

□ 特集：ARDS/ALI □

ARDS/ALIの薬物療法

橋本 悟*、志馬 伸朗*

1. はじめに

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, 以下 ARDS)、急性肺損傷 (acute lung injury, 以下 ALI) は総称して ALI/ARDS もしくは ARDS/ALI と呼ばれる。その病態は様々な先行する疾患に続発して発生する肺の非特異的炎症性変化であり、大きく直接損傷と間接損傷に区別される。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や外傷が主なものとされるが、その他の様々な病態において見られる。残念ながらこれまで多施設無作為臨床試験 (Multi-center Randomized Clinical Trial, 以下多施設 RCT と略す) で完全にその有用性を示し得た ARDS/ALI に対する薬物治療は存在しない¹⁾。

本稿ではこの ARDS/ALI の薬物治療について、これまでの経緯と将来の可能性について解説する。

2. 肺局所に投与される薬剤

1) サーファクタント補充療法

急性肺損傷時には肺コンプライアンスが低下し、サーファクタント機能も低下する。この状況でのサーファクタント補充療法は理にかなった補助手段であると考えられ、これまで ARDS/ALI に対して多くのサーファクタント補充治療が試みられてきた。しかしながらこれまでのところ有用性を示し得た多施設 RCT は存在しない。タンパク質を含有しない合成サーファクタント (Exosurf[®]) を使用し、敗血症 ARDS 725 例に対して行われた 1996 年の Auzueto らによる多施設 RCT では 30 日生存率は改善しなかった²⁾。2003 年に Spragg らによって行われたリコンビナント SP-C を含んだ合成サーファクタント、Venticule[®] を気管内注入する 448 名を対象とした大規模 RCT でも安全性は示

し得たものの 28 日後の生存率などに有意差が認められなかった³⁾。しかしながら仔牛肺洗浄抽出サーファクタント (Infasurf[®]) 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⁴⁾、今後さらにサーファクタントの組成、投与方法、投与量、投与時期などを考慮した多施設 RCT が施行される予定である。このような状況から現時点での使用は推奨しがたい。

2) 一酸化窒素 (NO) 吸入

濃度 5 ~ 80ppm の一酸化窒素 (Nitric Oxide; NO) を吸入することで選択的に肺動脈は拡張し、肺の換気血流不均衡が是正されて酸素化を改善させる⁵⁾。さらに肺血管抵抗の減少から右心不全に対する治療効果も期待できるとの意見は根強い。また肺の選択的収縮剤である almitrine bismesylate の静脈内投与を NO 吸入と組み合わせると ARDS が改善したとする小規模な報告も散見される⁷⁾。しかしながら大規模第二相臨床試験、第三相臨床試験では 5ppm 程度の吸入でも酸素化は改善することが示されたものの死亡率の低下や人工呼吸器装着時間の短縮は見いだせていない^{9) -11)}。また本邦では一酸化窒素そのものが医薬品としては認可されておらず院内の倫理委員会の承認を得るなどの手続きが必要であり安易な使用は控えるべきであろう。以上より、NO は酸素化能の一時的な改善を期待して、難治性低酸素血症の rescue therapy として用いられるべきであって、ARDS 患者全てに標準的に用いられる治療ではないと考える。

3) 部分液体換気法 (partial liquid ventilation ; PLV)

生物学的に安定し高い酸素結合能を有する perfluorocarbon (PFC) と呼ばれる液体は、血液にとって替わる物質として注目されてきた。初期には血管内注入されることが多かったが、その後液体を気管内に

* 京都府立医科大学附属病院 集中治療部

投与し換液する（酸素化した PFC の気管内注入、排泄を繰り返す）方法が一般的であったが、それを部分的注入にとどめ通常の人工呼吸管理と組み合わせる部分液体換気法（partial liquid ventilation；PLV）がより安全性が高く簡便で実用的な方法として広まった。1997 年頃からこの方法により多施設 RCT が行われたが有用性は見いだされなかった⁷⁾。2006 年に公表された ARDS 患者 301 名を対象にした 56 施設の参加による多施設 RCT では 10ml/kg の換気量を用いた対照群（107 名）、10ml/kg の PFC を投与した低容量部分液体換気群（99 名）と 20ml/kg の PFC を投与した高容量部分液体換気群（105 名）の 3 群で比較したが、死亡率は対照群が 15% で合ったのに比して、低容量部分液体換気群では 26.3%、高容量部分液体換気群では 19.1% とむしろ PLV で高く、人工呼吸器装着期間も PLV 群で延長した。また、気胸や低酸素血症や低血圧などの合併症が PLV で増加するなど PLV による有用性は認められなかった¹²⁾。

3) その他の吸入療法

プロスタグランジン E1 (PGE2)、プロスタグランジン I1 (PGI2) は強力な肺血管拡張作用を有するためこれまで多くの吸入療法が試みられており、また NO 吸入との併用や比較も行われているがいずれも明瞭な有用性を見いだせておらず吸入療法に対する大規模 RCT も施行されていない。現在新たに再編された ARDS ネットワークが β アゴニストであるアルブテロールの吸入療法を用いた多施設 RCT を開始すべく準備中である。これは早期より肺胞外への水分移動を積極的に行うことが予後の改善につながるという仮説に基づきそれを促進する β アゴニストを吸入させるというものである。

3. 全身投与の薬剤

1) グルココルチコイド

グルココルチコイドは抗炎症効果をはじめとする多彩な作用により炎症と線維化を軽減させる可能性があり肺損傷を改善しうる可能性が古くから指摘され多くの臨床試験が施行されてきた。

早期 ARDS に関するステロイド大量療法は 1980 年代後半にいくつかの臨床 RCT が行われたが、ARDS 患者の予後を改善しないばかりか感染の機会を増加させ致

死率を上昇させるという報告が次々と出され^{13) -15)}、その有効性は否定された。これらの治験ではメチルプレドニゾン 1g を 6 時間毎に計 4 回投与されていたことなどから批判的な意見も根強く、本邦の臨床現場では 1 日 1g 3 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 RCT を経ておらず積極的な推奨はできない。ただし、脂肪塞栓やカリニ肺炎などの原因によって起きる ARDS に対する効果は否定できない。

一方、発症後期 ARDS の線維化に対するステロイド投与の有効性が Meduri らによって示唆された¹⁶⁾。これは線維化予防を目的として ARDS 発症 7 日以降に 2mg/kg のメチルプレドニゾンを長期（最大 32 日間）にわたって漸減投与するというものである。これを受けて実施された ARDS net の多施設 RCT が施行されたが 180 人の ARDS 患者においてメチルプレドニゾン投与群で 60 日、180 日における生存率には改善が見られず、人工呼吸器装着期間はむしろ長いという結果に終わった¹⁷⁾。これらの結果から後期 ARDS におけるステロイド持続療法の有効性は疑問視され現時点では推奨できない。

surviving sepsis campaign では Annane らの報告を受けて ACTH 刺激試験に反応しない敗血症患者に対して 200-300mg のハイドロコチゾン投与を推奨している (grade C)^{18) ,19)}。しかしながら先頃治験の終了した、欧州集中治療医学会が中心となって行われていた大規模他施設試験 CORTICUS (Corticosteroid therapy of septic shock) では有用な結果が見いだせなかったようである。

2) 抗酸化薬

抗酸化薬は活性酸素抑制効果などが期待でき、ARDS/ALI の病態を考えた時、有望な薬剤であると長く考えられてきた。トロンボキサン合成阻害作用を有するイミダゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールは、ARDS 発症予防に対して有効である可能性が臨床報告で示唆された^{20) ,21)}。これを受けて ARDS net により多施設大規模 RCT が 800 名の患者を対象に行われたが、234 名の治験が終了した段階で肺機能の改善が認められない、28 日生存率の改善が見られなかった等の理由で中止された²²⁾。抗酸化薬である N-acetylcysteine や procyteine も ARDS に効果があるのではと考えられ

て小規模 RCT がいくつか行われたが生存率の改善は認められていない²³⁾。同じく抗酸化薬であり、かつ炎症性サイトカインの発現を抑制するという動物実験結果（後投与でも有効）をもつライソフィリンも²⁴⁾、ARDS net ワークによる 1998 年の多施設大規模 RCT の結果、235 名の ARDS 患者に対する有効性は認められなかった²⁵⁾。

3) 酵素阻害薬

ウリナスタチン、メシル酸ガベキセートなどの多価酵素阻害薬は、活性化多核白血球による顆粒球エラスターゼの分泌の阻害やその抗凝固作用により、肺損傷を軽減する可能性がある。これらの薬剤は特に本邦において多用される傾向にある薬剤であるが、動物実験、臨床経験レベルでの急性肺損傷抑制の報告はみられるが、多施設 RCT は施行されておらず臨床的效果についての evidence はない。これら薬剤は保険診療上の適用からもその投与に問題点を残しており、早急に対応策を講じるべきと考えられる。一方、特異的好中球エラスターゼインヒビター（シベレスタット）は、数多くの動物実験で後投与も含め非常に効果的である可能性が示唆されてきた。その作用機序として、肺における好中球集積やエラスターゼによる肺組織の破壊が軽減されることが示唆されている。これを受けて本邦で施行された第三相多施設 RCT では、人工呼吸器の装着時間や集中治療室の滞在期間が短縮されるなど有効であるという結果を得た²⁶⁾。しかしながら欧米で行われた 487 名の ARDS 患者に対する多施設 RCT では、シベレスタット投与群で人工呼吸非装着日数や死亡率に改善が認められなかった²⁷⁾。これら二つの相反する結果の大規模 RCT の結果を受け、現時点では本邦と韓国でしか本薬剤は使用されていない。現在、市販後の再調査が行われているがシベレスタットの投与が ARDS の生存率改善に有効であるかは未だ結論に達していない。

4) 抗凝固薬

重症敗血症では活性化プロテイン C の血中濃度が低下している患者が多くこの値が予後とも密接に関連していることが知られている²⁸⁾。これは敗血症による炎症性サイトカインによってプロテイン C を活性化するトロンボモジュリンなどが抑制されるためとされてい

る。活性化プロテイン C には抗血栓や線溶促進だけでなく抗炎症など多岐にわたる作用を有する。1690 名の重症敗血症患者における米国の第三相の多施設大規模 RCT によって DNA 組み替えヒト活性化プロテイン C 製剤を 96 時間持続静脈内投与すると 28 日間の死亡率が減少した²⁹⁾。薬剤投与開始時、対象患者には急性肺損傷によると推測される（この治験でははっきりとした ARDS/ALI 診断がなされていない）人工呼吸管理下にあるものが 75% ほど含まれており活性化プロテイン C が ARDS にも有効である可能性が示唆される。その他アンチトロンビン III 製剤、ヘパリン、トロンボモデュリン、組織因子経路阻害剤 (TFPI) なども作用機序から効果は期待できそうだが、RCT で有効性を示し得たものはなく現時点においてははっきりとした推奨はできない。

5) プロスタグランジン静脈内投与

非選択的な血管拡張薬である PGE1 静脈内投与についても有望視されたが有用性をしめす知見はない。PGE1 の静脈内投与での効果についてはすでに 1980 年代の後半にその効果は否定されている³⁰⁾。さらにリボゾーム化された PGE1 製剤投与の RCT でも一時的な酸素化の改善などが認められるものの長期生存率には影響がないとして治験そのものが 350 例をもって中止された³¹⁾。その後の欧州の多施設 RCT でも予後を改善しないと結論となっており³²⁾、プロスタグランジン製剤の静脈内投与に関しても推奨できない。

6) 免疫療法、その他

敗血症においては数々の免疫療法の治験が施行されてきたが、その多くが有効性を見いだせずに中止されている。ARDS/ALI を対象とした免疫療法治験はこれまで施行されていない。本邦においてはエンドトキシン吸着を目的としてポリミキシン B 吸着カラムが臨床使用されているがその敗血症性 ARDS に対する効果についての効果は不明である。

4. おわりに

以上、ARDS/ALI に対する主に薬物治療に関する管理法を概括した。本邦での ARDS/ALI に対する薬物療法は、その不良な予後も手伝って、慣用的に”確立されていないが有効性があるかもしれない薬剤”が、個々

の臨床医の経験に基づいて多用されているのが現状であると思われる。しかしながらこれらの薬剤についても再度検討がなされるべきであろう。また、薬剤の投与に関しては肺そのものに対する直接的効果を持つ薬剤と、全身性敗血症に対する治療薬を考慮する必要があることは間違いなさそうである。この方面の今後のさらなる発展を期待したい。

参考文献

- 1) Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004477.
- 2) 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;334:1417-21.
- 3) 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;351:884-92.
- 4) Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293:470-6.
- 5) Frostell C, Fratacci MD, Wain JC et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-47.
- 6) Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
- 7) Hirschl RB, Croce M, Gore D et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:781-7.
- 8) Papazian L, Roch A, Bregeon F et al. Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:473-9.
- 9) Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1998;26:15-23.
- 10) Lundin S, Mang H, Smithies M et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med* 1999;25:911-9.
- 11) 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;291:1603-9.
- 12) Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT et al. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:882-9.
- 13) Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-6.
- 14) 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;138:62-8.
- 15) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-70.
- 16) 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;280:159-65.
- 17) Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
- 18) Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002;288:862-71.
- 19) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of

- severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- 20) Sinuff T, Cook DJ, Peterson JC, Fuller HD. Development, implementation, and evaluation of a ketoconazole practice guideline for ARDS prophylaxis. *J Crit Care* 1999;14:1-6.
- 21) Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1635-42.
- 22) 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.
- 23) Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997;112:164-72.
- 24) Hasegawa N, Oka Y, Nakayama M et al. The effects of post-treatment with lisofylline, a phosphatidic acid generation inhibitor, on sepsis-induced acute lung injury in pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:928-36.
- 25) 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.
- 26) Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:271-9.
- 27) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004;32:1695-702.
- 28) Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993;103:1536-42.
- 29) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- 30) 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;96:114-9.
- 31) 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;27:1478-85.
- 32) Vincent JL, Brase R, Santman F et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001;27:1578-83.
-