + | |
| 12 | 16 | 2 | 1 | 7 | + | - | - | + | |
| 13 | 16 | 2 | 1 | 7 | + | - | + | + | |
| 14 | 12 | 2 | 1 | 3 | + | + | + | - | |

PMX-DHP: direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column, mPSL: methylprednisolone, CY: cyclophosphamide, CyA: cyclosporine, TAC: tacrolimus hydrate

表4 Clinical course of patients before and after PMX-DHF therapy (N=14)

| | Before the 1st treatment | After the 2nd treatment | p value |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| P/F ratio | 158 (124–233) | 197 (142–245) | 0.010 |
| Body temperature, °C | 36.7 (36.1–36.7) | 36.4 (36.0–36.5) | 0.101 |
| Systolic blood pressure, mmHg | 117 (100–132) | 127 (117–137) | 0.134 |
| Diastolic blood pressure, mmHg | 68 (61–82) | 74 (69–87) | 0.145 |
| Heart rate, beats/min | 84 (75–92) | 80 (71–92) | 0.428 |
| White blood cell, /μL | 8,350 (7,700–10,025) | 7,650 (5,300–10,550) | 0.422 |
| Platelet count, 10 ⁴ /μL | 18.4 (12.9–23.1) | 15.3 (11.4–21.6) | 0.097 |
| CRP, mg/dL | 7.2 (3.7–9.8) | 2.2 (0.87–4.6) | 0.021 |
| LDH, U/L | 387 (278–464) | 377 (305–402) | 0.867 |
| KL-6, U/mL | 1,035 (247–1,550) | 624 (188–2,832) | 0.188 |
| SP-D, ng/mL | 193 (155–330) | 159 (59.9–353) | 0.156 |

Statistical analysis was performed with the Wilcoxon's signed rank test.

Values are expressed as median and IQR. P/F ratio: PaO₂/FiO₂

例であった。急性増悪の時点で施行されていた治療として、No.3の症例は関節リウマチのためメトトレキサート(methotrexate: MTX), サラゾビリン(salazosulfapyridine: SASP)による治療中で、No.10, 11はIPFのためプレドニゾロン(prednisolone: PSL), CyA, No.14は関節リウマチのためPSL, SASPによる治療中であった。PMX-DHP 施行60日後において8例が死亡し、6例が生存していた(生存率42.9%)。PMX-DHP の計2回の施行時間の合計の中央値は12時間(IQR 12~15.5時間)で、発症からPMX-DHP 施行までの期間の中央値は12日(IQR 8.5~21.5日)であった。全例ステロイドパルス療法が施行されており、CYが5例、TACおよびCyAが8例、シベレスタットが7例で投与されていた(表3)。

2. PMX 施行前後でのP/F ratio, バイタル所見, 血清マーカーの変化

表4に全14症例における初回PMX-DHP 施行前と2回のPMX-DHP 施行後の各種測定項目の変化を示した。P/F ratioは158(IQR 124~233)から197(IQR 142~245)へと有意な上昇を示した(p=0.010)。体温、収縮期血圧や拡張期血圧、脈拍などのバイタル所見は施行前後において有意な変化を認めなかった。血液検査所見に関しては、白血球数は8,350/μL(IQR 7,700~10,025)から7,650/μL(IQR 5,300~10,550)と低下傾向を認めた(p=0.422)、血小板数も18.4×10⁴/μL(IQR 12.9~23.1×10⁴/μL)から15.3×10⁴/μL(IQR 11.4~21.6×10⁴/μL)へと低下傾向を示した(p=0.097)。CRPは7.2 mg/dL(IQR 3.7~9.8 mg/dL)から2.2 mg/dL(0.87~4.6 mg/dL)へと有意に低下した。ほかの血液検査所見はLDH 387 U/L(278~464

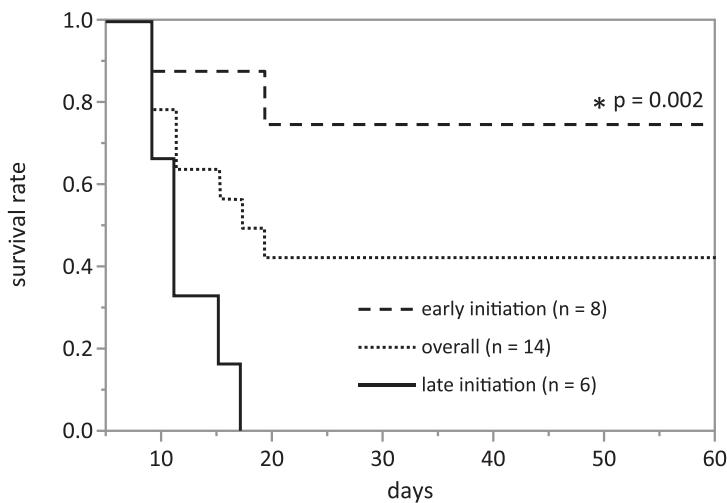


図 1 Kaplan-Meier plot of the survival rate from the 1st PMX-DHP treatment to death ($n=14$, censored at 60 days). The difference between early and late initiation in survival was compared by the log-rank test.

U/L) から 377 U/L (305~402 U/L), KL-6 1,035 U/mL (247~1,550 U/mL) から 624 U/mL (188~2,832 U/mL), SP-D 193 ng/mL (155~330 ng/mL) から 159 ng/mL (59.9~353 ng/mL) へとそれぞれ低下傾向を認めたが有意差は認めなかった ($p=0.867, 0.188, 0.156$)。

3. 生存群と死亡群との比較

PMX-DHP 施行 60 日後において 6 例が生存し, 8 例が死亡していた(生存率 42.9%). P/F ratio や白血球, KL-6, SP-D, LDH などの血清マーカーにおいて両群間に有意差を認めず(表 1), ほかの臨床的パラメーターについても両群間で有意差を認めなかった(data not shown). IIP 6 例では 3 例が生存し, 3 例が死亡, non-IIP では 3 例(薬剤性間質性肺炎 2 例, 好酸球性肺炎 1 例)が生存し, 5 例(薬剤性間質性肺炎 2 例, 膜原病に関連した間質性肺炎 2 例, 放射線性肺臓炎 1 例)が死亡していた. IP サブグループおよび免疫抑制治療の種類による生存群, 死亡群間に有意差を認めなかつた. PMX-DHP 施行時間の合計では生存群 13 時間 (IQR 12~15.5 時間), 死亡群 12 時間 (IQR 12~13 時間) で有意差を認めなかつたが ($p=0.675$), 発症から PMX-DHP 施行までの期間は生存群 6.5 日 (IQR 6~7 日), 死亡群 12 日 (IQR 8.5~21.5 日) で生存群のほうが早期に PMX-DHP を開始していた ($p=0.036$). IP 急性増悪の発症時から PMX-DHP 施行までの日数の中央値である 7 日までに治療開始した 8 例を早期治療開始群 (early initiation), 8 日以降に開始した 6 例を非早期開始群 (late initiation) として, 全 14 例とともにカプランマイヤー曲線を図 1 に示した. 非早期開

始群は 60 日までに全例死亡したが, 早期開始群は 8 例中 6 例が生存しており, 早期開始群で有意な生命予後を認めた ($p=0.002$) (図 1).

III. 考 察

間質性肺炎の急性増悪に対する PMX-DHP 治療前後で有意な P/F ratio の改善を認め, また発症後早期に PMX-DHP 治療を開始していた患者群では 60 日生命予後が有意によかった. CRP は PMX-DHP 施行後に有意に低下しており, 白血球, 血小板数, LDH, KL-6, SP-D などの血液検査所見は PMX-DHP 施行に伴い低下傾向を認めていた.

PMX-DHP による治療は主に循環血液中のエンドトキシンを除去することにより作用し, 吸着カラムの吸着面積が非常に大きいため短時間に最大 90% のエンドトキシンを除去するといわれている¹³⁾. その使用に伴う有害事象の発生率はきわめて低く (<1%), 忍容性の高い治療である¹⁴⁾. 主にはグラム陰性桿菌による敗血症性ショックで用いられ, Cruz らは腹腔内感染症による重症敗血症および敗血症性ショック患者 64 例を対象とした, 多施設ランダム化比較試験においてその有効性を報告している. この試験では, 主要評価項目において敗血症性ショック患者の PMX-DHP 治療群で血圧の上昇および昇圧薬の投与量の減量を認め, 副次的評価項目において臓器障害の指標となる SOFA スコアの上昇だけでなく, P/F ratio の有意な上昇, すなわち酸素化の改善を認めている¹⁾. その機序に関して未だ明らかではないが, 敗血症の急性肺障

害 (acute lung injury: ALI) や ARDSにおいて P/F ratio が改善したとする報告^{15,16)}はほかにもあり、Kushi らは PMX-DHP が好中球エラスター (NE), interleukin(IL)-8, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) などのサイトカインを低下させ、また、NE, IL-8 のそれぞれの低下と P/F ratio の上昇との間に有意な相関を認めており、肺の毛細血管内皮を刺激し、ALI/ARDS の発症と深く関連するとされるこれらの因子を低下させることで、肺酸素化能の改善を認めたのではないかと推測している。ARDS 患者において血清の炎症性物質として、NE, IL-8 以外にも metalloproteinase 9 (MMP-9) や IL-18 は PMX-DHP 治療後に速やかに低下し^{7,17)}、また IL-9, IL-12, IL-17, platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) などの血清サイトカインも PMX-DHP 治療後に有意に低下すると報告されている¹⁸⁾。ARDS は、侵襲や呼吸器症状（急性/増悪）から 1 週間以内に発症し、胸水、肺虚脱、結節ではすべてを説明できない両側性陰影、心不全や輸液過剰では説明できない呼吸不全、かつ P/F ratio の低下を認める際に診断され（通称：Berlin 定義）、診断上 IP の急性増悪と重なることが多い。今回われわれの検討では、血清サイトカインの測定を行ってはいないものの炎症反応である CRP は 7.2 mg/dL (3.7~9.8 mg/dL) から 2.2 mg/dL (0.87~4.6 mg/dL) へと有意に低下した($p=0.021$)。PMX-DHP 治療の前後で P/F ratio が 158 (IQR 124~233) から 197 (IQR 142~245) へ有意に上昇したことに関しては、PMX-DHP の施行により上記のようなサイトカイン除去などの機序が働き、呼吸機能への何らかの有益な影響が作用したのではないかと考えた（表 4）。

生存群においては、死亡群と比較してより早期に PMX-DHP が施行されていた。間質性肺炎は肺の間質を病変の主座としてびまん性に炎症が広がる病態であり、しばしば肺線維症を惹起する。IPF の急性増悪では臨床的には IPF の経過中に急速な呼吸不全が進行し、画像的には新たに両側にびまん性の浸潤陰影が出現し、病理学的には IPF の特徴的所見である usual interstitial pneumonia (UIP) 所見に加え、急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP) の特徴的所見である diffuse alveolar damage (DAD) 所見のオーバーラップが認められる¹⁹⁾。咳、発熱や白血球增多など、肺感染症と紛らわしい所見がしばしばみられ、CRP, LDH, KL-6, SP-A, SP-D などの上昇を認めることが多く、これらは疾患特異性に乏しいが、個々の症例における急性増悪の病状の推移や治療反応

性の評価などには有用とされる¹⁹⁾。急性増悪の治療に関しては、一般的に高用量のステロイドと免疫抑制薬が用いられるが、明らかに有効といえる薬物治療は確立されていない。Takada らは PMX-DHP が間質性肺疾患の急性増悪に有効であり、ステロイドパルス療法と同時に施行した群の生命予後が良かったと報告している^{17,20,21)}。その理由としては、上記のような種々のサイトカインや炎症細胞と間質性肺炎の急性増悪との関連性を指摘し、これらが早急に除去されることで不可逆性の線維化の進行による致死性の呼吸不全が防げたのではないかと推測している²¹⁾。今回われわれの検討において PMX-DHP とステロイドパルス療法を同時に施行したわけではなく、発症後早期に PMX-DHP を施行されているか否かが、生存群と死亡群の分水嶺となっていた。したがって、肺細胞障害や線維化が進行する前に治療を開始できていた可能性が考えられ、早急な PMX-DHP の治療介入が重要であると考えられた。

今回 non-IIP の 8 例のうち、薬剤性間質性肺炎が 4 例と半数で最も多くを占めていた。薬剤性間質性肺炎に対しての PMX-DHP の有用性の報告は症例報告に限られる^{22,23)}。薬剤性間質性肺炎は重篤な経過を生じうるが、その病因に関してはよく理解されておらず、その臨床経過もそれぞれの薬剤によって異なる。被疑薬の中止が治療の重要な部分を占めるが、重篤で急性な経過をたどる場合には一般的にステロイドによる治療が開始される。今回、症例 2 での被疑薬がパクリタキセル、症例 3 はメトトレキサート、症例 7 はテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、症例 9 はオキサリプラチニンがそれぞれ被疑薬として考えられた。それぞれ被疑薬の中止とともにステロイドパルス療法および PMX-DHP が行われ、4 例中 2 例の症例で救命することができた。それぞれ薬理効果の異なる薬剤による薬剤性間質性肺炎であり、一概に評価することは難しいが、一部の重篤な薬剤性間質性肺炎の組織所見は AIP の特徴とされる DAD を示すとされ、その死亡率は約 70% ときわめて生命予後が悪いとされている²⁴⁾。今回半数の症例を救命することができており、こうした重篤な経過が予想される症例においても PMX-DHP の早期の施行が有用と思われ、検討すべき治療法の一つと考えられる。

本研究の限界としては、① 症例数が少ないこと、② 長期生命予後に關して調べられていないことがあげられる。症例数に関しては、本研究は単施設の研究であることや、わが国における IPF の有病率は厚生労働科学研究難治性疾患研究事業びまん性肺疾患に関する調

査研究班によると 10 万人対 10.0 人で 1 年間での急性増悪の発症率は 16.5% 程度と報告²⁵⁾されていることから、それほど少ない症例数ではないと考えられる。今回の検討から早期の PMX-DHP 施行は間質性肺炎の急性増悪の生命予後改善に有効である可能性が示されたが、間質性肺炎の急性増悪例に PMX-DHP を行うことが望ましいかどうかの明確な結論は得られなかつた。本邦においてトレミキシン 20-R の償還価格は約 30 万円と非常に高額であり、本邦での保険適応は「エンドトキシン血症であるもの又はグラム陰性菌感染症が疑われるもの、かつ下記①～④の 2 項目以上を同時に満たすもの（①体温が 38 度以上又は 36 度未満、②心拍数が 90 回/分以上、③呼吸数が 20 回/分以上又は PaCO_2 が 32 mmHg 未満、④白血球数が $12,000/\text{mm}^3$ 以上若しくは $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は桿状核好中球が 10% 以上）」とされる。また、日本集中治療医学会が発表した日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、腹腔内感染症以外の病態については研究が不十分であるため、敗血症性ショックに対しては、標準治療として PMX-DHP を実施しないことが弱く推奨されている²⁶⁾。これらからも、PMX-DHP の適応は限られており、間質性肺炎の急性増悪における PMX-DHP 実施に関しては保険適応の問題や医療費の観点から慎重に検討する必要があり、よりエビデンスレベルの高い報告が待たれる。また本研究は観察研究であり、早期の PMX-DHP 施行と生存率の改善に関連はあるものの因果関係を示すことができなかつた。長期生命予後に関しても、本研究で得られた PMX-DHP 施行 60 日後の生命予後と同じような結果が得られるかに関しては今後の検討が必要と考えられ、今後症例数を増やした長期間の前向き研究が必要と考えられる。

結 論

PMX-DHP は間質性肺炎急性増悪例において酸素化を改善させた。発症後早期に開始することで生命予後の改善につながる可能性がある。

著者の利益相反：投稿論文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

文献

- 1) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 2445-52.
- 2) Kushi H, Nakahara J, Miki T, Okamoto K, Saito T, Tanjo K. Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column inhibits activation of vascular endothelial cells. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 303-7.
- 3) Kushi H, Miki T, Nakahara J, Okamoto K, Saito T, Tanjoh K. Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase. *Blood Purif* 2006; 24: 212-7.
- 4) Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apher* 2002; 17: 97-102.
- 5) Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63.
- 6) Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005; 9: R653-61.
- 7) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004; 22: 256-60.
- 8) 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.
- 9) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45: 1033-8.
- 10) Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multi-center retrospective analysis. *Intern Med* 2012; 51: 1487-91.
- 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) Cruz DN. New trends in polymyxin B hemoperfusion: from 2006 to 2013. *Blood Purif* 2014; 37(Suppl 1): 9-13.
- 13) Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher* 1998; 2: 3-12.

- 14) Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* 2014; 18: 309.
- 15) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11: R47.
- 16) Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008; 13: 452–60.
- 17) Nakamura T, Kawagoe Y, Suzuki T, et al. Changes in plasma interleukin-18 by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber in patients with septic shock. *Blood Purif* 2005; 23: 417–20.
- 18) 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.
- 19) 日本呼吸器学会. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第2版）. 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. 東京: 南江堂, 2011; 67–71.
- 20) Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. *Intern Med* 2007; 46: 1447–54.
- 21) 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.
- 22) Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment for drug-induced severe respiratory failure: report of three cases. *Intern Med* 2010; 49: 59–64.
- 23) Sato N, Kojima K, Horio Y, et al. Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion. *Chest* 2013; 143: 1146–50.
- 24) Swigris JJ, Brown KK. Acute interstitial pneumonia and acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 659–67.
- 25) Arai T, Kagawa T, Sasaki Y, et al. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology* 2016; 21: 1431–7.
- 26) 日本集中治療医学会・日本救急医学会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会編. 日救急医会誌 2017; 28: S130–45.