

呼吸器疾患領域

急性呼吸窮迫症候群 (CHDF)

アフェレシスの方法	CHDF			
アフェレシスの目的	酸素化改善・循環動態改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR

疾患概念

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、肺炎、外傷、手術、熱傷及び敗血症などの全身性侵襲により肺実質の細胞傷害をきたし、肺毛細血管内皮細胞の広範な傷害による透過性亢進型肺水腫を呈する。何らかの刺激により単球・マクロファージが活性化されサイトカインなどの炎症性メディエータの産生、放出を引き起こし、多臓器不全症候群の一亜型である ARDS を引き起こすと考えられる。活性化された好中球が肺に集積すると、炎症性メディエータの働きにより好中球表面には CD11b などの接着分子が発現し、肺血管内皮細胞上には intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着因子が発現する。その結果、肺に集積した好中球は肺毛細管から肺胞隔壁や肺胞腔内へと遊走してくる。遊走した活性化好中球からは好中球エラストラーゼ、活性酸素などが放出され、肺血管内皮細胞や肺胞上皮細胞に広範な傷害をもたらし、透過性亢進型の肺水腫を呈する。

最新の治療状況

現時点では推奨される薬物治療はない。低1回換気量による人工呼吸器管理は推奨されており、現在は、症例により腹臥位療法なども良好な結果が報告されている。また、PEEP 圧に関しても、患側肺の虚脱を来すような圧でその改善が出てくるのではないかとということが予測されている。

アフェレシスの根拠

低分子炎症性サイトカイン除去や体内水分除去を目的とした CHDF は体外循環への影響が少なく、全身管理に有用である。PMMA 膜による CHDF が炎症性メディエーターを除去することで酸素化能改善が期待されるが、ARDS に対する効果を立証した報告はない。

施行上のポイント

一般的には腎不全を併発した ARDS に対して行うという保険上の規制があるが、本邦の論文ではそれ以外の施行例も認められる。

施行回数・終了のめやす

CHDF の終了の目安として確立されたものはない。酸素化の改善などの呼吸状態や腎不全合併症例では尿量の増加など総合的に判断が必要である。

保険適用* 無

呼吸器疾患領域

急性呼吸窮迫症候群 (Lixelle®)

アフェレシスの方法	β 2-microglobulin adsorption column (Lixelle®)			
アフェレシスの目的	酸素化改善・循環動態改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
			1	

疾患概念

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、肺炎、外傷、手術、熱傷及び敗血症などの全身性侵襲により肺実質の細胞傷害を来し、肺毛細血管内皮細胞の広範な傷害による透過性亢進型肺水腫を呈する。何らかの刺激により単球・マクロファージが活性化されサイトカインなどの炎症性メディエータの産生、放出を引き起こし、多臓器不全症候群の一亜型である ARDS を引き起こすと考えられる。活性化された好中球が肺に集積すると、炎症性メディエータの働きにより好中球表面には CD11b などの接着分子が発現し、肺血管内皮細胞上には intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着因子が発現する。その結果、肺に集積した好中球は肺毛細管から肺胞隔壁や肺胞腔内へと遊走してくる。遊走した活性化好中球からは好中球エラストーゼ、活性酸素などが放出され、肺血管内皮細胞や肺胞上皮細胞に広範な傷害をもたらす。透過性亢進型の肺水腫を呈する。

最新の治療状況

現時点では推奨される薬物治療はない。低1回換気量による人工呼吸器管理は推奨されており、現在は、症例により腹臥位療法なども良好な結果が報告されている。また、PEEP 圧に関しても、患側肺の虚脱を来すような圧でその改善が出てくるのではないかとということが予測されている。

アフェレシスの根拠

Lixelle® は、多孔性かつ疎水性のセルロースビーズが充填されている。そのため Lixelle® では孔径による分子ふるい効果と孔に入りこんだ疎水性相互作用という2つの要素の組み合わせにより、 β 2-microglobulin (β 2MG) や炎症性サイトカインが吸着される。Lixelle® の使用により炎症性サイトカイン IL-1 β , IL-6, sICAM-1 の低下や死亡率と酸素化の改善を認めた報告がある。

施行上のポイント

Lixelle® には、容量により s-15 (容量 150 mL), s-25 (容量 250 mL), s-35 (容量 350 mL) の種類がある。循環動態が安定している症例には S-25 や S-35 を使用し、血圧低下症例や高齢者には S-15 を使用する。

施行回数・終了のめやす

目安として確立されたものはない。酸素化の改善などの呼吸状態などを総合的に判断が必要である。

保険適用* 無

文 献

- 1) Kono K, Toda S, Hora K, Kiyosawa K : Direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin-selective adsorbent column eliminates inflammatory cytokines and improves pulmonary oxygenation. Ther Apher Dial 2009 ; **13** (1) : 27-33

呼吸器疾患領域

急性呼吸窮迫症候群 (PE)

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	酸素化改善・循環動態改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR

疾患概念

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、肺炎、外傷、手術、熱傷及び敗血症などの全身性侵襲により肺実質の細胞傷害を来し、肺毛細血管内皮細胞の広範な傷害による透過性亢進型肺水腫を呈する。何らかの刺激により単球・マクロファージが活性化されサイトカインなどの炎症性メディエータの産生、放出を引き起こし、多臓器不全症候群の一型である ARDS を引き起こすと考えられる。活性化された好中球が肺に集積すると、炎症性メディエータの働きにより好中球表面には CD11b などの接着分子が発現し、肺血管内皮細胞上には intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着因子が発現する。その結果、肺に集積した好中球は肺毛細管から肺胞隔壁や肺胞腔内へと遊走してくる。遊走した活性化好中球からは好中球エラストーゼ、活性酸素などが放出され、肺血管内皮細胞や肺胞上皮細胞に広範な傷害をもたらす、透過性亢進型の肺水腫を呈する。

最新の治療状況

現時点では推奨される薬物治療はない。低1回換気量による人工呼吸器管理は推奨されており、現在は、症例により腹臥位療法なども良好な結果が報告されている。また、PEEP 圧に関しても、患側肺の虚脱を来すような圧でその改善が出てくるのではないかとということが予測されている。

アフェレシスの根拠

PE は、炎症性サイトカインなど病因関連物質を除去することで、病態の改善が期待される。

施行上のポイント

PE は他のアフェレシス療法に比べ、体外循環量が多くなるため循環動態の変化に注意が必要である。

施行回数・終了のめやす

目安として確立されたものはない。酸素化の改善などの呼吸状態などを総合的に判断が必要である。

保険適用* 無

呼吸器疾患領域

急性呼吸窮迫症候群 (PMX-DHP)

アフェレシスの方法	PMX-DHP			
アフェレシスの目的	酸素化改善・循環動態改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
			7	7

疾患概念

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、肺炎、外傷、手術、熱傷及び敗血症などの全身性侵襲により肺実質の細胞傷害を来し、肺毛細血管内皮細胞の広範な傷害による透過性亢進型肺水腫を呈する。何らかの刺激により単球・マクロファージが活性化されサイトカインなどの炎症性メディエータの産生、放出を引き起こし、多臓器不全症候群の一亜型である ARDS を引き起こすと考えられる。活性化された好中球が肺に集積すると、炎症性メディエータの働きにより好中球表面には CD11b などの接着分子が発現し、肺血管内皮細胞上には intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着因子が発現する。その結果、肺に集積した好中球は肺毛細管から肺胞隔壁や肺胞腔内へと遊走してくる。遊走した活性化好中球からは好中球エラストーゼ、活性酸素などが放出され、肺血管内皮細胞や肺胞上皮細胞に広範な傷害をもたらす。透過性亢進型の肺水腫を呈する。

最新の治療状況

現時点では推奨される薬物治療はない。低1回換気量による人工呼吸器管理は推奨されており、現在は、症例により腹臥位療法なども良好な結果が報告されている。また、PEEP 圧に関しても、患側肺の虚脱を来すような圧でその改善が出てくるのではないかとということが予測されている。

アフェレシスの根拠

PMX-DHP はグラム陰性桿菌感染による敗血症患者に使用される。敗血症患者を対象にした全国 8 施設からなる臨床治験において循環動態の改善、生存率の上昇などの有効性が示された。その後、敗血症の一病態である ARDS に導入した際に酸素化の改善を来すという報告が出てきているが、有用性を立証した比較試験はない。

施行上のポイント

少なくとも 2 時間以上は使用しないと効果発現はないが、凝固亢進した状態では血流がカラム内で詰まりやすいため注意が必要である。

施行回数・終了のめやす

敗血症性ショックに対して保険上は、2 本まで使用可能とされている。施行時間に関しては 2 時間以上は最低でも必要で、カラムの血流圧が高くなるところ (最高使用圧力は 66 kPa = 50 cmHg である) まで施行しているほうが良いという長時間施行報告もある。

保険適用* 無

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Tsushima K, Kubo K, Yoshikawa S, et al: Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome. *Ther Apher Dial* 2007; **11**: 138-45
- 4) 大眉寿々子, 門倉光隆, 澁谷泰弘, 他: ポリミキシンカラム療法を施行し救命し得た急性呼吸促迫症候群の1例. *日呼吸会誌* 2008; **46**: 404-10
- 5) Suyama H, Kawasaki Y, Morikawa S, et al: Early induction of PMX-DHP improves oxygenation in severe sepsis patients with acute lung injury. *Hiroshima J Med Sci* 2008; **57**: 79-84
- 6) Takezono T, Izumikawa K, Tsurutani J, et al: Lemierre's syndrome followed by acute respiratory distress syndrome successfully rescued by antibiotics and hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Jpn J Infect Dis* 2009; **62**: 133-6
- 7) Nakamura T, Fujisawa N, Sato E, et al: Effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on serum high mobility group box-1 protein levels and oxidative stress in patients with acute respiratory distress syndrome. *ASAIO J* 2009; **55**: 395-9
- 8) Yokoyama T, Tateishi K, Tsushima K, et al: A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1 pdm) virus: a successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *J Clin Apher* 2010; **25**: 350-3
- 9) Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, et al: A case of successful treatment with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion in acute respiratory distress syndrome after influenza A infection. *Intern Med* 2011; **50**: 601-5
- 10) Binh NG, Manabe T, Co DX, et al: Polymyxin-B-immobilized-fiber column hemoperfusion with oseltamivir treatment for ARDS due to influenza H1N1/09. *Respirol Case Rep* 2015; **3**: 57-60
- 11) Yamashita C, Hara Y, Kuriyama N, et al: Clinical effects of a longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion therapy for severe sepsis and septic shock. *Ther Apher Dial* 2015; **19**: 316-23
- 12) 中野万有里, 吉田成二, 中山正, 他: インフルエンザ (H1N1) 2009 に伴う ARDS に PMX-DHP 療法が奏効した1例. *日本感染症学会雑誌* 2015; **89**: 416-21
- 13) Ishibe Y, Shibata S, Takahashi G, et al: Association of type II secretory phospholipase A2 and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion. *J Clin Apher* 2017; **32**: 302-10
- 14) Kawano Y, Nagashima R, Morimoto S, et al: Efficacy of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in miliary tuberculosis. *Acute Med Surg* 2016; **26**: 311-5

呼吸器疾患領域

間質性肺炎急性増悪

アフェレシスの方法	PMX-DHP			
アフェレシスの目的	酸素化・生命予後の改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	17	0

疾患概念

間質性肺炎の経過中に、1か月以内の経過で、

- ① 呼吸困難の増強
- ② 高分解能CT (high-resolution CT: HRCT) 所見で新たに生じたすりガラス影・浸潤影
- ③ 動脈血酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen: PaO₂) の低下 (同一条件下で PaO₂ 10 Torr 以上)

の全てがみられる状況で、死亡率が50~80%とされ、生存期間中央値 (MST) は1.3か月とされる極めて予後不良の病態である。

最新の治療状況

急性増悪における治療で、比較研究により証明された治療法は存在しない。従来、ステロイドパルス療法、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤、リコンビナントトロンボモジュリンなどが用いられてきたが、治療反応性が良好とは言い難い。

アフェレシスの根拠

retrospective study であるが、急性増悪に伴う呼吸状態の悪化に対して PMX-DHP 施行により、酸素化の改善 (PaO₂/吸入気酸素分画: fraction of inspiratory oxygen: FiO₂)、生存率の改善を認めている。また、PMX-DHP 施行により炎症性サイトカインやメディエーターである血中 IL-9, IL-12, IL-17, PDGF, VEGF, HMGB-1, IL-18 の有意な低下が報告されている。

施行上のポイント

従来の文献では重篤な合併症の報告はないが、呼吸状態悪化時には胸腔内が過陰圧になっていることが多い。そのため内頸静脈からバスキュラアクセス用カテーテル挿入時に空気塞栓のリスクがあると判断する。必ず仰臥位 (できれば下肢を挙上しない Trendelenburg 体位) で抜去を心がける必要がある。

施行回数・終了のめやす

2回ないし3回実施。早期導入 (発症3日以内) が後期導入 (4日以後) より予後良好と報告があり、早期の施行が望ましい。また1回の施行時間は6時間/本と12時間/本で比較した場合、長時間施行したほうが効果が高いと示されており、現在はより長時間 (18~24時間程度) 施行されることが多い。

保険適用* 無

文 献

- 1) 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**(18) : 1033-8
- 2) 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**(17) : 1447-54
- 3) 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 (Carlton, Vic)* 2008; **13**(3) : 452-60
- 4) Abe S, Seo Y, Hayashi H, 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**(4) : 321-6
- 5) Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al: Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: serum IL-7 as a prognostic marker. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases. Official Journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders* 2011; **28**(2) : 113-22
- 6) Abe S, Hayashi H, Seo Y, et al: Reduction in serum high mobility group box-1 level by polymyxin B-immobilized fiber column in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation. *Blood Purif* 2011; **32**(4) : 310-6
- 7) 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**(2) : 107-17
- 8) Kono M, Suda T, Enomoto N, et al: Evaluation of different perfusion durations in direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. *Blood Purif* 2011; **32**(2) : 75-81
- 9) Tachikawa R, Tomii K, Murase K, et al: Therapeutic effect of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in the treatment of HIV-negative severe pneumocystis pneumonia. *Respiration* 2011; **81**(4) : 318-24
- 10) Abe S, Azuma A, Mukae H, et al: Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: A multicenter retrospective analysis. *Intern Med* 2012; **51**(12) : 1487-91
- 11) 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**(1) : 84-9
- 12) 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**(4) : 1146-50
- 13) 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**(17) : 1921-6
- 14) 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
- 15) Itai J, Ohshimo S, Kida Y, et al: A pilot study: a combined therapy using polymyxin-B hemoperfusion and extracorporeal membrane oxygenation for acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases. Official Journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders* 2015; **31**(4) : 343-9
- 16) Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al: Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: A retrospective analysis. *Intern Med* 2016; **55**(24) : 3551-9
- 17) Furusawa H, Sugiura M, Mitaka C, Inase N: Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre treatment for acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)* 2017; **22**(7) : 1357-62
- 18) Ichiyasu H, Horio Y, Masunaga A, et al: Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. *Ther Adv Respir Dis* 2017; **11**(7) : 261-75
- 19) Komatsu M, Hachiya T, Takahashi H, et al: Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber for the treatment of the acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in patients requiring invasive mechanical ventilation. *Respir Investig* 2017; **55**(5) : 318-22

呼吸器疾患領域

薬剤性肺障害

アフェレシスの方法	PMX-DHP			
アフェレシスの目的	酸素化・生命予後の改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1	2

疾患概念

薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害のなかで、薬剤に関連した肺障害である。薬剤投与中に新規の胸部異常陰影が出現し、感染症や心不全など、他疾患の否定ができた場合、薬剤性肺障害と診断している。様々な病態を示すが、特にびまん性肺障害（diffuse alveolar damage : DAD）を呈した場合は予後不良である。

最新の治療状況

軽症の場合は、原因薬剤中止のみで病勢は改善する場合があるが、呼吸状態が不良な場合は、ステロイド療法（ステロイドパルス療法）による治療が行われている。

アフェレシスの根拠

PMX-DHP 施行により呼吸状態が改善した症例報告がみられる。

施行上のポイント

少なくとも2時間以上は使用しないと効果発現はないが、凝固亢進した状態では血流がカラム内で詰まりやすいため注意が必要である。

施行回数・終了のめやす

目安として確立されたものはない。症状、画像、酸素化の改善など呼吸状態の総合的な判断が必要である。

保険適用* 無

文 献

- 1) Izumikawa K, Nakano K, Kurihara S, et al: Diffuse alveolar hemorrhage following itraconazole injection. Intern Med 2010; **49**(5) : 497-500
- 2) 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**(1) : 59-64
- 3) 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**(4) : 1146-50