Ⅲ. 治療

2. 薬物療法の有効性と限界

長谷川直樹

要 旨

ALI/ARDSは肺における過剰な炎症反応（免疫反応）と考えられ，抗炎症薬作用を有する薬剤が臨床試験されてきたが，死亡率の改善は得られていない．しかし失敗の積み重ねにより病態の解明が進み，症候群としての診断基準の限界が指摘されている．また，予後や重要度に関するバイオマーカーの利用や死亡率以外の評価項目の適用，観察研究に基づく解析，などを利用して薬物療法の効果を期待できる症例を前向き，後向きに選択する研究も注目されている．

〔日内会誌 100：1575～1581，2011〕

Key words ALI/ARDS, 薬物療法, 抗炎症作用, バイオマーカー

1. ALI/ARDSの薬物療法

ALI/ARDSは1967年のAshbaughらによる疾患概念の発表¹⁾以来，診断基準の変遷を経ながら1994年のAEECにより定められた診断基準²⁾が使用され現在にいたる．PubMedで検索すると50,000件を越える本症関連の論文が発表されてきたが，未だ生存率をエンドポイントとした無作為臨床試験（Randomized Clinical Trial：RCT）で有効性が確立した薬物はない．本症の本質的病態は“炎症”と考えられ，生体にとっては“疫を免れる”ために必要な免疫反応の一面もある．近年新たな炎症メディエーターやそれが関与する炎症（免疫）反応の発見により，更なる病態の

解明が進んだが，炎症反応（免疫応答）の複雑さも明らかになってきた³⁾．炎症反応の制御はALI/ARDSの主要な治療戦略と考えられるが，単剤で死亡率の改善まで得ることが現実的でないことも認識されはじめている．

1) 臨床現場で使用される薬剤(表 1-1, 1-2, 1-3 参照)

(1) グルココルチコイド (glucocorticoid：GC)

抗炎症薬として副腎皮質ステロイドは大変魅力的であり，本症の提唱以来，発症予防効果や，急性期，後期など病期別にその効果が検討されてきた．①ALI/ARDS発症予防効果：急性期の短期大量療法(メチルプレニゾロン：MP 30 mg/kg×4/日)は感染症の合併などにより有効性が

慶應義塾大学感染制御センター

Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome: progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Treatment; 2. Current status and future direction of pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome.

Naoki Hasegawa: Center for Infectious Diseases and Infection Control, Keio University School of Medicine, Keio University Hospital, Japan.

トピックス

表 1-1. 薬物療法によるALI/ARDSの発症防止効果

薬物	薬理作用	報告	ARDS発症 予防効果
Ketoconazole	イミダゾール系抗真菌薬	SC, n=71 J Trauma 1988 ; 28 : 648 SC, n=54 Crit Care Med 1993 ; 21 : 1635 SC, n=40 J Crit Care 1999 ; 14 : 1 SC, n=595 Ann Surg 2002 ; 236 : 814	あり あり あり なし
α -tocopherol + ascorbic acid	抗酸化作用を有するビタミン		
Methylprednisolone	副腎皮質ステロイド*	MA, (4 studies, n=502 Brit Med J 2008 ; 306 : 1006	なし
rhPAF-acetylhydrolase	サイトカインの合成阻害	MC (phase IIb) n=127 Crit Care Med 2003 ; 31 : 1612	なし

rhPAF : recombinant human Platelet activating factor

SC : single center trial, MC : multicenter trial, MA : metaanalysis

否定された。

(2) ALI/ARDS発症後急性期の使用

発症 2 週間以内にMPを 1~2 mg/kg/日より開始し漸減すると人工換気時間の短縮効果が得られるとの報告もある。2010 年に日本呼吸器学会から発表された「ALI/ARDS診療のためのガイドライン」⁴⁾では感染症の合併や増悪、筋力低下などの副作用に留意しながらGCを使用することを肯定している。約 60% にARDSを合併するとされるSeptic shock (sepsis) の救命率向上を目的に策定されたSurviving Sepsis Campaign guideline⁵⁾では、急性期のハイドロコルチゾン 200 mg/日程度の使用が相対的副腎機能不全を補完し生存率を改善させることが示されている。

(3) ALI/ARDS発症後期使用

発症後 1 週間を経過したころより認められる線維化の抑制を期待してMPを 2 mg/kg/日より 2 週間使用する後期ARDSに対するGC療法はむしろ死亡率の増加を認め、推奨されない。最近も同剤に関するmeta解析が数件発表されているが、基礎疾患や投与開始時期などのばらつきが大きく、依然として明確な結論には至っていない。

2) 好中球エラスターゼ阻害薬

$\alpha 1$ アンチトリプシンなどの好中球エラスターゼ活性阻害効果を期待しにくい炎症の微小環境でも低分子量の好中球エラスターゼ阻害薬であ

るシベレスタットは有効とされる。本剤は我が国で開発され、ALI/ARDSの生存期間改善には寄与しないが、ガス交換の改善ならびに人工呼吸器装着期間やICU滞在期間短縮を期待できることが示され保険収載された。一方、海外での多施設二重盲検試験 (STRIVE試験) ではプラセボに比べて死亡率の改善が示されず、国外では認可されていない。しかしSTRIVE試験には国内試験に比べて明らかに重症度の高い症例が組み入れられているとの指摘もある。また、外傷、熱傷に伴うALI/ARDSでは効果を期待できず適用から外された。本剤は発症早期に使用することが重要であるが、人工呼吸実施が適用基準になっており早期使用の難しいことが問題である。また最近国内外の成績をまとめたsystematic reviewが発表され、酸素化改善作用は期待されるが死亡率の改善には寄与しないことが指摘されている⁶⁾。

3) 最近注目されている薬剤 (表 1-2 参照)

(1) β_2 刺激剤

気管支拡張薬として用いられる β_2 刺激剤は肺動脈領域に存在するアクアポリンなどの水分チャネル活性化を介して、肺動脈、間質の余剰水分排出を促進し水腫を改善させることが知られている。小規模な臨床試験 (BALTI試験) にてSulbutamol点滴静注療法の肺血管外水分量減少効果が

表 1-2. 早期ALI/ARDSに対する効果

薬物	薬理作用	報告	効果
Ketoconazole	Imidazole系 抗真菌薬	MC, n=234 JAMA 2000 ; 283 : 1995	死亡率改善効果なし
Salbutamol (静脈内投与)	$\beta 2$ 刺激剤 水腫改善効果	SC, n=54 AJRCCM 2006 ; 173 : 281	肺血管外水分量減少 効果あり
Salbutamol (気道内投与)	$\beta 2$ 刺激剤 水腫改善効果	MC, n=279 AJRCCM 2009 ; 179 : A2166	人工呼吸器無装着時 間に差なし
Surfactant (吸入)	抗炎症作用	MC (phase III), n=725 NEJM 1996 ; 34 : 1417	死亡率改善効果なし
Surfactant (経気道注入)	抗炎症作用	SC (phase II), n=59 AJRCCM 1997 ; 155 : 1309	安全性に問題なし
Surfactant (経気道注入) rSP-C	抗炎症作用	MC (phase III), n=448 NEJM 2004 ; 3 : 1417	死亡率改善効果なし
Surfactant (経気道注入)	抗炎症作用	MC (phase III), n=800 http://www.clinicaltrials.gov	死亡率改善効果なし
Surfactant (経気道注入)	抗炎症作用	MC (phase III), n=448 JAMA : 2005 ; 293 : 407	死亡率改善あり (小児)
N-acetylcysteine	抗酸化作用	MC, n=46 Chest ; 1997 : 112 : 164	死亡率改善効果なし
Sivelestat	好中球エラス ターゼ阻害	MC (phase III), n=230 J Clin Ther Med ; 1998 : 14 : 289	死亡率改善効果なし
Sivelestat	好中球エラス ターゼ阻害	MC (phase III), n=492 Crit Care Med 2004 ; 32 : 1695	死亡率改善効果なし
Sivelestat	好中球エラス ターゼ阻害	MA, n=492 Int Med 2010 ; 32 : 1695	死亡率改善効果なし
Prostaglandin E	抗炎症作用	MC (phase III), n=350 Crit Care Med ; 1999 : 27 : 1478	死亡率改善効果なし
Prostaglandin E	抗炎症作用	MC (phase III), n=102 Intensive Care Med ; 2001 : 21 : 1758	死亡率改善効果なし
GM-CSF	抗炎症作用	SC, n=102 Intensive Care Med ; 2002 : 166 : 138	死亡率改善効果なし
GM-CSF	抗炎症作用	MC (phase II), n=10132 http://www.clinicaltrials.gov	死亡率改善効果なし
Lisofylline	サイトカイン 産生抑制	MC (phase II/III), n=235 Crit Care Med 2004 ; 30 : 1	死亡率改善効果なし
Methylprednisolone	副腎皮質ステ ロイド	MC, n=91 NEJM ; 1987 ; 317 : 1565	
Methylprednisolone	副腎皮質ステ ロイド	MC, n=99 Chest ; 2007 ; 131 : 954	効果不明なし
Hydrocortisone	副腎皮質ステ ロイド	MC, (post hoc analysis) n=177 Crit Care Med 2006 ; 34 : 22	死亡率改善効果なし
活性化プロテインC	抗凝固作用	MC (phase II), n=75 AJRCCM 2008 ; 178 : 618	死亡率改善効果なし

SC : single center trial, MC : multicenter trial, MA : metaanalysis

表 1-3. 後期 (線維増殖期) ALI/ARDSに対する薬物療法

薬物	薬理作用	報告	効果
Methylprednisolone	副腎皮質ステロイド	MC, n=24 Chest ; JAMA 1998 ; 280 : 159	死亡率改善効果なし
Methylprednisolone	副腎皮質ステロイド	MC, n=180 NEJM 2006 ; 354 : 1671	死亡率改善効果なし

MC : multicenter trial

報告され⁷⁾, ARDS netではSalbutamol吸入療法による臨床試験が実施された (ALTA試験) が, プラセボに勝る有効性は証明されなかった。

(2) statin

コレステロール合成酵素であるHydroxymethylglutaryl-CoA Reductase阻害薬はサイトカイン産生阻害作用により抗炎症作用を有し,

トピックス

ALI/ARDS動物モデルで肺損傷防止, 軽減作用が示された. 単施設での臨床試験であるが欧州からはSinvastatinの抗炎症効果や臓器不全合併抑制効果が報告された⁸⁾. ARDSnetではSepsic ALIを対象にHydroxymethyleglutaryl-CoA Reductase inhibitorであるRosuvastatinの60日後の死亡率を一次評価項目とする研究(SAILS試験)が進められており間もなく登録が終了する.

(3) Toll-like receptor阻害薬

自然免疫を司るToll like receptor (TLR) の中でもTLR4はグラム陰性桿菌の細胞壁に存在するLPSの作用に必須であり³⁾, sepsisにおける治療標的として期待され, そのpartial antagonist(エリトラン)の重症敗血症を対象とする国際共同臨床試験が進められてきたが, 2011年の年頭に死亡率に有意差を認めなかったことが報告された. ARDS/ALI合併例に関するsubgroup解析の結果が待たれる.

(4) surfactant

小児では子ウシ由来のリン脂質とSPBおよびSPCから成るcalfactantが直接的肺障害に伴うRDSの死亡率改善効果が示され, 成人でも肺炎, 誤嚥, 溺水, 刺激性ガスの吸入などによる直接肺障害に伴うARDSを対象にした第III相臨床試験が進められている.

(5) GM-CSF

好中球, 単核球などに加えて肺胞マクロファージの活性化による肺の防御機能亢進やサーファクタントの代謝に影響し, 免疫細胞の貪食像, 酸化機能を亢進させることが知られている. 発症早期ALI/ARDS例に対する人工呼吸器無装着期間を一次評価項目とする第II相試験では症例登録が終了した.

2. 薬物治療の限界と問題点

ALI/ARDSの薬物治療は抗炎症作用を機序とするものが多い. しかし, 炎症反応の多様性や

複雑性, さらに過剰な炎症反応は組織損傷を惹起するものの生体防御作用や組織修復誘導作用を司ること, などを考慮すると, 単一の薬剤で炎症反応の不利と利点を調整することは難しいと考えられる. 本症の薬物療法およびその臨床試験を進める上での諸問題を我が国の事情も鑑みながら述べる.

1) 疫学的視点から見た問題点

米国におけるALI/ARDSの年間発症率は人口10万対約86.2人/64.0人, オランダ全土では同29.3人/24.0人と報告されている. 一方, 我が国では本症候群の疫学的背景は不明であり⁹⁾, 臨床研究を戦略的に立案, 実施することが難しいばかりか, 症候群としてのALI/ARDSが未だ一般医家に十分理解されていない. たとえば重症肺炎をALI/ARDSではない, と考えている医師は意外に多い.

2) 診断基準, 定義などに関する問題点

現在の診断基準は1992年に米国胸部疾患学会(ATS)と欧州集中治療医学会(ESICM)の合同会議(AECC)にて定められたが, その目的のひとつが診断に必要な評価項目の基準を明らかにし, 治療効果を期待できる軽症例を抽出し, 多施設での臨床研究を推進することであった²⁾. その結果, たとえば室内気に相当するFiO₂を21%ではP/F300におけるPaO₂は92.7 mmHgと予測される. これは我々が本来ALI/ARDSとして想定しない症例が臨床試験に登録される可能性を示唆している.

3) 概念に関連する問題点

ALI/ARDSは疾患名ではなく, 様々な基礎疾患に続発する症候群であり, たとえAECCの診断基準を満たしても, 共通する病態と基礎疾患による個別の病態が混在する可能性がある. これはALI/ARDSが症候群であるための宿命であるが, 治療介入試験では基礎疾患によるentry基準, つまり基礎疾患による除外基準を設けることが重要であろう. さらにALI/ARDSは基礎疾患に

より直接性肺障害と間接性肺障害に分類されるが、気腔側から始まる基礎疾患と、血管腔側から始まる基礎疾患に疾患ごとに続発するALI/ARDSの病態が異なることは容易に想像される。腸管穿孔による腹膜炎に続発するALI/ARDSとレジオネラ肺炎によるALI/ARDSを同じ研究に組み込んで治療効果を比較することが妥当とは考えがたい。数値で表示可能な具体的指標を含まない現在の診断基準では基礎疾患によるheterogeneityは大きな問題である¹⁰⁾。実際、上記のようにsivelestatは間接性肺障害でもsepsisでは効果を期待できるが、外傷では効果を得にくい、サーファクタントは間接性肺障害より直接性肺障害において効果をやすい、などが期待できることが報告されている。

4) 臨床像と病理所見との乖離

本症は発症からの経過時間により、急性期から亜急性期、慢性期へと病期分類される。病理学的にはdiffuse alveolar damage (DAD) とされるが、病理学的検討例の多くが線維化期にいたった高度進展例であり、発症早期のARDSにおける病理像、つまりDADの初期像には不明点が多い¹¹⁾。一方後期ARDSとの臨床診断にて剖検された症例の病理像が必ずしもDADに相当しない点も (ALI/ARDS診断基準のDADに対する感度は75%、特異度84%との指摘もある) 指摘されている¹²⁾。これは病理像から想像、想定された臨床像が必ずしもALI/ARDSに相当しない場合があることを示しており、このような乖離が治療介入試験におけるバイアスになりうることが示唆される。

5) 研究デザイン：エンドポイントの設定や統計解析

1994年のAEECによる診断基準の設定以後、単独薬剤の発症早期使用 (診断後48時間以内) による死亡率改善が評価項目とされてきたが、その限界も指摘されている。しかしALI/ARDSの発症防止効果は示されているが、それが死亡

率の低下に帰着するかが明らかにされていない薬剤もある。またALI/ARDSのような複雑な病態は複数の治療法の併用による相乗、相加効果が予後の改善に寄与する可能性が高いと考えられ、死亡率 (予後の改善) だけを評価項目とする研究デザインには限界があると考えられる¹⁰⁾。

6) 治療の開始時期

治療介入試験の問題点としては基礎疾患の多様性だけでなく、肺損傷に対する薬物投与開始時期のばらつきが大きいことがあげられる。多くの薬剤においてALI/ARDSの発症後に治療開始時期が遅れるほど治療効果を期待しにくくなる事は明らかである。ALI/ARDSの重症化や予後予測に有用なバイオマーカーが実用化すれば、治療開始時期をより正確に定める事ができるであろう¹³⁾。

7) 人工換気による肺傷害の影響

人工換気による物理的な刺激が肺損傷を誘発し、低1回換気量による肺保護的な換気法が予後を改善することが明らかにされたが、現在気道内圧の過剰な上昇を避けることが最も重要な呼吸管理のポイントになっている。以前の臨床試験には肺保護的な人工呼吸管理法がプロトコルに反映されているとは限らないものがあり、人工換気モードが研究結果に影響している可能性を否定できない。

3. 薬物療法の展望

1) 臨床試験導入前の検討

薬物療法は臨床試験に先行して動物実験などにより評価されるが、早急な臨床試験よりも十分な前臨床研究が重要である。さまざまなALI/ARDS動物モデルにおいて投与方法、投与時期に加えて、生理学的、病理組織学的、生化学、分子生物学的な検討を重ねた薬物を臨床試験に応用することが倫理的にも妥当である。

トピックス

表 2. ARDS診断基準改善案

診断項目	改善点
既知の原因疾患 画像：肺水腫に合致するびまん性（両側）浸潤影 酸素化障害（低酸素血症） 発症後 12 ～ 36 時間後 左心不全の除外 肺損傷に特異的な生化学的指標	肺外性と肺内性に分別 胸部CTの利用 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mgHg}$ ($\text{FiO}_2 \geq 0.5$ かつ $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$) $\text{PCWP} \leq 18 \text{ mmHg}$ あるいは左心不全の臨床徴候がない 臨床的に妥当な閾値を設定し利用

(Villar J, et al. Curr Opin Crit Care 17 : 13-17, 2011 より改変)

2) 診断基準の改訂

1994 年の AEEC による ALI/ARDS 診断基準の限界は前記したが、症候群であることを念頭にしながら、問題点に配慮した診断基準の改訂が、今後、薬物療法をただしく評価するためには必須である（表 2）。

3) 胸部画像の利用

HRCT による画像評価と病理組織学的評価との対比は ALI/ARDS における課題である。機種による画質の違いや被爆量への配慮は必要だが欧米諸国との医療制度の違いから、CT を撮影する機会に恵まれる我が国では ALI/ARDS の病状や経過を予測し、薬物療法の適応や効果を評価する指標として HRCT の意義を検討することは有用であろう。現在の診断基準には“両側の浸潤影”，との画像による評価項目があるが立体的な肺をフィルム 1 枚に投影した胸部 X 線の所見には、陰影の性状や肺野の面積の何 % を占めれば基準を満たすか、など具体的な規定はない。

4) 重症度規定、予測因子の発見と実用化

ARDS 発症、重症度、予後などの予測に有用なバイオマーカーや肺における炎症の程度と関連する遺伝子多型に関する研究も進んでおり、成果の臨床試験への応用が期待される¹³⁾。これらの指標による交絡因子の除外は、治療介入試験の質を飛躍的に向上させるであろう。

5) 研究デザインの再考

予後を改善する画期的な薬剤はないものの、これらの結果は必ずしもその治療に意義がない

ことを意味するのではなく、すべての ALI/ARDS に有効ではないことを示唆する。今後は医療経済的視点からも人工呼吸器装着時間や ICU 滞在時間の短縮効果など死亡率の低下以外の評価項目にも注目し、質の高い観察研究からランダム化試験に近い成果を構築できる Propensity Score Analysis¹⁴⁾ などの適用も考慮すべきであろう。

6) 倫理的側面への配慮

ALI/ARDS では呼吸困難や意識障害をきたし、患者から直接研究参加に関する同意を得る事が難しく、家族等が短時間で患者の病状を理解したり、死亡の可能性についても受容しなければならぬこともある。治療制限や撤退に関する基準は無いが、たとえ治療介入試験に参加しても回復の見込みのない患者に関しては尊厳ある死を迎えられるような体制を作ることも重要である。今後の臨床試験には、倫理的観点からも発症早期の症例を組み入れる必要があろう¹⁵⁾。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ashbaugh DG, et al: Acute respiratory distress in adults. Lancet 2 : 319-323, 1967.
- 2) Bernard GR, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149 : 818-824, 1994.
- 3) Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 140 : 805-820, 2010.
- 4) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会

- 編, ALI/ARDS診療のためのガイドライン 第2版. 秀潤社, 2010.
- 5) International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 36: 296–327, 2008.
 - 6) Iwata K, et al: Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS); a systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 49: 2423–2432, 2010.
 - 7) Perkins GD, et al: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 280–287, 2006.
 - 8) Craig TR, et al: A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibition for acute lung injury (The HARP study). *Am J Respir Crit Care Med* 183: 620–626, 2011.
 - 9) 織田成人, 他: 千葉県における急性肺損傷 (ALI)/急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に関する疫学調査—人口当たりの罹患率および転帰に関する多施設前向き共同研究結果. *日救急医学会誌* 18: 219–228, 2007.
 - 10) Takada S, et al: Time to change diagnostic criteria of ARDS towards the disease entity-based subgrouping. *Pulm Pharmacol Ther* 18: 115–119, 2005.
 - 11) Esteban A, et al: Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 141: 440–445, 2004.
 - 12) Papazian L, et al: A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35: 755–762, 2007.
 - 13) Gao L, Barnes KC: Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L713–725, 2009.
 - 14) McCandless LC, et al: Bayesian propensity score analysis for observational data. *Stat Med* 28: 94–112, 2009.
 - 15) 厚生労働省: 終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/s0521-11.html>