話 題

びまん性肺胞傷害 (DAD) に対する血液浄化療法

—PMX 療法 新たな知見—

三 木 隆 弘

駿河台日本大学病院 臨床工学技士室 主任

急性血液浄化療法は、Critical care 領域をはじめとして重症疾患の治療・代替療法として施行されている。急性腎障害をターゲットとした持続的腎代替療法 (CRRT: continuous renal replacement therapy) やエンドトキシン吸着療法 (以下 PMX 療法) などのアフエレンス治療は本学においても積極的に施行されている。CRRT は持続緩徐血液ろ過透析 (CHDF) を代表に急性腎障害・劇症肝炎・重症急性膵炎患者に保険適応されている。持続的に治療を施行することで、循環動態に影響を及ぼしにくく、体内分布の広い病因物質を除去することも可能である。また臨床的には敗血症や多臓器不全といった炎症が病態形成に関わる疾患ではサイトカインをはじめとした各種 mediators の除去効果も知られている。一方、PMX 療法はカラム内に織り込まれたポリスチレン共重合体繊維に固定化されたポリミキシン B によるグラム陰性桿菌の細胞壁成分である LPS (エンドトキシン) の吸着除去を目的としており、血液中のエンドトキシンを選択的に吸着することで循環動態の改善や肺酸素化能の改善が認められ、外科系では下部消化管穿孔例や内科系では重症感染症による敗血症に対する治療効果が得られる。PMX 療法は本邦で開発され、発売より 20 年が経過したが、近年ではヨーロッパを中心に海外でも臨床使用されている。2010 年にはイタリアにおいて初の RCT (EUPHAS study)¹⁾ がおこなわれ、現在、米国では EUPHRATES trial、フランスで ABDO-MIX study の 2 つの RCT が進行中である。さらにグラム陰性菌感染のみならずグラム陽性菌感染症や真菌、さらにはウイルス感染症に対する治療効果が報告され、同時に様々な感染症に対する効果発現機序に関する研究もおこなわれている。我々も PMX 療法の効果として好中球の活性化抑制、ケモカインの産生抑制、血管内皮活性化抑制、マクロファージの活性抑制等を報告してきた²⁾。これらの効果はエンドトキシンを吸着することで得られる間接的な抑制効果であると結論付けた。しかしグラム陰性菌感染症以外の重症感染症に対する効果に対する効果が得られるケースも多く、このことから様々な研究がおこなわれ、エンドトキシンの吸着以外に活性化単球や活性化好中球など細胞成分の吸着が PMX 療法の効果のひとつである

と報告されている³⁾。

様々な病態に対する効果が認められる中で、びまん性肺胞傷害 (DAD: diffuse alveolar damage) に対する効果が注目されている。DAD は急性で高度の肺胞傷害により出現するびまん性肺病変で、DAD を呈する病態には、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や急性間質性肺炎 (AIP)、特発性肺線維症 (IPF) をはじめとする慢性間質性肺炎の急性増悪などが挙げられ、特に急性増悪を発症すると生存期間は中央値 1.3 ヶ月、発症 1 ヶ月の死亡率は 90% 以上と治療反応性が乏しく予後不良な疾患である。IPF の一般的な治療として、副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害薬、低分子ヘパリンをはじめとした薬物療法がおこなわれてきたが、予後は極めて不良であり、新しい治療の確立が望まれていた。初めて IPF に対する PMX の有用性を Seo らが報告し⁴⁾、ステロイドパルス療法が無効であった IPF 急性増悪症例に対して PMX 療法を施行し、酸素化能の改善を認め、人工呼吸器からの離脱が可能であった。DAD に対する PMX の効果発現機序として、カラム自体に好中球の吸着が観察され、これらの細胞は CD62L、CD114 などを発現していることから活性化好中球と推測され⁵⁾、浸出期の DAD における活性化好中球は病態の悪化に大きく関与しており、これら活性化好中球の吸着が臨床効果を得た一つの要因であると考えられている。上述したように PMX 療法は DAD に対する治療の一つとして期待されている。しかしながら IPF 急性増悪に対する PMX 療法は保険適応となつてはならず、今後の保険適応に向けて治験が開始される予定である。

以上、急性血液浄化療法は多種多様な疾患・病態に対しての有用性が示されている。今後も更なる適応の拡大が想定され、予後改善の治療の一つとして効果をもたらすと思われる。

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**: 2445-2452.
- 2) Kushi H, Miki T, Nakahara J, et al. Hemoperfusion with an

- immobilized polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase. *Blood Purif* 2006; **24**: 212–217.
- 3) Kumagai T, Takeyama N, Yabuki T, et al. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock. *Shock* 2010; **34**: 461–466.
- 4) 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**: 1033–1038.
- 5) Abe S, Seo Y, Hayashi K, 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**: 321–326.