

一色琢磨より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 573 号

学位申請者 : 一 色 琢 磨

学位審査論文 : Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study

(特発性肺線維症の急性増悪における遺伝子組み換え型ヒトトロンボモジュリン製剤治療の有用性)

著 者 : Takuma Isshiki, Susumu Sakamoto, Arisa Kinoshita, Keishi Sugino, Atsuko Kurosaki, Sakae Homma

公 表 誌 : Respiration 89 (3) : 201-207, 2015

論文内容の要旨 :

特発性肺線維症の急性増悪 (AE-IPF) は特発性肺線維症の慢性経過中に発症する原因不明の致死性の急性呼吸不全症である。副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制剤による治療が標準的に行われており、近年好中球エラスターゼ阻害薬やポリミキシン B 固定化線維カラムによる直接血液灌流法 (PMX-DHP) など新規治療が試みられてきたが未だその治療法は確立されておらず、発症後の3ヶ月生存率は30-40% (Eur J Intern Med 2008;19:227-35) とされる極めて予後不良な病態である。

トロンボモジュリンは血管内皮細胞が有する受容体であり、そのリガンドであるトロンビンと直接結合することでトロンビンを不活化させる。また、トロンボモジュリン-トロンビン複合体はプロテイン C を活性化させ凝固因子 V 因子および VIII 因子を不活化することにより抗凝固能を発揮する。一方でトロンボモジュリンは high mobility group box-1 (HMGB-1) を吸着することにより抗炎症作用も有するとされる。遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤 (リコモジュリン) は上記の抗凝固作用と抗炎症作用を併せ持つ多面的播種性血管内凝固症候群 (DIC) 治療薬として用いられている薬剤である。

AE-IPF の病態は不明な点も多いが、慢性期の状態と比較して凝固因子活性が亢進し過凝固であること (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010;299:L3-L7)、また炎症も亢進しており炎症性メディエーターである HMGB-1 が AE-IPF 患者中の肺胞洗浄液中において高くなること (Pulmonary Med 2011 doi 10.1155/2011/916486) が報告されている。リコモジュリンの AE-IPF に対す

る検討の報告はなされていないが、Kubo らは AE-IPF に対して抗凝固薬である低分子ヘパリンが有用であったと報告しており (Chest 2005; 128:1475-82)、上記の作用点からもリコモジュリンが AE-IPF に対して有用である可能性があると考えられた。

我々は 2011 年より AE-IPF 治療に対してリコモジュリンを使用しており (IRB 承認番号 23-168)、当科で治療した従来治療群 25 例と従来治療にリコモジュリンを加えた 16 例を後方視的に比較した。患者背景として年齢、性別、喫煙歴、AE-IPF 発症前の呼吸機能、発症時の PaO₂/FiO₂ 比、血液検査上の白血球数、CRP 値、LDH 値、KL-6 値に差は認められなかったが、D-dimer 値が従来治療群で有意に高値であった。リコモジュリン以外の AE-IPF に対する治療としては副腎皮質ステロイドのパルス療法と後療法としてプレドニゾロン 0.5-1mg/kg の投与が両群ともに全員に施行されている他、免疫抑制薬等の使用率に差は認められなかった。Kubo らの報告をもとに従来治療群に対しては低分子ヘパリンが 11 例 (44%) に投与されていた。AE-IPF 発症後の 3 ヶ月生存率はリコモジュリン治療群で有意に良好であり (69% vs. 40%, p = 0.048)、AE-IPF 後の全生存期間でもリコモジュリン群は従来治療群に比較して有意に生存期間が延長していた (MST 165 日 vs. 53 日)。従来治療群のうち低分子ヘパリンを用いた症例のみを抽出し、同様に 3 ヶ月生存率をリコモジュリン群と比較したが有意差を認めなかった。単変量解析において LDH 値が低値であることとともにリコモジュリン治療が有意な予後良好因子として抽出されたが、多変量解析では有意差はなかった。安全性に関してはリコモジュリン群において 1 例 (6%) に軽度の血痰を認めたが数日以内に症状は自然に消失した。

以上より AE-IPF に対して従来治療に加えリコモジュリンを併用することは AE-IPF の予後を改善できる可能性があり、またその安全性は高かった。現在多施設共同二重盲検比較試験が進行中であり、その有用性の確立に努めたい。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 573 号	氏 名	一 色 琢 磨
学位審査担当者	主 査	伊 豫 田 明
	副 査	海 老 原 覚
	副 査	松 瀬 厚 人
	副 査	村 上 義 孝
	副 査	中 野 裕 康

学位審査論文の審査結果の要旨 :

学位審査会は平成 29 年 2 月 28 日、19:30-20:30 に医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査委員の出席の下（書面による事前審査委員含む）に開催された。

研究概要：特発性肺線維症の急性増悪（AE-IPF）は IPF の経過中に発症する原因不明の致死的急性呼吸不全状態であり、新規治療が試みられてきたが未だその治療法は確立されておらず、予後不良な病態である。遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤（リコモジュリン）はプロテイン C を介して凝固因子 V 因子および VIII 因子を不活化することによる抗凝固作用と high mobility group box-1（HMGB-1）を吸着することによる抗炎症作用を併せ持つ播種性血管内凝固症候群（DIC）治療薬として用いられている薬剤であるが、リコモジュリンが AE-IPF に対して有用である可能性がある。本研究は、東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野で治療した従来治療群 25 例と従来治療にリコモジュリンを加えた 16 例を後方視的に比較した研究である。患者背景として年齢、性別、喫煙歴、AE-IPF 発症前の呼吸機能、発症時の PaO₂/FiO₂ 比、血液検査上の白血球数、CRP 値、LDH 値、KL-6 値に差は認められなかったが、D-dimer 値が従来治療群で有意に高値であった。AE-IPF 発症後の 3 ヶ月生存率はリコモジュリン治療群で有意に良好であり、AE-IPF 後の全生存期間でもリコモジュリン群は従来治療群に比較して有意に予後良好であった。単変量解析において LDH 値低値、リコモジュリン治療が有意な予後良好因子として抽出されたが、多変量解析では有意差はなかった。安全性に関してはリコモジュリン群において 1 例（6%）に軽度の血痰を認めたが数日以内に症状は自然に消失した。以上より AE-IPF に対して従来治療に加えリコモジュリンを併用することは AE-IPF の予後を改善できる可能性があり、またその安全性は高いことを明らかにした。

研究要旨の発表の後、質疑応答がなされた。主に、KL-6 以外の IP マーカー、AE-IPF における局所変化、HMGB-1 の性質、低分子ヘパリンによる HMGB-1 抑制効果の有無、リコモジュリンにおける HMGB-1 抑制メカニズムの特異性、HMGB-1 が関与する他疾患、3 か月生存率と長期予後の両方を検討する意義、多変量解析結果、Figure に関する質問、抗凝固作用による AE-IPF の組織学的変化、本研究の limitation など多数の質問が主査、副査からなされ、それらすべての質問に対して申請者は適切に返答した。以上より、本論文は予後不良な AE-IPF に対するリコモジュリンの有用性を示した論文であり、臨床的に有用な論文であることから審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。