

平成30年 2月

山本章裕 学位論文審査要旨

主 査 中 村 廣 繁
副主査 稲 垣 喜 三
同 清 水 英 治

主論文

Leukocytapheresis for the treatment of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias: a pilot study

(特発性間質性肺炎の急性増悪の治療のための白血球除去療法：パイロット研究)

(著者：山本章裕、橋本潔、山崎章、高田美樹、森田正人、舟木佳弘、岡田健作、
照屋靖彦、福嶋健人、清水英治)

平成29年 The Journal of Medical Investigation 64巻 110頁～116頁

参考論文

1. Usefulness of pulse oximeter that can measure SpO₂ to one digit after decimal point

(小数点以下第一位までSpO₂を測定可能なパルスオキシメータの有用性)

(著者：山本章裕、鰐岡直人、衛藤有利、網崎孝志、清水英治)

平成29年 Yonago Acta Medica 60巻 133頁～134頁

学 位 論 文 要 旨

Leukocytapheresis for the treatment of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias: a pilot study

(特発性間質性肺炎の急性増悪の治療のための白血球除去療法：パイロット研究)

特発性間質性肺炎は肺間質がびまん性に障害される原因不明の疾患群である。特発性間質性肺炎患者において、急激に呼吸状態が悪化する急性増悪という病態がある。急性増悪の治療として経験的に副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が使用されるが、その予後は極めて悪い。近年、ポリミキシンB吸着カラムを使用した血液浄化療法やリコンビナントトロンボモジュリンが特発性間質性肺炎急性増悪の予後を改善すると報告されているが、大規模試験での結論が待たれる状況であり、急性増悪の治療法は未だ確立されていない。

白血球除去療法 (leukocytapheresis: LCAP) は関節リウマチや潰瘍性大腸炎の治療で用いられる血液浄化療法である。LCAPが多発性筋炎や皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎を改善したという報告がある。LCAPの効果は活性化した好中球やマクロファージを除去することによると考えられている。これらの炎症細胞は特発性間質性肺炎急性増悪の病態にも関与していると考えられており、LCAPが特発性間質性肺炎急性増悪の治療になり得ると考えた。著者らは本研究でLCAPが特発性間質性肺炎急性増悪患者の30日生存率を改善するかを調査した。

方 法

高分解能コンピューター断層撮影法 (high-resolution computed tomography: HRCT) で特発性間質性肺炎と診断され、かつ急性増悪の定義を満たした6名の患者を対象とした。すべての患者はプロトコールの第2、3、9、10日目にLCAPを実施した。1回のLCAPで3000 mlの血液を60~90分かけて処理した。LCAPと併行して低分子ヘパリンの持続点滴と副腎皮質ステロイドによる治療を行った。低分子ヘパリンの持続点滴は第1日目から第14日目まで行った。副腎皮質ステロイドによる治療として、第1日目および第8日目よりそれぞれ3日間のステロイドパルス療法を実施し、ステロイドパルス療法後は高用量経口ステロイドによる治療を行った。LCAPの有効性は30日生存率およびHRCT、動脈血ガス分析、末梢血中のケミカルメディエーターで評価した。LCAPの安全性の確認の為、有害事象を評価した。

結 果

特発性間質性肺炎急性増悪を発症した6名の患者に介入を行った。6名中5名の患者で30日生存が得られた。生存した5名の患者ではLCAP後に酸素化やHRCT所見の改善が認められた。1名の患者が呼吸不全の進行によって第16病日に死亡した。すべての患者でLCAP後に血清中 lactate dehydrogenase (LDH)、high mobility group box-1 (HMGB-1)、interleukin-18 (IL-18) の有意な低下が認められた。治療関連の有害事象として6名中4名で血小板減少、1名で血圧低下が認められた。血小板減少は無治療で改善し、頭蓋内出血や肺胞出血などの重篤な出血合併症も認められなかった。血圧低下は昇圧剤を使用することなく、LCAPの血液処理速度の減速によって改善した。有害事象の影響でLCAP中止に至った症例はなかった。

考 察

LCAPで治療した6名の特発性間質性肺炎急性増悪患者のうち、5名の患者で30日生存が得られ、酸素化および画像所見の改善が認められた。また、重篤な有害事象は認められなかった。一方で、本試験と同程度の重症度の特発性間質性肺炎急性増悪患者を対象として、副腎皮質ステロイドと低分子ヘパリン併用療法の効果を調べた研究では、30日生存率は60%弱と報告されている。LCAPは特発性間質性肺炎急性増悪に対する有効かつ安全な治療法となり得ると考えられる。肺障害や炎症の指標として測定されるLDHや肺の急性炎症に關与するHMGB-1、特発性肺線維症患者の肺組織に発現するIL-18はLCAP後に全患者で低下していた。LCAPによって活性化白血球や炎症性サイトカインが除去されたことで、肺間質における炎症や肺胞上皮細胞の障害が抑制され、生命予後が改善したと考えられる。本研究の限界として対象患者が少ないことや比較的軽症な症例が多いこと、併用した治療法の効果も含まれていることがあげられるため、より大規模な比較試験を行い、さらなる効果の検証が必要と考えられた。

結 論

本試験では特発性間質性肺炎急性増悪患者6名中5名の30日生存が得られた。副腎皮質ステロイドや低分子ヘパリンの効果を見た過去の報告と比較しても良好な結果であった。本試験では重篤な有害事象は認められなかった。LCAPは特発性間質性肺炎急性増悪患者の安全かつ有効な治療法になり得る可能性があり、さらなる検証が期待される。