

情報、病理情報をデジタル化した資料をサーバに保管する。なおデータベースの管理、公開の許諾は、日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会内に設置予定のワーキンググループが行うことで、呼吸器学会理事会の許諾をいただいている

2) 病理アームの検討を進め、病理診断の標準化の道を探る

3) 確定した症例を中心にして、今次改訂の画像診断基準の適格性を検証する。

(4) 画像部会の将来の課題

今後、以下の研究計画を予定している。

ア) 蜂巢肺教育用図譜の有用性の検討

イ) IPF/UIPデータベースの確定と、これらを用いた読影実験；二次性UIP症例との画像的鑑別などの検討

ウ) 蜂巢肺同様に、典型的IPF/UIP症例を用いた教育用図譜の刊行

Ⅱ．ピルフェニドン著効例の検討

ピルフェニドン有効症例検討会のまとめ

自治医科大学 呼吸器内科¹⁾

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病学分野²⁾

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 呼吸器センター内科³⁾

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部⁴⁾

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科⁵⁾

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科⁶⁾

東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科⁷⁾

坂東 政司¹⁾ 杉山幸比古¹⁾ 西岡 安彦²⁾ 岸 一馬³⁾

井上 義一⁴⁾ 谷口 博之⁵⁾ 小倉 高志⁶⁾ 木間 栄⁷⁾

今回、本調査研究班の第2回班会議総会において、IPFに対しピルフェニドンによる治療を行い、研究分担者・協力者が有効と判断した症例の検討会を実施したので、その内容について報告する。平均年齢は65.6歳で、性別は男性8例、女性2例であった。治療開始直前のFVCは平均2490 mL、%FVCは平均77.8%、%DLcoは平均44.3%であった。6分間歩行試験での最低SpO₂は9例で90%未満であった。IPFの重症度は、I度5例、III度3例、IV度2例であった。治療効果については、体動時の呼吸困難が8例で改善し、FVCの10%以上の改善を6例、DLcoの15%以上の改善を3例認めた。6分間歩行試験での最低SpO₂の改善は8例で認めた。重篤な副作用は認めなかった。

今後も引き続きピルフェニドン有効例の臨床的検討を通じて、本薬剤の患者選択基準、適切な評価指標および長期効果などについて明らかとする必要があるものと考えられた。

特発性肺線維症(IPF)は慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患である¹⁾。ピルフェニドンは抗線維化作用を有することから、IPFに対する新規治療薬として開発が進められ、わが国で行われた第III相臨床試験²⁾において、肺活量(VC)低下の抑制および無増悪率低下の抑制を認めたことから、2008年10月に世界で初めて製造販売承認され、現在臨床使用可能となった。しかし、臨床試験での対象患者は比較的軽症・中等症のIPF患者に限定されており、現時点では75歳以上の高齢者や重症IPFでの有効性および長期効果についてはまだ不明な点も多い。今後は実地医療での使用成績を集積し、多施設共同で本剤の有用性を再検証することが必要であると思われる。そこで今回、本調査研究班の第2回班会議総会において、IPFに対しピルフェニドンによる治療を実施し、研究分担者・協力者が有効と判断した9症例の検討会を行ったので、臨床試験で有効性を示した自験例1

例³⁾を追加し10例の有効例について総括する。

症例のまとめ

1) ピルフェニドン投与前の患者背景

IPFの診断は病理組織診断例が5例、臨床診断例が5例であった。平均年齢は65.6歳(54歳～75歳)で、75歳以上は1例のみであった。性別では男性8例、女性2例であった。体動時の呼吸困難はMRCグレード1が2例、2が5例、3が3例で、グレード0および4の症例はなかった。治療開始直前のFVCは平均2490 mL(1400～3250 mL)、%FVCは平均77.8%(58.0～105%)で、%FVCが65%以上の症例が9例(70%以上は7例)であった。%DLcoは平均44.3%(24.1～57%)で、50%以上の症例は3例のみであった。6分間歩行試験での最低SpO₂は1例を除き全例で90%未満であった。IPFの重症度は、I度5例、III度3例、IV度2例であったが、I度の5例中4例は6分間歩行

試験でSpO₂は90%未満に低下した症例であった。海外重症度分類では、中等症4例、重症6例であった。初診時からピルフェニドン治療開始までの期間は1年未満が5例で、1年以上の経過観察後に投与されたのが5例であったが、ピルフェニドン投与までは全例無治療であった。

2) ピルフェニドンによる効果

1例でNAC吸入が併用された以外9例はピルフェニドン単独治療(在宅酸素療法は2例で導入)であった。投与開始からの観察期間は、自験例での38ヶ月を除くと平均13.7ヶ月(6ヶ月-20ヶ月)であった。自覚症状(体動時の呼吸困難)改善は8例で認められ、肺機能検査では、FVCの10%以上の改善を6例(5%以上の改善は8例)、DLcoの15%以上の改善を3例(7.5%以上の改善は7例)認めた。6分間歩行試験での最低SpO₂の改善は8例で認められた。KL-6は4例で低下したが、2例で上昇を認めた。SP-Dは測定された8例中6例で低下した。副作用では2例で軽度の消化器症状、3例で軽度の光線過敏症を認めたが、重篤な副作用は認めなかった。

考 察

ピルフェニドンは、抗線維化薬として位置づけられる薬剤である。その作用機序として、炎症性サイトカインや活性酸素種の抑制とともに、線維化形成にかかわるPDGFやTGF-βなどの増殖因子の発現抑制、線維芽細胞の増殖抑制およびコラーゲン産生抑制などが知られている。IPFに対するピルフェニドンの臨床的有用性については、わが国における第III相臨床試験²⁾(対象：安静時SpO₂と労作時SpO₂最低値の差 \geq 5%、労作時SpO₂最低値 \geq 85%)において軽症から中等症のIPF患者においてVCの低下抑制および無増悪率の低下抑制をもたらしたことから、治癒・改善にいたらないまでも悪化を阻止するという面で、IPF患者に大きな臨床的有用性があるものと考えられている。海老名ら⁴⁾は、ピルフェニドンの効果的な治療介入時期を明らかとする目的でわが国の第III相試験結果を治療開始前の%VCを10%毎に層別解析し、VCの変化量を検討した結果、「%VCが60%未満」を除くいずれの層においてもピルフェニドン群のVC変化量の平均値はプラセボ群と比べ高く、またMedian %VC \geq 76.5%、Median

VC \geq 2.4Lの患者層でKL-6やSP-Dの変化率や6分間歩行試験時のSpO₂最低値にプラセボ群と差を認めたと報告している。また吾妻⁵⁾は、治療開始前の%VCに労作時SpO₂値を組み合わせた場合には、%VC \geq 70%かつ労作時SpO₂<90%の患者層で最もVCの低下を抑制していたことを指摘している。さらに田口⁶⁾は海外のIPF重症度分類に照らし合わせ層別に予後解析を行ったところ、Mild群(%FVC<65%、労作時SpO₂<88%、DLco<50%の3項目に1つも合致しない群)で無増悪生存期間の有意な延長を認めたと報告している。以上の結果からは、IPF治療におけるピルフェニドンの介入時期はより軽症の早期段階から治療を開始するほど高い効果が期待できる可能性が示唆される。今回の有効例の検討においても、治療開始前の平均%VCは77.8%で、6分間歩行試験でのSpO₂は1例を除き全例90%以下に低下したことから、VCの低下抑制効果が期待できる患者群であったものと考えられる。さらに今回の症例検討で注目すべき点としては、FVCやDLcoが治療開始前よりも改善する症例を認めたことやIPF重症度がIV度であっても有効性を認めた症例も含まれており、ピルフェニドンが著効するIPFのサブグループが存在する可能性も示唆され、今後のさらなる症例集積が重要であるものと考えられた。

以上より、今後も引き続きピルフェニドン有効例の臨床的検討を通じて、本薬剤の患者選択基準、適切な評価指標および長期効果などについて明らかとする必要があるものと考えられる。

文 献

- 1) American Thoracic Society : Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 161: 646-664, 2000
- 2) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al : Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J :2010; 35; 821-829.
- 3) 坂東政司 : IPFの治療の現況 4)ピルフェニドン有効例. 特発性肺線維症 医薬ジャーナル p172, 2010.
- 4) Ebina M, Kimura H, Ohta Y, et al : Enhanced

effects of pirfenidone on the early phase of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). European Respiratory Society Annual Congress in Vienna, Austria, 2009.9.14.

5) Azuma A : What phenotype IPF getting benefit of pirfenidone in Japan. European Respiratory Society

Annual Congress in Barcelona, Spain, Session 214, 2010.9.20.

6) 田口善夫：海外重症度分類によるピレスパ第Ⅲ相臨床試験重症度別解析結果。ピレスパ錠発売1周年記念学術講演会，東京，2010年1月23日

ピルフェニドンが著効した肝硬変合併IPFの一例

徳島大学病院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病学分野

岸 昌美 西岡安彦 木下勝弘 東 桃代 竹崎彰夫 曾根三郎

症例は59歳男性。5年前よりアルコール性肝硬変で治療を受けていた。1年前から歩行時の息切れを自覚していたが、貧血や腰痛が原因と考え放置していた。1ヶ月前から労作時呼吸困難が強くなり、近医で胸部Xp, CT撮影したところ間質性肺炎が疑われたため、平成21年3月23日に当科紹介となった。喫煙歴は40本×30年、粉塵暴露歴や鳥類との接触歴、最近の数年間で薬剤の変更などはなかった。

慢性の経過とHRCTの蜂巢肺所見(図1)からIPFと診断した。治療開始時点での重症度はⅢ度、米国の重症度分類ではmoderateであった。4月10日からピルフェニドンの投与を開始した。在宅酸素療法を導入したが、その他の治療は併用しなかった。ピルフェニドン投与開始後FVCが徐々に改善した。現在投与開始後1年6ヵ月が経過し、拡散能および動脈血ガス所見にも改善を認めた。(表1, 図2)DLcoおよびFVCの変化率は投与開始時の6ヵ月で最大であり、以後は低下傾向であった。(表2)HRCTで蜂巢肺の範囲に変化はないものの、個々の嚢胞の拡大傾向を認めた。(図3)また、当院におけるピルフェニドン投与症例の%FVC変化率を示した。(図4)明らかな改善を認めた一例を報告したが、その他の症例においては悪化傾向や有害事象による中止例もある一方、不変もしくはやや改善傾向を見せている症例もあり、比較的FVCの保たれている症例に効果が見られる傾向にあった。

A case of IPF with liver cirrhosis who responded to treatment with pirfenidone

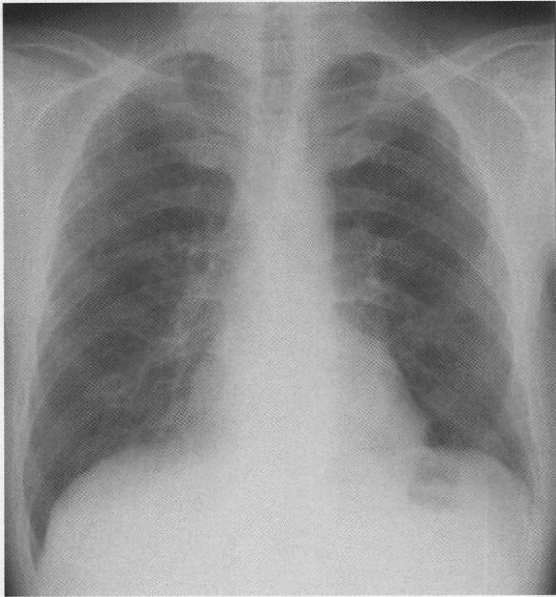
Masami Kishi, Yasuhiko Nishioka, Katuhiro Kinoshita,
Momoyo Azuma, Akio Takezaki, and Saburo Sone

*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology
The University of Tokushima Graduate School*

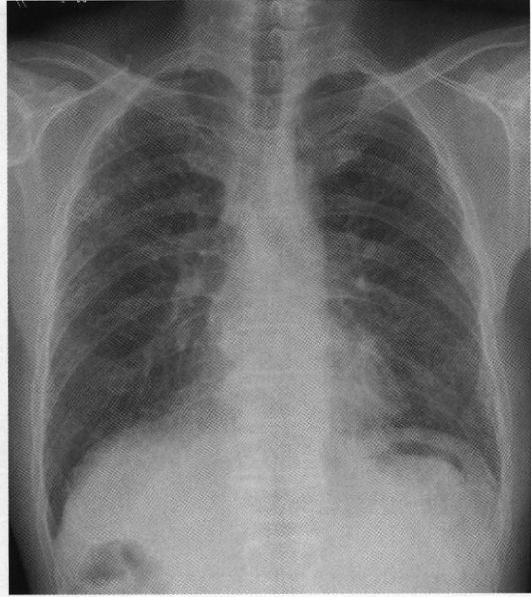
59-year old men with alcoholic liver cirrhosis felt dyspnea on effort deteriorating for one year before visiting our hospital. HRCT scan showed honeycombing of bilateral lower lobe. He had smoked 2 packs daily for 30 years. No direct contact with bird, inspiration of dust particles and administration of any new drugs before onset of respiratory symptoms were confirmed. We diagnosed him as IPF through CT findings and started his treatment with pirfenidone. FVC was gradually increased in a few months. DLco and PaO₂ were also improved.

【胸部X線所見】

58歳 前医初診時(無症状)

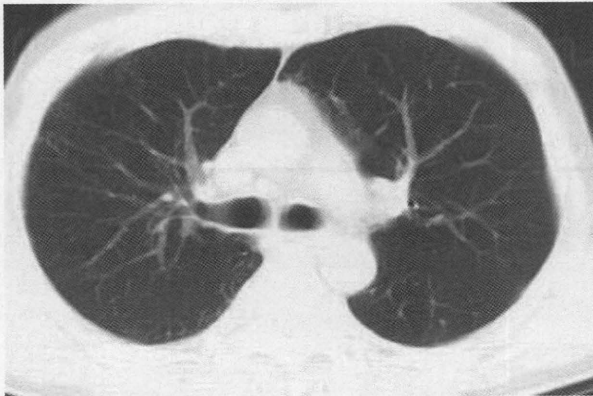


60歳 ピルフェニドン開始直前



【CT, HRCT所見】

58歳 前医初診時(無症状)



60歳 ピルフェニドン開始直前

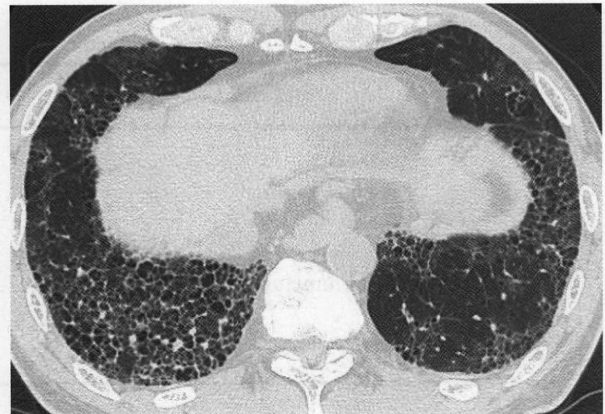
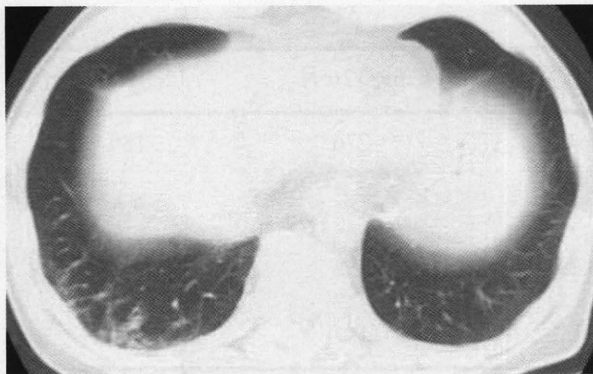
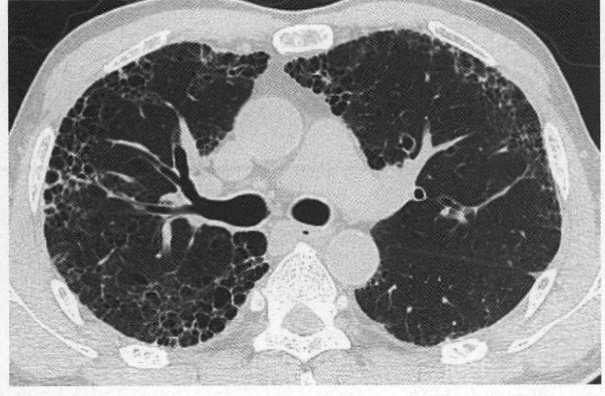


図1

2年前の前医初診時には胸部Xpで特記すべき所見を認めなかったが、当院紹介時には両側下肺野末梢優位の網状影，粒状影を認めた．胸部CTで左下葉背側胸膜直下に不整形陰影の出現を認めていた．当院紹介時には両側下葉背側優位の網状影，蜂巣肺を認めた．

表1

	ピルフェニドン開始直前	18ヶ月後
KL-6	1560U/ml	1277U/ml
SP-D	171.0ng/ml	81ng/ml
pH	7.427	7.458
PaO ₂	71.4mmHg	83.0mmHg
PaCO ₂	36.72mmHg	34.0mmHg
HCO ₃	23.3mmol/L	23.5mmol/L
BE	-0.5mmol/L	0.3mmol/L
6分間歩行開始前SpO ₂	90%	93%
6分間歩行時最低SpO ₂	88%	90%
FVC	2.91L	3.44L
%FVC	82.9%	98.6%
FEV _{1.0}	2.60L	2.96L
%FEV _{1.0}	89.4%	86.1%
DLco	4.41ml/min/mmHg	5.92ml/mm/nHg
%DLco	24.1%	33.0%

表2

DLcoおよびFVCの変化率は投与開始時の6ヵ月で最大であり、以後は低下傾向であった。

・呼吸機能の変化率

	0～6ヵ月	6～12ヶ月	12～18ヶ月
△FVC/Y (ml)	564	276	180
△%FVC/Y (%)	17	8	3.6
△DLco/Y (ml/min/mmHg)	3.1	-2.5	3
△%DLco/Y (%)	21	-14.4	10.8

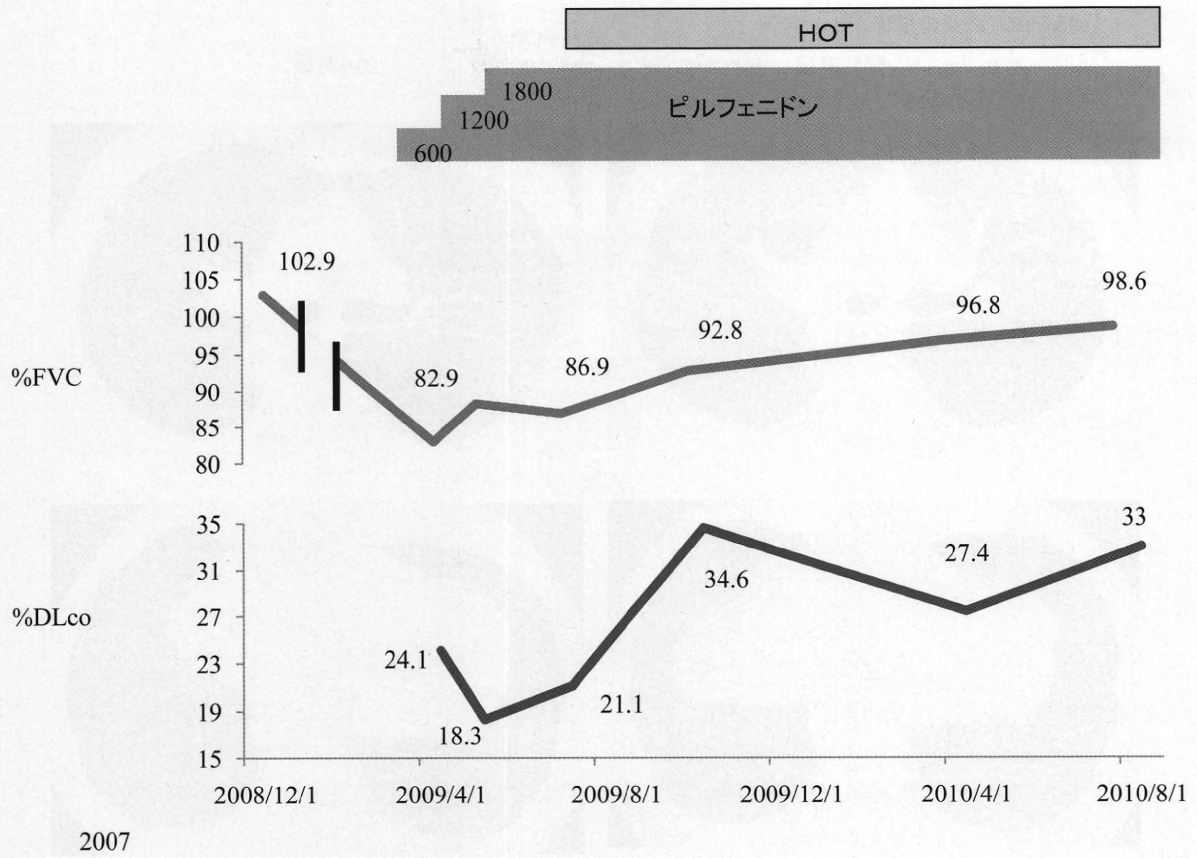


図2
2009年4月10日からピルフェニドンの投与を開始した。FVCが徐々に改善し、次いで拡散能にも改善傾向を認め、KL-6, SP-D等の血清マーカーも低下した。

【胸部HRCT所見の推移】

ピルフェニドン開始直前

20ヶ月後

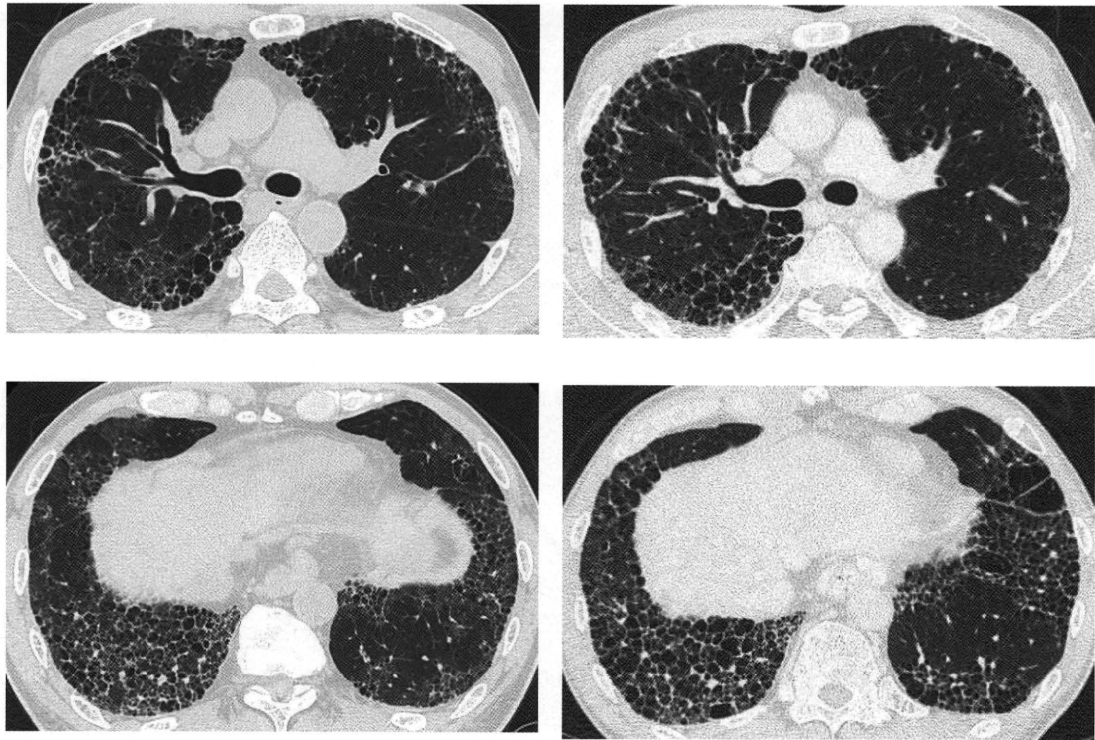


図3
HRCTで蜂巣肺の範囲に変化はないものの、個々の嚢胞の拡大傾向を認めた。

ピルフェニドン投与症例における治療前後%FVCの変化

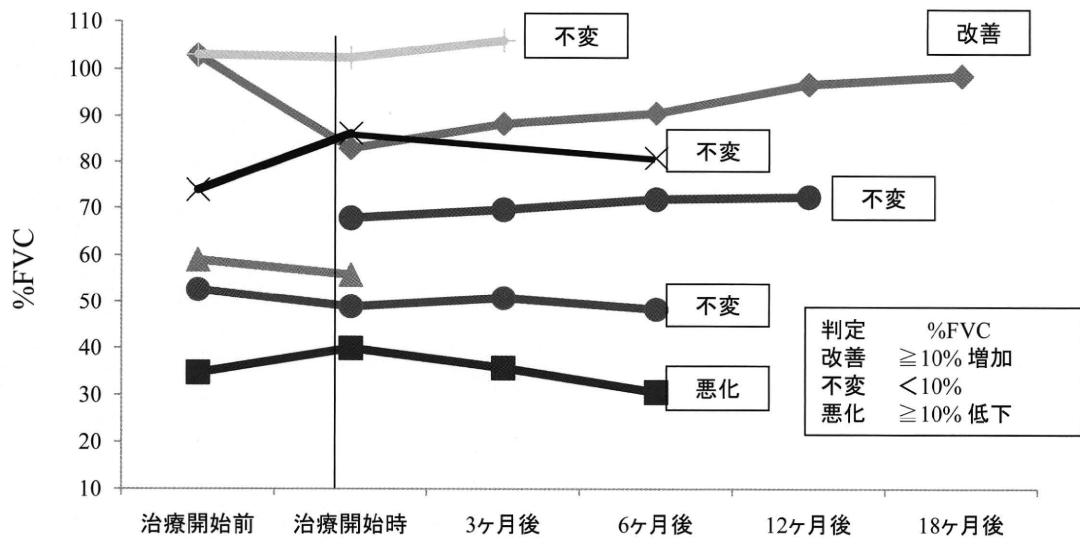


図4
当院におけるピルフェニドン投与症例の%FVC変化率を示した。悪化傾向や有害事象による中止例もある一方、不変もしくは今後の経過により改善と判断することが可能な症例もあり、慎重に経過を追っていく予定である。

ピルフェニドンが著効し肺機能検査の改善が認められた 特発性肺線維症の一例

¹虎の門病院呼吸器センター内科

²同放射線診断科

宮本 篤¹, 花田豪郎¹, 宇留賀公紀¹, 高谷久史¹,
杉本栄康¹, 諸川納早¹, 黒崎敦子², 岸 一馬¹

症例は66歳男性。1991年にB型肝炎と診断され、2003年に肝細胞癌の手術を受けた。2008年に労作時呼吸困難と乾性咳嗽が出現、胸部CT上両側下肺背側優位に蜂巢肺を認め、臨床的に原因不明であったので特発性肺線維症と診断した。安静時PaO₂ 81 Torr, 6分間歩行試験でlowest SpO₂ 87%と低下を認め、肺機能検査で%FVC 74%, %DLco 51%と拘束性障害および拡散能低下を認めた。ピルフェニドン投与によりKL-6は1,138 U/mLから498 U/mLへ低下, FVCは2.87 Lから3.48Lに増加, 安静時PaO₂は81 Torrから101 Torrに改善した。投与2週間後には6分間歩行試験でlowest SpO₂ 93%となり, 労作時酸素吸入が不要となった。胸部CTではおもにすりガラス影が改善した。投与後1年7ヶ月経過したが, 各種検査所見の悪化を認めず, またピルフェニドンの副作用も特になく, 外来で治療中である。ピルフェニドンが著効した特発性肺線維症の一例を報告する。

Marked improvement after pirfenidone therapy in a patients with idiopathic pulmonary fibrosis

A. Miyamoto, S. Hanada, H. Uruga, H. Takaya, H. Sugimoto, N. Morokawa, A. Kurosaki, K. Kishi

Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

A 66-year-old man with hepatitis B cirrhosis developed dyspnea on exertion and dry cough in 2008. Chest CT scan demonstrated subpleural honeycombing, reticulation, and ground-glass opacity in the bilateral lower lobes predominantly. He was diagnosed as having idiopathic pulmonary fibrosis because no apparent etiologies causing interstitial pneumonia were detected clinically. The partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) was 81 Torr, and the lowest SpO₂ during the 6-minute walk test was 87%. Pulmonary function testing revealed a restrictive ventilatory pattern with a FVC of 2.87 L (74% of predicted). DLco was reduced at 51% of predicted.

After treatment with pirfenidone (initial dose was 600 mg/day, and then the dosage was gradually increased to 1,800 mg/day), the serum levels of KL-6 were decreased from 1,139 U/mL to 498 U/mL, and the PaO₂ levels improved from 81 Torr to 101 Torr. Two weeks after treatment, the lowest SpO₂ during the 6-minute walk test was elevated to 93%. It became unnecessary for him to receive oxygen supplement therapy on exertion. Pulmonary function testing revealed an improved FVC level of 3.48 L. Chest CT scan showed improvement of ground-glass opacity. No side effects of treatment were observed. The patient has been treated with pirfenidone for 17 months without deterioration of idiopathic pulmonary fibrosis.

I. 緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は診断後の平均生存期間が3～5年と予後不良の疾患である¹⁾。一般的にはprednisoloneとcyclosporin Aやcyclophosphamideなどの免疫抑制剤の併用が治療として行われているがその効果に関するエビデンスは乏しい²⁾。近年はIPFに対するN-acetylcysteine吸入療法³⁾や、sildenafil⁴⁾などの薬剤の有効性を示唆する研究が報告されている。

Pirfenidone(PFD)は、transforming growth factor-βやplatelet-derived growth factorなどの線維化を惹起するサイトカインを抑制する薬剤として開発された。IPFに対する第III相試験が本邦で実施され、PFD群はplacebo群に比べ年間の肺活量減少割合を有意に改善させた⁵⁾。

今回私たちは、PFD投与によって肺活量(VC)、肺拡散能(DLco)、安静時PaO₂、6分間歩行試験などの検査所見が改善した、IPFの一例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：61歳男性

主訴：労作時呼吸困難，咳嗽

家族歴：特記事項なし

既往歴：1991年B型肝炎硬変，2003年肝細胞癌術後

生活歴：飲酒 機会飲酒，喫煙 40本/日×30年

職業歴：公務員，事務業

曝露歴，住居歴：アスベストなどの職業性曝露なし，鳥の飼育歴なし．住居などでの真菌に対する環境曝露なし．

現病歴：1998年4月に肝硬変のフォロー中に胸部異常陰影を指摘され当科紹介となった．胸部単純X線写真上両側下肺野に淡い網状影を認めた．胸部CTでは両側下肺胸膜直下，末梢優位に網状影を認め，間質性肺炎(non-UIPパターン)と診断された．外科的肺生検を勧めたが本人の同意が得られず，無症状であったので無治療経過観察となった．2008年12月頃から乾性咳嗽，Hugh-Jones II度程度の労作時呼吸困難が出現し，2009年2月の胸部CTでは両側下肺，胸膜直下に蜂巢肺を認めた．臨床的に間質性肺炎を来しうる基礎疾患はなく，自己抗体などの免疫学的検査も異常なかったことからIPFと診断し，精査加療目的に入院となった．

入院時身体所見：身長168cm，体重68kg．両背側下肺にfine cracklesを聴取する以外に特記すべき所見なし．

入院時検査所見(Table1)：KL-6 1,139 U/mL，SP-D 522.4 μg/L，SP-A 132.9 ng/mLと線維化マーカーの上昇を認めた．安静時PaO₂は81 Torrであった．6分間歩行試験では歩行距離400 mで，lowest SpO₂ 87%と体動時のSpO₂低下が認められた．肺機能検査ではVC 2.87L，%VC 74%，FVC 2.87L，%FVC 75%と軽度拘束性障害，%DLco 51%と拡散能障害を認めた．以上より，日本呼吸器学会の間質性肺炎重症度はI度，米国での重症度⁶⁾はmoderateと考えられた．

入院時胸部単純X線写真(Fig.1)：主に両側下肺野に

Table 1: 入院時検査所見

生化学		血液ガス分析(room air)		6分間歩行試験(room air)	
TP	7.9 g/dL	pH	7.41	歩行距離:	400 m/ 6'15"
Alb	3.6 g/dL	PaCO ₂	44 Torr	lowest SpO ₂ :	87 %
AST	25 IU/L	PaO ₂	81 Torr	max HR:	96 /min
ALT	22 IU/L	HCO ₃	27 mmol/L	BORG scale:	2→3
LDH	234 IU/L	SaO ₂	96.1 %		
ALP	223 IU/L				
γGTP	31 IU/L	免疫・線維化マーカー		呼吸機能検査	
T-Bil	0.3 mg/dL	KL-6	1,139 U/mL	VC	2.87 L
BUN	6.5 mg/dL	SP-D	522.4 μg/L	%VC	74 %
Cr	0.8 mg/dL	SP-A	132.9 ng/mL	FVC	2.87 L
Na	140 mmol/L	IgG	1880 mg/dL	%FVC	75 %
K	3.8 mmol/L	IgA	470.6 mg/dL	FEV _{1.0}	2.43 L
Cl	105 mmol/L	IgM	122.3 mg/dL	%FEV _{1.0}	75 %
血算		sIL2-R	502 U/mL	FEV _{1.0} %	84.7 %
WBC	6700 /μL	CRP	0.2 mg/dL	DLco	10.9 mL/min/torr
RBC	4.67 × 10 ⁶ /μL			%DLco	51 %
Hb	14.3 g/dL	各種自己抗体	陰性	DLco/VA	2.8 mL/min/torr/L
Ht	41.7 %			%DLco/VA	62 %
Plt	16.6 × 10 ⁴ /μL				

淡い網状影を認めた。

入院時胸部HRCT(Fig.2)：両側下葉背側優位に蜂巣肺を認め、非区域性的スリガラス影、網状病変が散在していた。

治療の経過：IPFと診断し、PFD 600 mg/日より投与を開始した。光線過敏や食欲不振などの副作用は認められず1,800 mg/日まで増量した。以後外来でPFDの治療を1年7ヶ月継続している。

i) 自覚症状

投与開始時にはHugh-Jones II度の労作時呼吸困難、乾性咳嗽を認めた。投与後1ヶ月で咳嗽は軽減し、労作時呼吸困難はHugh-Jones I度に改善した。2ヶ月後には鎮咳薬が不要となった。7ヶ月後には軽度咳嗽が出現し、以降再び鎮咳薬を内服しているが労作時呼吸困難の増悪は認めていない。

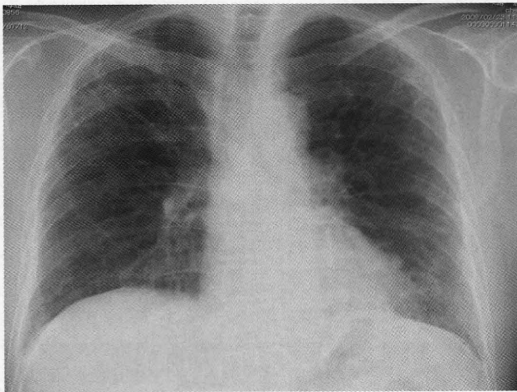


Fig.1: 入院時胸部単純X線写真

ii) 6分間歩行試験、安静時PaO₂の推移(Table 2)

投与開始2週間後の6分間歩行試験では、歩行距離は変化せずにlowest SpO₂ が87%から93%へと上昇し、投与開始時には労作時経鼻カニューラ3L/minの酸素吸入が必要であったが、2週間後の6分間歩行試験の結果から酸素吸入は不要となった。安静時PaO₂は内服開始時81 Torrであったが、6ヶ月後には101 Torrまで改善した。

iii) 線維化マーカーの推移(Fig.3)

PFD投与6ヶ月でKL-6は1,139 U/mLから498 U/



Fig.2: 入院時胸部HRCT

Table 2: 6分間歩行試験の推移

	2009.2.23	2009.3.9	2009.8.25	2010.3.29	2010.9.27
歩行速度(m/sec)	64	66	67.4	110	73
PaO ₂ (Torr)	81		101		92
baseline SpO ₂ (%)	94	96	96	95	95
lowest SpO ₂ (%)	87	93	93	91	89
Max HR (/min)	96	96	100	98	128
BORG (歩行前)	2	2	2	2	2
BORG (歩行後)	3	3	2	2	2

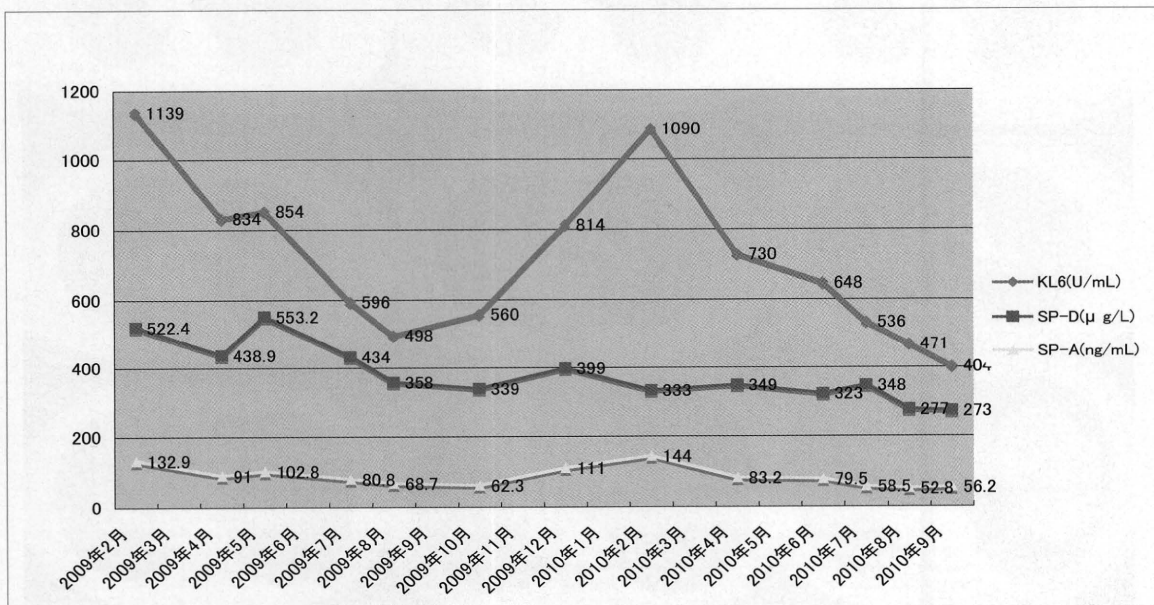


Fig.3: 線維化マーカーの推移

mL (Δ KL-6: -641 U/mL), SP-Dは 522.4 μ g/Lから 358.0 μ g/L (Δ SP-D: -164.4 μ g/L), SP-Aは 132.9 ng/mLから 68.7 ng/mL (Δ SP-A: -64.2 ng/mL)に低下した。KL-6は投与1年後に $1,090$ U/mLまで上昇したがその後再度低下し、1年7ヶ月後の現在も低下傾向が続いている。

iv) 肺機能検査の推移 (Fig.4)

投与開始時に 2.87 LであったFVCは投与3ヶ月後

には 3.48 L (Δ FVC: $+0.69$ L)に増加, その後はほぼ安定しており, 1年7ヶ月後にはFVC 3.56 Lと悪化の傾向を認めていない。同様にVCも治療前後で 2.43 Lから 3.19 Lへと増加 (Δ VC: $+0.67$ L)した。

v) 胸部CTの推移 (Fig.5)

投与開始時のCT所見と比較して, スリガラス影が全体的に改善した。蜂巣肺には変化がない。

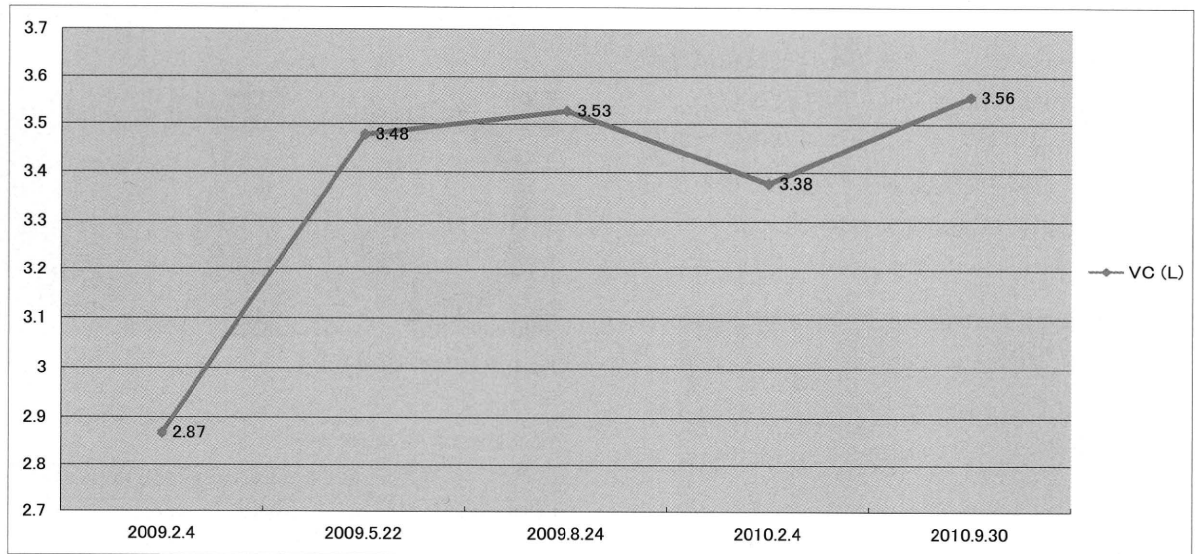


Fig.4: 肺機能検査の推移

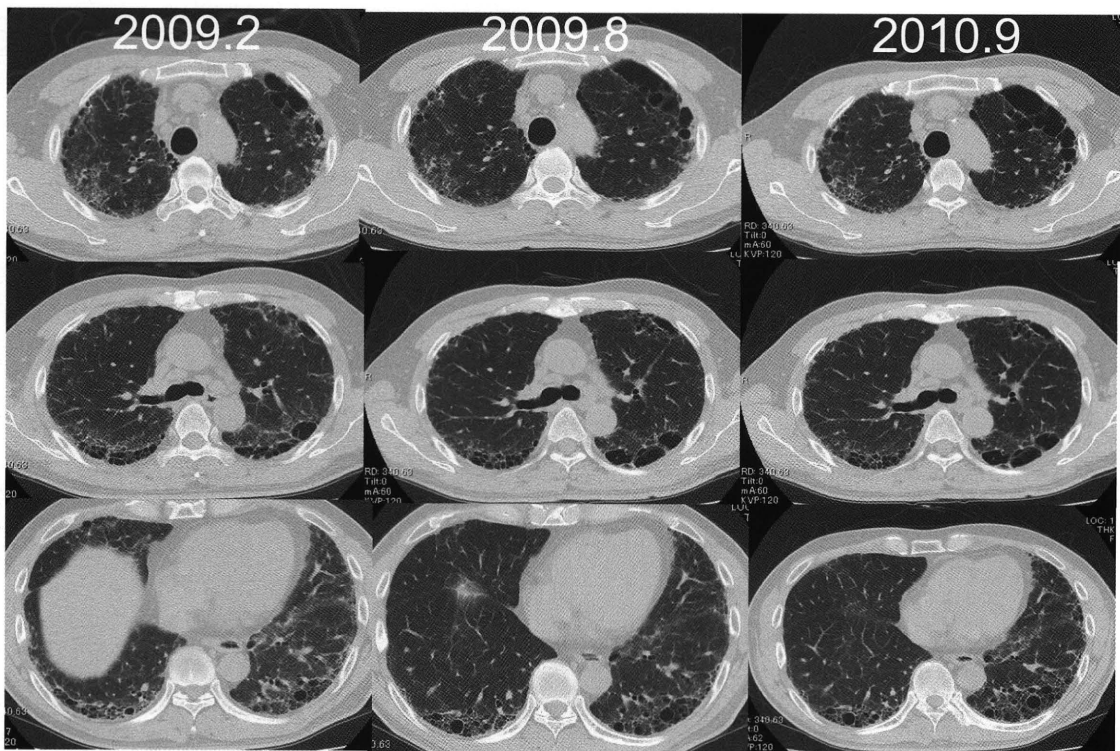


Fig.5: 胸部CTの推移

III. 考 察

PFD投与により自覚症状と各種検査所見が改善し、投与開始1年7ヶ月を経過しても悪化傾向を認めない、IPFの一例を経験したので報告した。PFDの第III相試験における、VCの低下量は、投与52週後にplacebo群で -0.16 ± 0.02 L, high-dose (1,800mg/日) PFD投与群では -0.09 ± 0.03 Lで、PFD群はplacebo群に比較してVCの低下割合を有意に改善することが示された⁵⁾。KL-6などの線維化マーカーや6分間歩行試験でのlowest SpO₂には有意差がなかった。

本症例では治療によりVCが0.76 L(+27.5%)増加した。また、KL-6などの線維化マーカー、DLcoなどの肺機能検査、画像所見、自覚症状も改善し、その治療効果は19ヶ月継続しており、第III相試験の結果と比較して極めて良好であった。なお、本症例は肝硬変を合併しており、PFDの薬物動態に影響を及ぼしている可能性が推定された。

本症例のようにPFDの著効例を集積し、治療効果を予測する因子を検索することが今後の重要な課題であると考えられる。

IV. 参考文献

- 1) ATS/ERS Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664
- 2) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 日本呼吸器学会びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会編. 南江堂
- 3) 本間栄ら. 早期特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同研究. 難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成21年度研究報告書. 93-100
- 4) The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2010; 363: 620-628
- 5) H. Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010, 35: 821-829
- 6) Shah NR et al. A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005; 22: 167-174

ピルフェニドンにより画像所見の改善を認めた 特発性肺線維症の1例

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院
呼吸器センター内科¹
放射線診断科²
病理部³

花田豪郎¹, 宮本 篤¹, 宇留賀公紀¹, 高谷久史¹, 杉本栄康¹, 諸川納早¹,
黒崎敦子², 藤井丈士³, 岸 一馬¹

症例は58歳男性. 特発性肺線維症の経過観察中に, 乾性咳嗽と労作時呼吸困難が徐々に悪化し, 胸部HRCTで蜂巢肺周囲のすりガラス影とコンソリデーションを認めたためピルフェニドンを導入した. ピルフェニドン開始3カ月後から乾性咳嗽と労作時呼吸困難が軽減し, 12カ月後の胸部HRCTでは蜂巢肺に変化はなかったが, 蜂巢肺周囲のすりガラス影とコンソリデーションの明らかな改善を認めた. 治療開始後18カ月を経過しているが, 治療効果は持続しており, ピルフェニドンによる副作用は認めていない.

A case of idiopathic pulmonary fibrosis with improved HRCT findings after pirfenidone therapy

S. Hanada, A. Miyamoto, H. Uruga, H. Takaya, H. Sugimoto,
N. Morokawa, A. Kurosaki, T. Fujii, K. Kishi

*Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Department of Diagnostic Radiology, Department of Pathology,
Toranomon Hospital, Tokyo, Japan*

A 58-year-old man was admitted to our hospital because of progressive dry cough and dyspnea on exertion. He was diagnosed as having idiopathic pulmonary fibrosis five years ago. High-resolution CT scan showed subpleural honeycombing with ground-glass opacity and consolidation in the bilateral lower lung fields predominantly. We started to treat the patient with pirfenidone. After three months of pirfenidone therapy, his symptoms improved, and after 12 months, high-resolution CT scan demonstrated marked improvement of ground-glass opacity and consolidation around honeycombing. Pirfenidone therapy has been shown to be effective for 18 months without any side effects.

はじめに

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) は、特発性間質性肺炎のうちの約半数を占め、平均予後が約3～5年の難治性呼吸器疾患である。IPFの治療は、American Thoracic Society/European Respiratory societyのガイドライン¹⁾や日本呼吸器学会の診断と治療の手引き²⁾に基づいて、一般にステロイドや免疫抑制剤を中心とした治療が行われているが、その治療効果は乏しい。

抗線維化薬であるピルフェニドン(ピレスパ®)は、本邦において第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験^{3,4)}が行われ、2008年12月にIPFの治療薬として認可された。その後2年あまりが経過し、臨床の現場で治療経験が蓄積されている。

今回我々は、ピルフェニドンにより胸部画像所見の明らかな改善を認めたIPFの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：58歳 男性

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難(MRC grade 2)

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴；1日20本×38年間(20～58歳)，

職業歴；会社員(営業)，粉塵曝露歴なし，鳥類との濃厚接触歴なし，薬剤使用歴なし。

現病歴：約6カ月前から乾性咳嗽とMRC grade 2の労作時呼吸困難を認めていたが、医療機関の受診はせずに放置していた。その後のがん検診で施行した胸部CTで異常影を指摘され、当院を紹介受診した。精査の結果、IPFと診断し、外来で約5年間経過観察していたが、徐々に乾性咳嗽と労作時呼吸困難が増加し、胸部HRCTで陰影の悪化を認めたため、ピルフェニドン導入目的で入院した。

入院時現症：身長161cm，体重61.4kg，血圧130/70mmHg，脈拍70/分，体温36.2℃，SpO₂97% (室内気)，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし，表在リンパ節は触知せず，胸部聴診上，両背側下肺にfine cracklesを聴取した。腹部に異常所見なし，下腿浮腫なし，神経学的異常なし，ばち指あり，皮疹なし。

入院時検査所見(Table 1)：血算，生化学では，明らかな異常を認めなかった。安静時の動脈血液ガス分析ではPaO₂86 Torrと正常であった。血清学的検査ではKL-6(2,384U/ml)，SP-A(95ng/ml)，SP-D(227.7ng/ml)が高値であった。呼吸機能検査では，%肺活量(%VC)78%，%努力肺活量(%FVC)76%，%DL_{co}43%と拘束性障害，拡散能低下を認めた。

胸部単純X線写真では，両側末梢と下肺野優位にすりガラス影，網状影を認めた(Fig 1)。

胸部HRCTでは両側末梢肺底部を中心に蜂巣肺とその周囲のすりガラス影やコンソリデーションが認められた(Fig 2)。

入院後経過：6分間歩行試験(室内気)では，歩行

Table 1: Laboratory findings on admission

血算		生化学		血清学的検査	
WBC	6900 /μ l	Alb	3.6 g/dl	KL-6	2384 U/ml
Neut	51.9 %	T-Bil	0.8 mg/dl	SP-A	95 ng/ml
Lym	36.8 %	AST	21 IU/l	SP-D	227.7 ng/ml
Mon	4.9 %	ALT	15 IU/l	β -D glucan	<6 pg/ml
Eos	5.4 %	LDH	231 IU/l	BNP	10.8 pg/ml
Bas	1.0 %	ALP	226 U/l	呼吸機能検査	
RBC	4.92 × 10 ⁴ /μ l	γ -GTP	30 U/l	VC	2.73 L
Hb	14.9 g/dl	BUN	10 mg/dl	%VC	78 %
Plt	21.2 × 10 ⁴ /μ l	Cr	0.6 mg/dl	FVC	2.62 L
動脈血液ガス(室内気)		UA	6.2 mg/dl	%FVC	76 %
pH	7.41	Na	138 mEq/l	TLC	3.94 L
PaCO ₂	38 Torr	K	4.0 mEq/l	%TLC	75 %
PaO ₂	86 Torr	Cl	105 mEq/l	DLCO	8.3 ml/min/torr
HCO ₃ ⁻	24 mmol/l	CRP	0.5 mg/dl	%DLCO	43 %

距離420m, 最低SpO₂ 91%であった。IPFの重症度は日本の分類でI度, 米国の分類でmoderateであった。

自覚症状, 画像所見が悪化傾向にあり, 呼吸機能検査上も経時的にVCの低下を認めたため, ピルフェ

ニドン(ピレスパ®)を600mg/日から開始し, 1,800mg/日まで漸増し維持療法を行った(Fig 3)。3カ月後から乾性咳嗽と労作時呼吸困難が徐々に軽減し, 12カ月後の胸部HRCTでは蜂巣肺周囲のすりガラス影とコンソリデーションの明らかな改善を認めた。呼吸機能検査では18カ月後にVCが0.03L, FVCが0.06L増加した。線維化マーカーはKL-6, SP-D, SP-Aの全てが18カ月後には治療前より低下した。血液ガス分析と6分間歩行試験の改善は認められなかった。

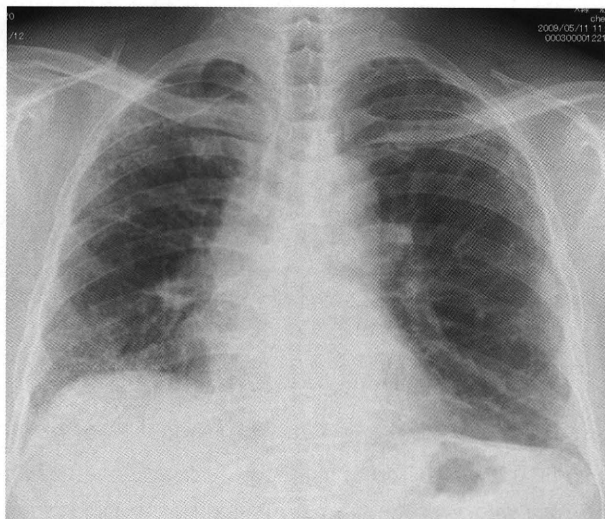


Fig 1: A chest radiograph on admission shows ground-glass opacity and reticular shadow in the bilateral lower lung fields.



Fig 2: High-resolution CT scan reveals honeycombing with ground-glass opacity and consolidation in the subpleural lung regions.

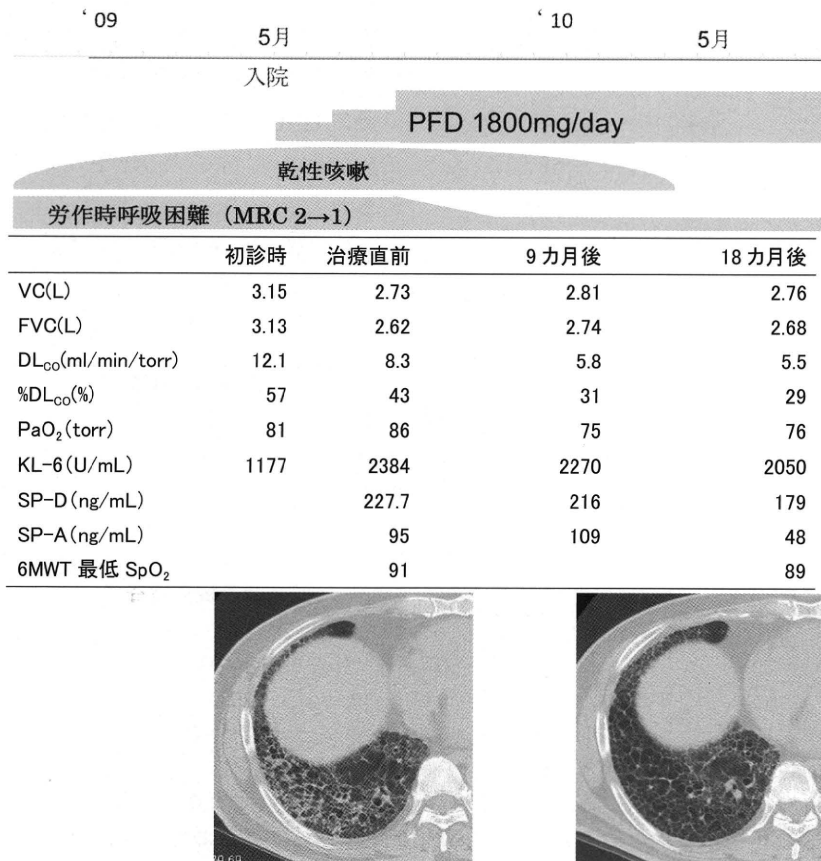


Fig 3: Clinical course

ピルフェニドンにより自覚症状と画像所見の改善を認め、治療効果は有効と判断した。消化器症状、光線過敏症などの副作用は認めていない。ピルフェニドン開始後18カ月を経過しているが、現在も効果は持続しており、IPFの増悪は認めていない。

考 察

IPFに対するピルフェニドンの効果について国内外で臨床試験が行われてきた。1999年にRaghuら³⁾が2年間の投与によって%FVCの低下速度が緩やかになることを報告した。その後本邦においてプラセボを対照とした第II相試験³⁾が行われた。主要評価項目である6分間歩行試験での△the lowest SpO₂は、ピルフェニドン(1,800mg/日)群とプラセボ群で有意差を認めなかったが、副次評価項目である呼吸機能の変化については、ピルフェニドン群で9カ月目のVCの有意な減少抑制作用が示され、VC、全肺気量(TLC)が安定(前値に比し増減が10%以内)した症例が、ピルフェニドン群で有意に多かった。胸部HRCT所見の解析では、すりガラス影や網状影の改善はピルフェニドン群で15%、プラセボ群で7%に認められ、統計学的な有意差はなかった。第III相試験⁴⁾は、ピルフェニドン高用量(1800mg/日)、低用量(1200mg/日)、プラセボの3群で本邦において実施され、主要評価項目はVCの変化(△VC)であった。その結果、高用量、低用量群ともプラセボ群と比較し有意にVCの低下を抑制した。

日本呼吸器学会による特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き²⁾では、治療効果判定基準として治療開始3～6カ月後に、症状、画像所見、呼吸機能の3項目のうち2項目以上を満たす場合を改善としている。本症例は治療開始3カ月頃より乾性咳嗽と労作時呼吸困難が改善し、胸部HRCTで陰影の減少を認めており、これが持続していることから治療効果は改善と判断した。特に胸部HRCT所見の改善は明らかであった。また呼吸機能検査においても、経年的に低下傾向であったが、治療開始後にVCは0.03L、FVCは0.06Lの増加を認めており、前記臨床試験の結果を踏まえても有効性が示唆された。

本症例に対してピルフェニドンが有効であった原因として、治療開始前の拘束性障害が軽度(ピルフェニドン開始前の%VCが78%)であったことが挙げ

られる。ピルフェニドンの有効性が期待できる症例として、第III相試験⁴⁾の層別解析では特に投与前の%VCが70%以上の軽症例でその効果が著明であった。また、欧米を中心に展開されたピルフェニドンによるIPFの2つの臨床試験⁶⁾(CAPACITY 1, CAPACITY 2)でもより軽症患者が含まれるCAPACITY 2で臨床効果が明確に示されたこともこれを支持するものと考えられる。

IPFに対するピルフェニドンの有効性が示されているが、単剤としての効果は限定的である。今後も症例の集積をすすめて、効果予測因子を検索することと、免疫抑制剤や抗酸化薬との併用療法の検討が課題であると考えられる。

引用文献

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 ; 277 – 304
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会(編). 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京:南光堂, 2004
- 3) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 1040 – 1047
- 4) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis : a phase III clinical trial in Japan. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 821 – 829
- 5) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone : results of prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1061 – 1069
- 6) Noble PW, Albera C, Bradford W, et al. The CAPACITY(CAP) Trials : randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(IPF). *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : A1129

ピレスパ投与により改善を示した特発性肺線維症の二例

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター¹, 内科², 病理³

新井 徹^{1,2}, 北市正則^{1,3}, 林 清二², 井上義一¹

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は予後不良の病態であり、有効な治療法が確立しているとは言いがたい。しかし、近年、本邦における臨床試験において、ピレスパが IPF の肺機能の悪化を抑制することが示された。当院においてピレスパにて治療を行った IPF 症例のうち2例において肺機能、自覚症状の明らかな改善を認めた。いずれも鉄粉塵吸入歴を有する既喫煙者であった。1例はピレスパ投与開始6ヶ月で肺機能の改善を認め、副作用による中止後に再度、肺機能が悪化した。ピレスパの再投与により、肺機能は再度改善した。今後、ピレスパ有効症例を蓄積し、その特徴を抽出していくことが重要と考えられた。

Two cases of idiopathic pulmonary fibrosis showing effectiveness to pirfenidone

Toru Arai^{1,2}, Masanori Kitaichi^{1,3}, Seiji Hayashi², Yoshikazu Inoue¹

*National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center
Clinical Research Center¹, Department of Internal Medicine² and Department of Pathology³*

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a poor prognostic disease with unknown etiologies and effective treatment has not been known. In recent years it is reported that pirfenidone can reduce deterioration of pulmonary function in IPF patients. We experienced two cases of IPF with iron dust exposure and successfully treated with pirfenidone. Respiratory function test and symptoms in both cases improved after the introduction of pirfenidone. In one case respiratory function test deteriorated after the cessation of pirfenidone and improved again after the re-administration of pirfenidone. It is important to examine pirfenidone-effective cases and to find factors to predict the effectiveness in the future.