

●総 説●

## ARDSの薬物療法

橋本 悟・徳平夏子

キーワード：急性呼吸促進症候群，急性肺損傷，グルココルチコイド，サーファクタント

### 要 旨

ARDSは様々な基礎疾患に起因して引き起こされる急性肺損傷である。その病態には未だ不明な点も多く治療法についても確立していない。特に薬物療法に関しては、治療効果の期待される多くの薬剤が臨床試験されたが、未だに死亡率を下げるものが示された薬剤はない。もっとも注目されている薬剤はその抗炎症作用が期待されるグルココルチコイドである。少量持続投与について有用であると主張する意見もあるが、未だに最終結論には至っていない。シベレスタットについては死亡率を下げる報告はなく、その効果はあっても限定的であると考えられる。サーファクタントについても3つの大規模試験が剤型や投与方法を変えて行われたがいずれも有用性を見いだせていない。その他、不飽和脂肪酸の経口投与、ベータアゴニスト、一酸化窒素など多くの薬物について臨床試験が行われたが、残念ながら現時点において有効性を証明した報告は見あたらない。今後は基礎疾患ごとによるサブグループ解析によって治療薬が検討されるべきかもしれない。

### I. ARDSの病態

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: 以下ARDS) は、各種基礎疾患に続発する急性発症の肺胞上皮細胞、肺内皮細胞障害による透過型肺水腫である<sup>1,2)</sup>。臨床的には両側の肺浸潤影が認められ $PaO_2/FiO_2$ が200mmHg以下、左心不全が否定的であればARDSと定義され、同様の病態で $PaO_2/FiO_2$ が200mmHgから300mmHg以下にとどまる場合は急性肺損傷 (acute lung injury: ALI) と定義される<sup>2)</sup>。

ARDSの発症要因は、大きく直接原因、間接原因に分類される。直接損傷の原因としては、肺炎や誤嚥、また間接損傷の原因としては敗血症、外傷、熱傷などが主なものとされ、特に細菌性肺炎と重症敗血症がARDSの原因疾患の60～80%前後を占めると考えられている<sup>3)</sup>。同時に多臓器の障害を併発することが多く、そ

のため多臓器不全症候群 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) における肺の一分画症として捉えることが妥当と考えられる。発症初期3～7日間の急性期は滲出期とも呼ばれ、肺毛細血管内皮細胞、1型肺胞上皮細胞からなる肺胞毛細血管バリアの損傷による間質性および肺胞性浮腫、肺胞内に浸潤した多核白血球や活性化肺胞マクロファージからの活性酸素や炎症性サイトカイン等の過剰放出、サーファクタント機能障害、肺毛細血管内の微小血栓などが引き起こされる。引き続き増殖期、もしくは亜急性期は3週間ほど継続する。この時期には間質の炎症の継続、2型肺胞上皮細胞の過形成および間質の筋線維芽細胞の増殖、硝子膜の器質化などが見られる。その後、急速に回復に向かう場合は増殖した2型肺胞上皮細胞の1型肺胞上皮化などを経て肺胞構造の修復が行われるが、重症例では線維化期 (21日目以降) に移行して膠原線維の増生などに伴ったリモデリングが進行して肺胞上皮周辺が広範囲に線維化するとともに肺動脈血管壁の肥

厚および器質化血栓によって肺高血圧症等が引き起こされる<sup>4)</sup>。全経過を通じてアポトーシスも、細胞構築の破壊および修復に強く関与していることが示唆されているがその詳細は不明な点が多い。

ARDSは以上のような経過をたどる。現状においては、まず原因疾患の究明とそれに対する治療が最優先される。さらに各病期に応じた損傷肺に対する治療と同時にMODSに配慮した治療も考慮すべきと考えられる。ただ残念ながら以下に述べるごとく肺損傷そのものに対する治療については高い有効性を示唆する薬剤はこれまで示されていない。

治療全般を考えると、ARDSの基礎疾患として細菌性肺炎と重症敗血症がその多くを占めることや、いずれの病期においても肺炎をはじめとする感染症を併発しやすいことから適切な抗菌薬治療が重要なポイントとなってくる。ただ本稿ではARDSにおける損傷肺に対する薬物治療の的を絞って述べていきたいので、抗菌薬治療については他書を参考にさせていただきたい。

表1に本稿で述べるARDSに対する薬物療法とその有用性についてまとめた。

## Ⅱ. コルチコステロイド

コルチコステロイドはその強い抗炎症作用ゆえ、ARDSにおける治療薬として長く期待され、また投与され多

くの臨床研究が報告されてきた。1970年代からすでにメチルプレドニゾロンの大量投与方法の有用性が示唆されてきたが、80年代後半に行われた多施設大規模試験ではいずれも有用性を見いだせず、加えて強い免疫能抑制による感染の危険性の増大もあって、現時点ではステロイド大量療法は推奨されていない。また本邦の臨床現場ではメチルプレドニゾロン1日1g3日間投与を基本とするステロイドパルス療法が頻繁に施行されている。この療法も無作為臨床試験を経たものではなく、確立された治療法とは言い難い。

その後グルココルチコイドの少量投与に対する研究が行われるが、敗血症急性期患者に対する有用性をまず報告したAnanらがそのサブグループ解析でARDSにも有効である可能性が高いと報告した<sup>5)</sup>。ARDSに対する急性期予防的少量投与についてCORTICUS studyと呼ばれる敗血症性ショックを対象とした大規模多施設治験が行われたが有用性は示されず、またこの研究においてはALI/ARDS発症率は示されておらずARDSに対する効果は解析されていない<sup>6)</sup>。

さらに後期の線維化予防のための長期ステロイド投与については、Meduriらが1998年に小規模ながら無作為二重盲検試験にてその有用性を示した<sup>7)</sup>。しかしながらこの検討ではプラセボ群の半数がクロスオーバーしてメチルプレドニゾロンが最終的に投与されているという問題点が指摘されている。その後に行われた大規模治験LaSRS (Late Steroid Rescue Study) では、

表1 ALI/ARDS に対して行われた比較的大規模な薬物治療 RCT の結果

治療	年	相	患者総数	結果	著者
グルココルチコイド (急性期大量)	1987	3相	87	無効	Bernard <sup>27)</sup>
グルココルチコイド (急性期大量)	1988	3相	59	無効	Luce <sup>28)</sup>
グルココルチコイド (後期線維化予防)	2006	3相	180	無効	Steinberg <sup>8)</sup>
PGE1					
経静脈	1989	3相	100	無効	Bone <sup>29)</sup>
リボゾーム	1999	3相	350	無効	Abraham <sup>30)</sup>
サーファクタント					
エアゾル	1996	3相	725	無効	Anzueto <sup>16)</sup>
経気道	2004	3相	448	無効	Spragg <sup>17)</sup>
経気道	2010	3相	448	無効	Spragg <sup>18)</sup>
NO吸入	2004	3相	385	無効	Taylor <sup>24)</sup>
ケトコナゾール	2000	3相	234	無効	ARDSnet <sup>31)</sup>
リゾフィリン	2000	3相	235	無効	ARDSnet <sup>32)</sup>
シベレスタット	2004	3相	230	VFD増大/死亡率変化なし	Tamakuma <sup>11)</sup>
シベレスタット	2004	3相	492	無効	Zeiber <sup>20)</sup>

ARDS 発症 7 日目以降の患者に対して、メチルプレドニゾロンを 2 mg/kg の初期投与後、6 時間毎に 0.5mg/kg の 14 日間投与、その後 12 時間毎に 0.5mg/kg 7 日間投与し、その後 2～4 日で漸減中止するというプロトコルが検証された。その結果、はじめの 28 日間においてステロイド投与群ではプラセボ投与群に比して、酸素化の改善をはじめとするいくつかの効果が認められたものの、60 および 180 日後の死亡率には有意な差がなかった。さらに発症 14 日以内にステロイドを投与した subgroup では有意に死亡率は高かった。また感染症の頻度は上昇しなかったが筋力の低下はステロイド投与群で顕著であった。この結果、線維化予防を目的として後期 ARDS に対するステロイド持続投与法は推奨できないと結論された<sup>8)</sup>。

これに対して Meduri は LaSRS も対象としたメタアナリシスを行い、発症 14 日以内に投与を開始すれば死亡率を含むすべてを改善させようとしてステロイド投与を推奨している<sup>9)</sup>。また 2009 年にはこれら少量から中等量の長期ステロイド投与を行った 9 つの研究、総計 648 名を対象とした Tang らのメタアナリシスでもステロイド投与は相対リスク比 0.62 (95% 信頼区間 0.43～0.91) と有意に死亡率を減少させていると報告された<sup>10)</sup>。ただしこれらのメタアナリシスには疑問点も多く寄せられており、現時点では発症早期からのステロイド少量～中等度投与の有用性について、はっきりとした結論は未だに得られていないと言ってよからう。

### Ⅲ. シベレスタット

急性肺損傷においては多数の活性化好中球が肺胞内へ浸潤することが認められており、これらの白血球から放出されるエラスターゼが肺損傷を増悪させる一因と考えられている。このような背景の下に様々な動物実験がなされ、好中球エラスターゼ阻害剤シベレスタットがこれらの実験モデルに著効することが示された。これを受けて 2 つの大規模 RCT が施行された。

国内で行われた第 3 相試験では死亡率の低下は認めなかったものの、ICU 入室日数、非人工呼吸日数などで改善を認め、特に早期からの投与で有用性が認められると報告された<sup>11)</sup>。一方、海外での治験において、死亡率はむしろ上昇すると報告されその有用性は否定された<sup>12)</sup>。本薬剤についてはその後、この 2 つの治験の相違などが様々な面から検討され、死亡率増加の関

連因子として、エラスターゼの毒性は否定的とされているが、現在治療薬として確立されたものではないため、その使用に際しては以上のような事実を認識した上での使用が勧められる。国内においては市販後ではあるが有効例の報告がある一方で<sup>13,14)</sup> 否定的なメタ解析も報告されている<sup>15)</sup>。

### Ⅳ. サーファクタント

ARDS 患者ではサーファクタント機能障害が著明に認められることより、サーファクタントの補充療法の有用性が検討されてきた。これまで 3 つの第 3 相大規模治験が行われた。まず Anzueto らの報告ではアポ白質を含まない人工サーファクタント (Exosurf<sup>®</sup>) をエアゾル連続投与したが治療群 364 名はプラセボ群 361 名と比して死亡率などに改善はなかった<sup>16)</sup>。次に Spragg らはアポ蛋白 SP-C を含む合成サーファクタント (Venticute<sup>®</sup>) を経気道的に投与したが (治療群、プラセボ群ともに 224 名) 有用性は示されなかった<sup>17)</sup>。これらの治験では一時的な酸素化の改善は示されたものの死亡率などは改善しなかった。しかし後者の事後の層別解析では肺炎および誤嚥による重症呼吸不全患者群で死亡率の改善が示されたため、Venticute<sup>®</sup> を使った新たな第 3 相大規模治験が 2003 年から 2008 年にかけて施行された。すなわち病態別の治療であれば効果があるのではということでこの治験は大いに期待された。しかし総計 844 名もの患者を対象としたにもかかわらず、なんとこれまでは認められていた酸素化の改善すら認められず死亡率も改善を認めなかった<sup>18)</sup>。一方、仔牛肺洗浄抽出サーファクタントを使用した新生児、小児、若年者を対象とした中規模第 III 相試験では酸素化能の改善と死亡率の低下が示されており<sup>19)</sup>、大規模治験の結果が期待される。以上のごとく、サーファクタント療法においても、剤型および投与方法、対象基礎疾患などの問題が指摘されており、今後の動向に期待したいが、現在のところ治療薬として確立されていない。

### Ⅴ. Dietary oil supplementation

魚油に多く含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) や月見草などの植物種子から抽出される γ リノレン酸 (GLA) などの不飽和脂肪酸は、アラキドン酸カスケードに作用し、エイコサノイドとプロスタグランディン E1 を増加させ、抗炎症性に作用するとされる。ここ

から派生した immunonutrition と呼ばれる栄養療法では、これら EPA および GLA を含有する経腸栄養剤を投与することで、ALI/ARDS において炎症性メディエーターの産生を抑えうるとの報告がいくつかなされている。すなわちこれまでに EPA-GLA 投与について3つの RCT が施行されている<sup>20-22)</sup>。いずれもその有用性を報告しているが、特に Pontes-Arruda らの検討では28日死亡率も改善が報告された。この3つの RCT で行ったメタアナリシスでは死亡率は低下傾向にあると報告されている<sup>23)</sup>。ただしこれらの検討は無作為大規模試験の結果とは言えず、さらなる検討が必要であろう。最近では、ARDS ネットワークにて早期経腸栄養の有用性および EPA および抗酸化剤を添加した栄養剤の有効性を検討する治験が行われたが、前者は試験継続中であり、後者は中間解析で有用性が認められず試験は中断されている。

## VI. その他の薬物療法

ARDS に対する一酸化窒素吸入療法として最も大規模な Taylor らの治験では、5ppm と比較的低濃度の吸入にて敗血症を除く192名の ARDS 患者に対して治療が行われたが、コントロール群193名よりもやや死亡率が高いという結果しか得られずその有効性は否定的であった<sup>24)</sup>。この報告を含む12試験1237症例を対象としたメタ解析においても死亡率の改善は認められず、むしろメトヘモグロビン血症や腎機能への影響が示唆された<sup>25)</sup>。

肺胞透過性の亢進に対し、ベータアゴニストは肺血管外水分量を減少させるために、ARDS への有用性が期待されたが、salbutamol の静脈内投与に関するパイロット試験では有用性が期待されたが<sup>26)</sup>、大規模治験では治験患者が当初目的の1/4である326名に至った時点で有用性が見いだせず治験は中止に至った。

その他大規模治験にて有用性が検討された薬剤としては、プロスタグランジン E1 の静脈内投与、エアゾル投与、ケトコナゾール、リソフィリンなど多く存在するがいずれも有用性を示せていない。また現在 ARDS ネットワークで進行中の RCT ではスタチンの有用性が検討されておりその結果が期待される。抗凝固関係の薬物についても効果が期待されるとする意見も多いが、現時点において明確な有用性を示す薬剤は存在しない。

## おわりに

これまでの ARDS 治療薬は抗炎症作用、酵素阻害、抗酸化などに主眼をおいて検討されてきた。その手法はおそらく正しいのであろうが、残念ながら有用性を示し得た薬剤は現時点では存在しない。当然ながらその投与方法、投与量、投与時期などによってもその効果は違うのかも知れない。未だに臨床場においては登場していないが、将来はこれに加えて、抗線維化を目的とした薬剤や MAPK などのシグナル伝達阻害、アンチセンスなどの遺伝子治療、さらに肺上皮細胞、内皮細胞の再生医療による肺胞の再構築などが新しい治療法として登場してくることが期待されよう。

## 参考文献

- 1) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al : The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2 : Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr ; 157 (4 Pt 1) : 1332-1347.
- 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 Mar ; 149 (3 Pt 1) : 818-824.
- 3) Ware LB, Matthay MA : Medical Progress : The Acute Respiratory Distress Syndrome. New Engl J Med. 2000 ; 342 : 1334-1349.
- 4) 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会編 : ALL/ARDS 診療のためのガイドライン第2版. 東京, 社団法人日本呼吸器学会, 2010.
- 5) Annane D, Sebille V, Bellissant E : Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2006 ; 34 : 22-30.
- 6) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al : Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 111-124.
- 7) Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al : Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA. 1998 ; 280 : 159-165.
- 8) Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al : Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 1671-1684.
- 9) Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al : Steroid

- treatment in ARDS : a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med.* 2008 ; 34 : 61-69.
- 10) Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al : Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009 ; 37 : 1594-1603.
  - 11) Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al : Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004 ; 17 : 271-279.
  - 12) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al : Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury : results of the STRIVE study. *Crit Care Med.* 2004 ; 32 : 1695-1702.
  - 13) 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.
  - 14) Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al : Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg.* 2004 ; 99 : 872-877, table of contents.
  - 15) Iwata K, Doi A, Ohji G, et al : Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) : a systematic review and meta-analysis. *Intern Med.* 2010 ; 49 : 2423-2432.
  - 16) Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al : Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. N Engl J Med.* 1996 ; 334 : 1417-1421.
  - 17) Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, et al : Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 ; 351 : 884-892.
  - 18) Spragg RG, Taut FJ, Lewis JF, et al : Recombinant surfactant protein C based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]
  - 19) Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al : Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 ; 293 : 470-476.
  - 20) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al : Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 1409-1420.
  - 21) Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD : Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 : 2325-2333.
  - 22) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al : Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 : 1033-1038.
  - 23) Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al : The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome : a meta-analysis of outcome data. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008 ; 32 : 596-605.
  - 24) Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al : Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 ; 291 : 1603-1609.
  - 25) Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al : Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury : systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 ; 334 : 779.
  - 26) Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al : The beta-agonist lung injury trial (BALTI) : a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 281-287.
  - 27) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al : High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987 ; 317 : 1565-1570.
  - 28) Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al : Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis.* 1988 ; 138 : 62-68.
  - 29) Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al : Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Prostaglandin E1 Study Group. Chest.* 1989 ; 96 : 114-119.
  - 30) Abraham E, Baughman R, Fletcher E, et al : Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome : a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *TLC C-53 ARDS Study Group. Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 1478-1485.
  - 31) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome -a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000 ; 283 : 1995-2002.
  - 32) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2002 ; 30 : 1-6.

## Drug therapy for the treatment of acute respiratory distress syndrome

Satoru Hashimoto, Natsuko Tokuhira

Department of Anesthesiology and Intensive Care  
Kyoto Prefectural University of Medicine

Corresponding author : Satoru Hashimoto

Department of Anesthesiology and Intensive Care  
Kyoto Prefectural University of Medicine

465Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, 602-8566, Japan

**Key words** : acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute lung injury (ALI),  
glucocorticoid, surfactant

### Abstract

Acute respiratory distress syndrome is a syndrome with a diagnostic criteria based on hypoxemia and permeability lung edema that arises from direct and indirect injury to the lung. Although technologies to support ARDS patients have developed including lung protective strategies with mechanical ventilation in last decade and contributed to improved outcomes, there is still a need for effective drug therapies for ARDS treatment as mortality rates remain high. As far as decreasing mortality rate, no drugs have proven effective. In this short review, we would like to overview current pharmacological treatments available in Japan and give some perspective on the future pharmacotherapy.