

# NPPV下のALI/ARDS症例におけるシベレスタットナトリウムの有用性の検討

Nakayama Hideaki  
中山 秀章<sup>1)</sup>  
Takada Toshinori  
高田 俊範<sup>1)</sup>

Oshima Yasuyoshi  
大嶋 康義<sup>1)</sup>  
Narita Ichiei  
成田 一衛<sup>1)</sup>

Watanabe Takeo  
渡辺 健雄<sup>1)</sup>  
Suzuki Eiichi  
鈴木 榮<sup>2)</sup>

Matsuyama Naho  
松山 菜穂<sup>1)</sup>

## 要 旨

ALI (acute lung injury : 急性肺障害) / ARDS (acute respiratory distress syndrome : 急性呼吸促進症候群) に対し適応をもつ薬剤としてシベレスタットナトリウムがある。その薬剤の使用時には機械的人工呼吸管理下で使用することとされている。一方、機械的人工呼吸管理下に非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) があるが、それに関するシベレスタットナトリウムの報告は少ない。今回、NPPV管理下のALI/ARDS患者を対象にシベレスタットナトリウム (注射用エラスポール<sup>®</sup>100) 投与群 (ELP投与群 : 14例)、従来治療群 (非投与群 : 8例) に割り付け、生存率および呼吸機能、各種パラメータについて比較検討した。患者背景は、ELP投与群と非投与群との間に差はなかった。第28病日の生存率は、ELP投与群85.7%、非投与群は62.5% ( $p=0.309$ ) であったが、プロカルシトニン陰性患者 (ELP投与群12例、非投与群4例) では生存率83.3%と25.0% ( $p=0.063$ ) であった。生存例と死亡例の比較では、死亡例のSP-D値が生存例に比べ有意に高く推移し、NPPV開始時のSP-D値が予後予測因子として有用である可能性が示唆された。第28病日の人工呼吸器から離脱できた症例の検討では、ELP投与によりSP-D値の上昇を抑えることで、ALI/ARDSに対し有用である可能性が示された。

## はじめに

ALI (acute lung injury : 急性肺障害) / ARDS (acute respiratory distress syndrome : 急性呼吸促進症候群) は種々の基礎疾患から発症する。原因となる基礎疾患は、肺に直接損傷を与える疾患と間接的に損傷を与える疾患に大別される<sup>1)</sup>。重要な疾患は、直接損傷では肺炎および誤嚥性肺炎、間接損傷では敗血症がある。ARDSはALIが重症化したものであり<sup>2)</sup>、死亡率は経年的に減少しているものの、2004年から2005年時点でも30~40%と依然として高く、死亡原因は基礎疾患、多臓器不全、呼吸不全など様々である<sup>3,4)</sup>。

ALI/ARDSに対しては、人工呼吸器による呼吸管理や好中球エラスターゼ阻害薬などの薬物療法が行われ

る<sup>1)</sup>。人工呼吸器による呼吸管理は、人工呼吸惹起性肺障害 (VILI)<sup>5)</sup> や人工呼吸関連肺炎 (VAP)<sup>6)</sup> が問題となる場合がある。VAPの原因の1つに挿管があるが、挿管を必要としない人工呼吸管理法が非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) であり、急性呼吸不全において、合併症減少効果<sup>7)</sup> や、予後改善効果<sup>8)</sup> が報告されている。

今回、NPPVにて呼吸管理中のALI/ARDS患者を対象に好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタットナトリウム (注射用エラスポール<sup>®</sup>100 : 以下、シベレスタット) の有用性について多施設共同研究を実施した。

## 対象と方法

新潟大学医歯学総合病院・呼吸器・感染症内科、およびその関連病院において、①PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) 比が100~300 mmHg (ルームエアでPaO<sub>2</sub> 60 mmHg)、

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野

2) 同医歯学総合病院医科総合診療部

表1 患者背景

		ELP投与群(14例)	非投与群(8例)	検 定	
平均年齢(歳)		69.4±14.7(42~88)	65.3±16.2(44~91)	NS	t-test
性別(男性:女性)		12例:2例	6例:2例	NS	Fisher's exact test
SIRS陽性項目数		3.4±0.8	3.0±0.9	NS	t-test
ALI/ARDS の原因	直接的	肺炎11例 (うち誤嚥性2例) 間質性肺炎増悪2例	肺炎4例 (うち誤嚥性0例) 間質性肺炎増悪2例	NS	$\chi^2$ test
	間接的	敗血症1例	敗血症2例		
プロカルシトニン 陽性:陰性		2例:12例	4例:4例	NS	Fisher's exact test
開始時P/F比(mmHg)		179.3±70.0	153.1±73.3	NS	U-test
開始時SP-D値(ng/mL)		245.1±368.6	188.2±160.9	NS	U-test

表2 第28病日生存率

対 象	ELP投与群	非投与群	p値
全 例	85.7% (12例/14例)	62.5% (5例/8例)	0.309
プロカルシトニン 陰性症例	83.3% (10例/12例)	25.0% (1例/4例)	0.063

Fisher's exact test.

②胸部X線所見もしくはCT所見上、両側肺野に浸潤陰影を認める、③急性発症の呼吸不全、④臨床的に心原性の肺水腫を除外、の上記4項目を満たし、NPPV導入に対する十分な説明を行い、本試験への参加同意が得られた患者を、封筒法にて無作為にシベレスタット投与群(以下、ELP投与群)と従来治療群(以下、非投与群)に割り付けた。両群ともNPPVによる管理を行うとともに、ELP投与群にはシベレスタットを0.2 mg/kg/hrで最大14日間投与した。

患者背景として、年齢、性別、SIRS陽性項目数、ALI/ARDSの原因の調査のほか、感染の有無の指標としてプロカルシトニン検査を行った。主評価項目は、第28病日の生存率とし、副次的評価項目は、第28病日の呼吸管理の有無およびP/F比、肺サーファクタントプロテインD(SP-D)、トロンボモジュリン(TM)、プラスミノゲン活性化抑制因子-1(PAI-1)、内皮白血球接着分子-1(ELAM-1)の推移とした。

検定は、データの特성에応じてt-test、 $\chi^2$  test、U-test、Fisher's exact test、Wilcoxon符号付き順位和検定を用いた。

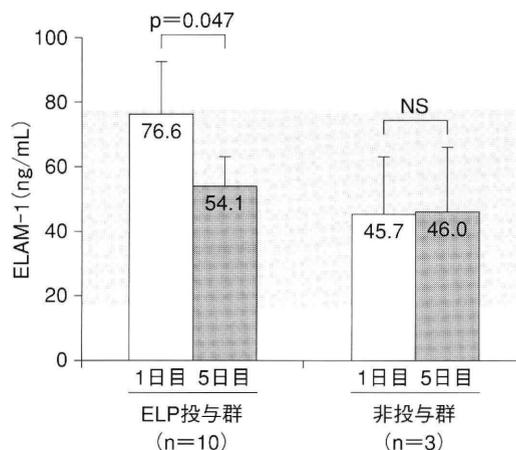


図1 ELAM-1の変化

: 基準値

Wilcoxon符号付き順位和検定、平均値±標準誤差。

## 結 果

対象となったのはELP投与群14例、非投与群8例である。これらの患者背景を表1に示した。開始時のP/F比およびSP-D値を含め、両群間の背景に差は認められなかった。プロカルシトニン陰性の患者はELP投与群12例、非投与群4例であった。

主評価項目の第28病日の生存率はELP投与群85.7%(12例/14例)、非投与群62.5%(5例/8例)で差は認められなかった(p=0.309)。一方、感染を有するプロカルシトニン陽性症例を除いたプロカルシトニン陰性症例で比較すると、ELP投与群83.3%(10例/12例)、非投与群25.0%(1例/4例)でELP投与群で生存率が高い傾向を示した(p=0.063)(表2)。プロカルシトニン陰

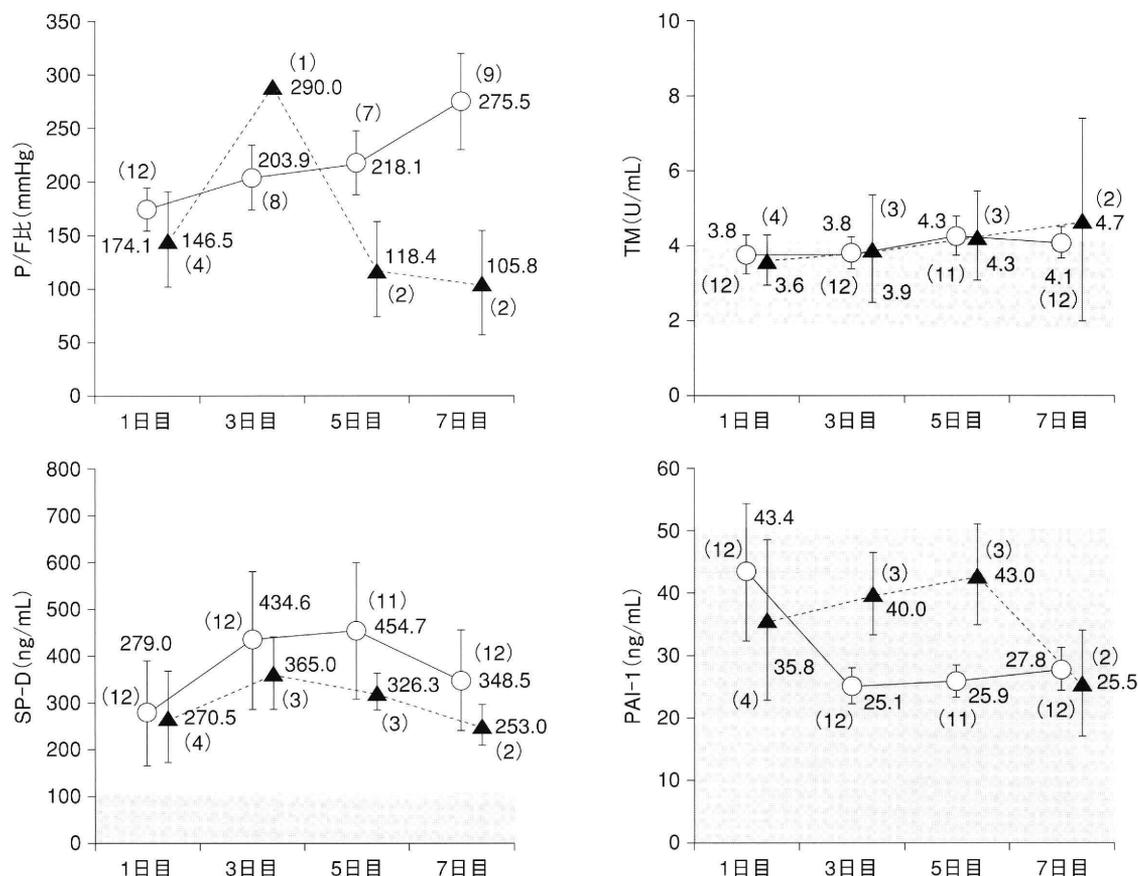


図2 バイオマーカーの推移  
 ○：基準値，—○—：ELP投与群(n=14)，—▲—：非投与群(n=8)  
 平均値±標準誤差，( )内：症例数。

性症例についてELP投与群と非投与群についてP/F比、SP-D、TM、PAI-1、ELAM-1の推移を比較した。ELP投与群では1日目のELAM-1レベルは基準値上限近くであったが5日目には有意に低下し(p=0.047)、非投与群では1日目と5日目で変化はなかった(図1)。そのほかのバイオマーカーでは、P/F比やPAI-1など、推移のパターンに違いが認められたものの群間差はなかった(図2)。

生存例17例と死亡例5例の背景を比較した(表3)。その結果、死亡例では開始時のSP-Dの値が有意に高かった(p=0.042)。そこで、生存例と死亡例でSP-D値の推移を比較すると、1、3、5、7日目のいずれの時点においても死亡例では有意に高い値を示した(図3)。開始時のSP-Dが基準値の110 ng/mL以上のSP-D高値症例と、110 ng/mL未満の低値症例のそれぞれについて、第28病日で生存し、かつ人工呼吸管理から離脱できた症例とシベレスタット投与との関係をもたところ、ELP投与群ではSP-Dが低値であれば全例が生存かつ人工呼吸器から離脱していた(表4)。しかし、

症例数が少なく有意なものではなかった。

## 考 察

NPPV管理下のALI/ARDS患者におけるシベレスタットの有用性について、第28病日の生存率を主評価項目として検討した。その結果、生存率はELP投与群85.7%、非投与群は62.5%であった。非投与群の成績はARDS networkの無作為化臨床試験時の死亡率(低容量換気：31.0%、従来容量換気：39.8%)<sup>9)</sup>とほぼ同じであった。ALI/ARDSは種々の基礎疾患から発症する症候群であり<sup>1)</sup>、病態や治療に対する反応にも違いがあると考えられる。今回の検討においても、プロカルシトニン検査陰性の症例においてELP投与群の生存率が高い傾向を示した。シベレスタットがARDSとDIC(disseminated intravascular coagulation：播種性血管内凝固症候群)を併発した敗血症症例で、早期投与により生存率に寄与する可能性がレトロスペクティブな検討から報告されているが<sup>10)</sup>、今回はプロカルシトニ

表3 生存例と死亡例の患者背景の比較

		生存例(17例)	死亡例(5例)	検 定	
平均年齢(歳)		66.0±16.1	74.2±8.5	NS	t-test
性別(男性:女性)		14例:3例	4例:1例	NS	Fisher's exact test
SIRS陽性項目数		3.4±0.9	2.6±0.5	NS	t-test
ALI/ARDS の原因	直接的	肺炎10例 (うち誤嚥性2例) 間質性肺炎増悪1例	肺炎1例 (うち誤嚥性0例) 間質性肺炎増悪3例	NS	$\chi^2$ test
	間接的	敗血症2例	敗血症1例		
プロカルシトニン 陽性:陰性		6例:10例	0例:5例	NS	Fisher's exact test
開始時P/F比(mmHg)		181.1±71.7	131.2±56.8	NS	U-test
開始時SP-D値(ng/mL)		187.1±320.5	351.4±232.8	p=0.042	U-test

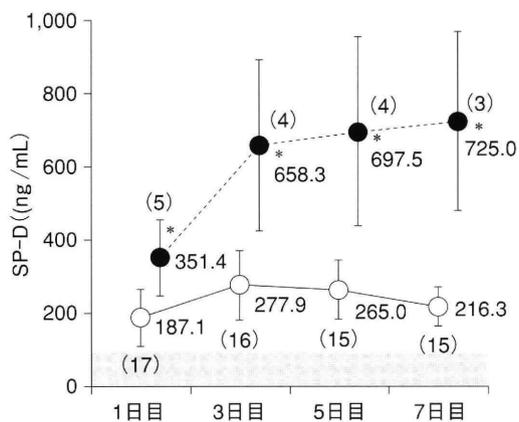


図3 SP-D値の推移  
 ○: 生存例(17例), ●: 死亡例(5例)  
 \* : p<0.05 U-test, 平均値±標準誤差.  
 ( )内: 症例数.

ン検査陽性の症例はすべて生存したことから、感染を有する症例でのシベレスタットの有用性を見出すことはできなかった。一方、生存例と死亡例の比較からは、SP-D値が予後に関係する可能性が示された。SP-Dは肺サーファクタントプロテインの1つで、特発性肺線維症の患者では予後予測因子としての有用性が報告されている<sup>11)</sup>。ARDSにおいても、SP-D値が予後予測因子として有用であると報告されている<sup>12,13)</sup>。SP-D値が高値を示すことは、肺胞の障害が進行していることを意味する。今回の検討においても、SP-D値が基準値(110 ng/mL)以下の肺の障害が進行していないと推測されるSP-D低値症例において、NPPVによる呼吸管理とシベレスタットの投与が予後を改善する可能性が

表4 第28病日の人工呼吸離脱率

		ELP投与群	非投与群	p値
SP-D	低 値 (<110ng/mL)	100% (7例/7例)	50% (2例/4例)	0.109
	高 値 (110ng/mL≤)	57.1% (4例/7例)	50% (2例/4例)	1.000

Fisher's exact test.

示された。したがって、これらの治療はより早期から行うことが重要であると考えられた。本研究は、症例数が22例と少数であったため、今後さらに症例数を積み重ねると同時に、2012年に新しく提唱されたARDSの診断基準(The Berlin Definition)<sup>14)</sup>に沿った方法で検討していく必要がある。

謝 辞

症例をエントリーしていただいた先生方に深謝致します。新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部(鈴木榮一)、新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野(大嶋康義、渡辺健雄、高田俊範、成田一衛)、新潟市民病院(塚田弘樹、伊藤和彦、中嶋治彦、小原竜軌、樋浦 徹、鈴木信明、大橋和政、高井千尋、相澤悠太)、長岡赤十字病院(佐藤和弘、江部佑輔、井口 昭)、済生会新潟第二病院(成田淳一、河辺昌哲)、厚生連佐渡総合病院(小林義昭)、厚生連三条総合病院(斎藤 功)、木戸病院(伊藤一寿、遠藤啓一)、厚生連豊栄病院(松山菜穂)、新潟臨港病院(坂井邦彦)、南部郷総合病院(篠川真由美、諸橋数昭)

\*担当医師の所属は実施時のもの。

## 文 献

- 1) 社団法人日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会編：ALI/ARDS診療のためのガイドライン・第2版，秀潤社，東京，2010.
- 2) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al : The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; **149** : 818-824.
- 3) Zamboni M, Vincent JL : Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008 ; **133** : 1120-1127.
- 4) Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al : Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? : A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; **179** : 220-227.
- 5) Uhlig S : Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction : stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002 ; **282** : L892-L896.
- 6) American Thoracic Society ; Infectious Diseases Society of America : Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; **171** : 388-416.
- 7) Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al : A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 429-435.
- 8) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al : Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; **168** : 1438-1444.
- 9) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000 ; **342** : 1301-1308.
- 10) Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al : Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients. *Shock* 2010 ; **33** : 14-18.
- 11) Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, et al : Surfactant proteins A and D : disease markers. *Biochim Biophys Acta* 1998 ; **1408** : 334-345.
- 12) Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al : Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; **160** : 1843-1850.
- 13) Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, et al : Acute Respiratory Distress Syndrome Network : Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003 ; **58** : 983-988.
- 14) The ARDS Definition Task Force : Acute respiratory distress syndrome : the Berlin Definition. *JAMA* 2012 ; **307** : 2526-2533.