

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

早川 翔より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 571 号

学位申請者 : 早 川 翔
はや かわ しょう

学位審査論文 : Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A single arm, non-randomized prospective clinical trial

(特発性肺線維症急性増悪に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤の効果)

著 者 : Sho Hayakawa, Yasuo Matsuzawa, Tamako Irie, Hagino Rikitake, Noriaki Okada, Yasuo Suzuki

公 表 誌 : Multidisciplinary Respiratory Medicine DOI:10.1186/s40248-016-0074-z

論文内容の要旨 :

【背景】特発性肺線維症 (IPF) では、肺泡空内にフィブリンの異常沈着や PAI-1 の強発現が認められ、抗凝固剤や PAI-1 抑制剤の投与は、実験動物におけるプレオマイシン肺臓炎を抑制した。

IPF で、しばしばみられる急性増悪 (AE-IPF) は、3 か月生存率が 40% と著しく予後不良である。AE-IPF では血液凝固能の異常が認められ、AE-IPF に対する低分子ヘパリンの使用は生命予後を改善した。

遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤 (以下 rhTM) は抗炎症作用と抗凝固作用を合わせ持ち、DIC に対してヘパリンよりすぐれた効果を示し、急性肺障害の予後及び呼吸機能を改善させた。AE-IPF の剖検にて、血管内皮細胞上のトロンボモジュリンの発現低下が観察されている。

これらのことから、rhTM の AE-IPF への効果が期待される。

【目的】AE-IPF に対する rhTM の呼吸機能、凝固マーカー、予後に対する改善効果を確認する。

【対象と方法】プロトコールは院内倫理委員会の承認を得て、2012 年 10 月 10 日に UMIN に登録した。試験デザインは、単一施設、単一群、前向き研究で、あらかじめ定めた基準にそって新たに診断した AE-IPF 症例のうち、文書同意を得られた者に対し

て、登録プロトコールに沿った治療を行った。AE-IPF の既往、免疫抑制剤・ステロイドの内服中、抗凝固療法中、明らかな出血性病変、rhTMのアレルギー、明らかな感染症を併存している症例は除外した。2009年4月から2012年3月にAE-IPFと診断した症例のうち、今回と同一の基準を満たす13例を、historical untreated comparison groupとして使用した。

主要評価項は治療開始から1週間後のP/F比の改善とし、Dダイマーの改善と、28日生存を副次的評価項目とした。目標症例数は10例に設定した。

治療はrhTM、ステロイド剤、酸素にて行った。エラスターゼ阻害剤、免疫抑制剤、PMXは併用禁止とした。rhTMは380U/kgを点滴静注で7日間投与、ステロイド投与は、メチルプレドニゾロン1000mgを3日間、続いて80mg/日を7日間投与し、以後、漸減した。抗菌剤の併用は最小限とし、感染症が否定できしだい中止した。酸素投与は、FiO2 50%のベンチュリーマスクを基本とし、酸素飽和度が保てない場合は、NPPVを導入するが、気管挿管は積極的には行わない方針とした。

【結果】 AE-IPF発症時の患者背景はrhTM群10例とrhTM非投与群13例で同等であった。二元配置分散分析により、rhTM群の第8病日のP/Fratioは、第1病日よりも改善していることを証明した。(p=0.01) Dダイマーの数値もまた第8病日で減少を認めたが、有意差は認めなかった。第28病日における生存率は、過去の比較対象群と比較して50%高かったが、有意差は認めなかった。Log-rank試験による事後解析では、全生存期間が、治療群では比較対象の非治療群よりも有意に長かった。(p=0.04)

【考察】 AE-IPFにおける発症1週間後のP/Fratioの改善が、rhTMとステロイドパルスの併用により認められた。rhTMの使用によりAE-IPFの生命予後が改善する報告は最近3報の後向き研究が報告されているが、本研究はこれらと比較して症例数は10と少ないもの前向き研究として行われた点、rhTMの効果を反映するためにシクロスポリン等の免疫療法やPMXなどの加療を併用しなかった点が特徴である。

rhTMの使用前後で血液凝固能の変化に有意差を認めなかったが、AE-IPFにおけるBAL液中のDダイマーの著名な上昇や、BAL液中のDダイマーが血中よりも高値であるとの報告もあり、rhTMによる抗凝固作用は、肺胞内において効果を発揮したものと推測される。

本研究の限界点として、1点目として比較試験でないこと、2点目として対象症例数は10例と少ないことが挙げられる。少ない症例数で有意な効果が証明できたことはrhTMの治療有効性を示唆するものであるが、さらに大規模な研究では様々な種類の症例に対してrhTMの有効性の証明が期待される。3点目としてAE-IPFの診断にBALを行わなかった点が挙げられる。BALの意義は感染症の除外である。我々は感染症が除外できない場合は抗生剤の投与を先行し、反応性が不良の場合のみrhTMを導入した。結果的に3例が抗生剤を先行投与されたが、いずれの症例も抗生剤にもrhTM+ステロイド治療にも反応せず、最終的に死亡した。従って、rhTMの加療を受けたAE-IPFの症例で既知の感染症が関与した可能性は低いと考えられた。但し、BAL検査は膠原病や凝固機能の評価にも有用であり、全身状態が許す症例には施行すべきと考えられた。

【結論】 AE-IPFに対するrhTM+ステロイドパルス療法は、呼吸機能や生命予後において従来治療を上回る効果が期待できると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 571 号	氏 名	早 川 翔
学位審査担当者	主 査	本 間 栄
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	加 藤 良 二
	副 査	松 瀬 厚 人
	副 査	村 上 義 孝

学位審査論文の審査結果の要旨 :

IPF 急性増悪 (AE-IPF) に対する rhTM の呼吸機能、凝固マーカー、予後に対する改善効果を確認することを目的とした。試験デザインは、単一施設、単一群、前向き研究で、あらかじめ定めた基準にそって新たに診断した AE-IPF 症例のうち、文書同意を得られた 10 例に対して、登録プロトコールに沿った治療を行った。13 例を、historical untreated comparison group とした。主要評価項目は治療開始から 1 週間後の P/F 比の改善とし、D ダイマーの改善と、28 日生存を副次的評価項目とした。その結果、AE-IPF における発症 1 週間後の P/F 比の改善が、rhTM とステロイドパルスの併用により認められた。D ダイマーの数値もまた第 8 病日で減少を認めたが、有意差は認めなかった。第 28 病日における生存率は、過去の比較対象群と比較して 50%高かったが、有意差は認めなかった。Log-rank 試験による事後解析では、全生存期間が、治療群では比較対象の非治療群よりも有意に長かった。今までに rhTM の使用により AE-IPF の生命予後が改善する後ろ向き研究が報告されているが、本研究はこれらと比較して前向き研究として行われた点、rhTM の効果を反映するためにシクロスポリン等の免疫療法や PMX などの加療を併用しなかった点が特徴である。

平成 29 年 2 月 28 日の学位審査会では審査委員全員から多くの質疑があり、申請者はそのすべてに対し明確かつ的確に回答した。主な質問を記す。1. IPF における血管床障害の機序と rhTM の作用機序は？ 2. DIC 合併例の方が予後良好か？ 3. 医療の進歩により観察期間が古い Historical control との間に予後の有意な差が生ずるのではないか？ 4. ベースラインの重症度あるいは Pirfenidon、Cyclosporin、抗生剤の使用が予後に与えた影響はないか？ 5. rhTM 投与期間 7 日間の設定根拠は？ 6. 本論文のノイエンス、今後の研究の展望は？

この後、審査委員による討議が行われ、本研究は極めて予後不良な AE-IPF に対する rhTM+ステロイドパルス療法は、呼吸機能や生命予後において従来の治療を上回る効果が期待できることの根拠となる知見を前向き臨床試験で示した価値ある研究であり、審査委員全員が学位に値すると判定した。