

A. 研究目的

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) は予後不良の病態であり、ステロイド抵抗性で有効性が証明された治療は認められなかった。しかし、近年、ピレスパが肺機能悪化を抑制し、予後を改善することが本邦における臨床試験で確認され¹⁾、現在、IPF症例に積極的に投与がなされつつある。その中で、本来のIPFの肺機能低下の抑制する効果のみならず、肺機能を改善する症例が散見されている。今回、当院においても肺機能と自覚症状が明らかに改善した症例を2例経験したため、その臨床経過を報告する。

B. 研究方法

ピレスパ投与を行い、特発性間質性肺炎のガイドラインで示された治療効果判定基準によって改善と判定された2症例の臨床経過について検討した。なお、臨床データの使用は患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

I. 症例1

1. 患者背景

当院初診時66歳、男性

主訴：労作時呼吸困難(MRC2度)、咳嗽

既往歴：肺結核

喫煙歴：Ex-smoker, 50本/日, 25年(20歳～45歳)

職業：ロックウール製造業、マスクをつけずに作業していた。

薬剤使用歴：なし

家族歴：なし

現症：ばち状指なし、fine cracklesを聴取する

2. 現病歴およびピレスパ開始までの臨床経過

2005年3月から咳嗽、労作時呼吸困難を自覚し、他院で肺気腫として経過観察となっていたが、間質性肺炎の合併が疑われ、2007年2月当院に紹介となった。胸部レントゲン(Fig.1A)では著明な肺容量の減少を認めず。胸部HRCTでは、びまん性気腫性病変を背景に下肺野優位に網状陰影、すりガラス状陰影、肺底部にはやや大型の嚢胞を認めたが、典型的な蜂

Table 1 診断時検査所見(症例1)

血清マーカー	KL-6 864U/ml SP-D 164ng/ml
安静時動脈血ガス分析	pH 7.431, PaCO ₂ 36.3, PaO ₂ 82.0, AaDO ₂ 27.7
6分間歩行試験	485m, SpO ₂ 96% → 90%
重症度 I	
呼吸機能検査	FVC 3.02(83.1%), TLC 5.31(83.0%), DLco 10.31(56.3%)

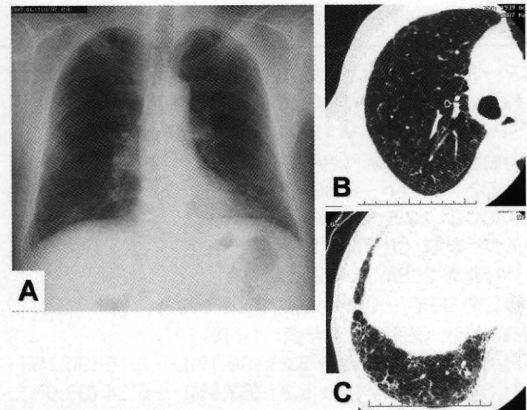


Fig. 1 診断時画像所見(症例1). 胸部レントゲン(A), 胸部HRCT(B, C)

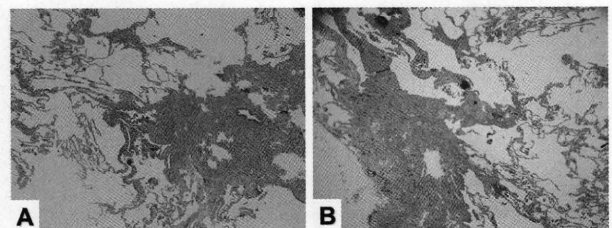


Fig 2 胸腔鏡下肺生検(症例1). 線維化病変から3肺胞壁以内で正常肺胞壁へ移行するabrupt changeを認め、UIPパターンと考えられた(A). 胸膜直下線維化病変内には炭粉沈着を認め、粉塵吸入を反映すると考えられる(B). (HE染色)

巣肺を認めなかった(Fig.1B,C). 気管支鏡などの内科的検査で確定診断に至らず、2007年5月、胸腔鏡下肺生検を行いIPF/UIPと診断した(Fig.2).

3. ピレスパ開始後の臨床経過

診断後、無治療で経過観察を行っていたが、咳嗽、労作時呼吸困難の増強(MRC3)を認め、胸部HRCTでもすりガラス状陰影の増強を認めたため、2009年6月からピレスパの投与を開始した。

ピレスパ投与開始後、咳嗽、労作時呼吸困難の改善(MRC1)を認めた。肺機能検査でも、FVC, %DLco, TLCが著明に改善した(Table 3)。しかし、

Table 2 ピレスパ開始時検査所見(症例1)

血清マーカー
KL-6 853U/ml
SP-D 227ng/ml
安静時動脈血ガス分析
pH 7.411, PaCO ₂ 37.3, PaO ₂ 84.0, AaDO ₂ 22.6
6分間歩行試験
258m, SpO ₂ 96% → 85%
重症度 I
呼吸機能検査
FVC 2.81(83.1%), TLC 4.67(73.4%), DLco 7.64(43.5%)

Table 3 ピレスパ開始後の検査データ(症例1)

血清マーカー (治療前、半年後、1年後)
KL-6 853U/ml → 768U/ml → 645U/ml
SP-D 227ng/ml → 121ng/ml → 122ng/ml
安静時動脈血ガス分析 (治療前、半年後、1年後)
PaO ₂ ; 84Torr → 86.4Torr → 81 Torr
AaDO ₂ ; 22.6 → 18.3 → 24.1
6分間歩行試験 (治療前、1年後)
歩行距離 258m → 483m
歩行前 96% → 95%、最低 85% → 92%
呼吸機能検査 (治療前、半年後、1年後)
FVC 2.81 (83.1%) → 3.23 (96.1%) → 3.15 (96.1%)
TLC 4.67 (73.4%) → 5.31 (83.5%) → 5.34 (83.6%)
DLco 7.64(43.5%) → 10.59 (61.1%) → 10.90 (64.3%)

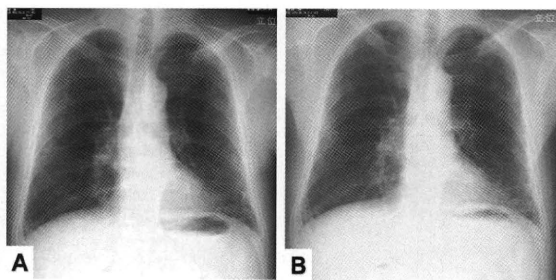


Fig. 3 ピレスパ開始前(A), 開始後1年後(B)の胸部レントゲン変化.

血液ガス所見は明らかな改善を認めなかった. 胸部HRCTではすりガラス状陰影が軽度改善する傾向であった(Fig.4).

II. 症例2

1. 患者背景

当院初診時67歳, 男性

主訴: 労作時呼吸困難(MRC1度), 咳嗽

既往歴: 肺結核

喫煙歴: Ex-smoker, 20本/日, 43年(20歳~63歳)

職業: 農業, 鉄工所勤務

薬剤使用歴: なし

家族歴: なし

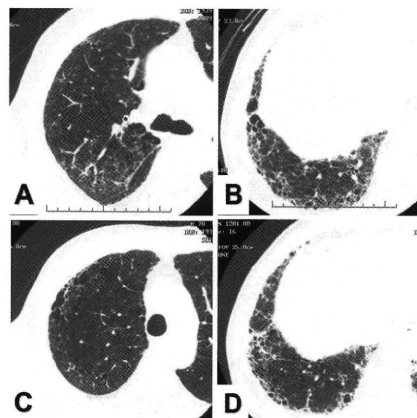


Fig. 4 ピレスパ開始前(A, B), 開始1年後(C, D)の胸部HRCT

Table 4 診断時検査所見(症例2)

血清マーカー
KL-6 1070U/ml
SP-D 367ng/ml
安静時動脈血ガス分析
pH 7.416, PaCO ₂ 41.3, PaO ₂ 80.8, AaDO ₂ 22.6
6分間歩行試験
525m, SpO ₂ 98% → 92%
重症度 I
呼吸機能検査
FVC 2.80(82.6%), TLC4.67(70.1%), DLco 9.25 (43.5%)

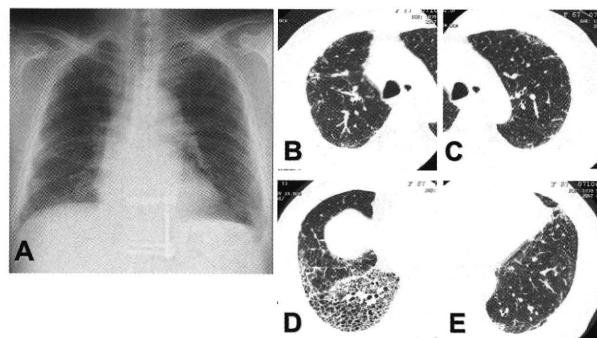


Fig. 5 診断時画像所見(症例2). 胸部レントゲン(A), 胸部HRCT(B, C, D, E)

現症: ばち状指なし, fine cracklesを聴取する

2. 現病歴およびピレスパ開始までの臨床経過

咳嗽, 農作業中の呼吸困難を2006年8月頃から自覚し, 徐々に増悪を認めていた. 2007年2月の人間ドックで胸部レントゲン, CTで異常陰影を指摘され, 2007年3月に当院紹介となった.

胸部レントゲンでは下肺野優位に網状陰影を認め(Fig.5A), 胸部HRCTでは右下葉に牽引性気管支拡張を伴ったすりガラス状陰影, その他の肺野には軽度の線状, 網状陰影, すりガラス状陰影を認めた(Fig.5B-E). 気管支鏡検査などの内科的な検査で確

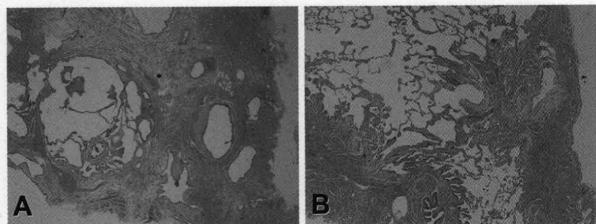


Fig.6 胸腔鏡下肺生検(症例2). 肺組織には広範囲に嚢胞病変形成を伴う線維化病変を認める(C). 線維化は胸膜下優位に存在し(B), UIPパターンと考えられた.(HE染色)

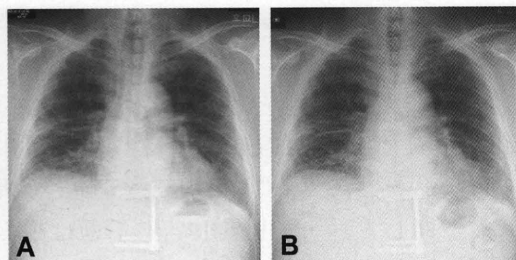


Fig 7 ピレスパ開始前(A),開始後1年半(B)の胸部レントゲン(症例2)

Table 5 ピレスパ開始時検査所見(症例2).

血清マーカー
KL-6 1330U/ml
SP-D 594ng/ml
安静時動脈血ガス分析
pH 7.424, PaCO ₂ 44.7 PaO ₂ 88.8, AaDO ₂ 10.6
6分間歩行試験
173m, SpO ₂ 96 → 85%
重症度 I
呼吸機能検査
FVC 2.33(69.3%), TLC 3.22(54.5%), DLco 9.25(43.5%)

定診断に至らず, 2007年5月に胸腔鏡下肺生検で IPF/UIP と診断された(Fig.6).

3. ピレスパ開始後の臨床経過

他院にて無治療で経過観察となっていたが, 咳嗽が著明で会話にも難渋する状況となったために, 2009年3月, 治療導入目的に再度, 当院へ紹介となった.

胸部レントゲン, HRCTにて明らかなすりガラス状陰影, 胸膜直下の consolidation の増強を認めた(Fig.7,8). 肺機能も診断時に比較して著明な低下を認めた. 労作時呼吸困難も MRC1 から MRC3 に増強し, 6分間歩行試験で SpO₂ の低下を認めた.

2009年4月からピレスパの投与が開始された. 半年後には明らかに肺機能の改善を認め, 咳嗽, 労作時呼吸困難も MRC2 へ改善を認めた. しかし, 投与開始9ヶ月後に日焼け止めを使わず, 日中に農作業を行った後, 皮膚症状を認め, ピレスパが中止となった. 中止後, 咳嗽, 労作時呼吸困難の悪化を認め, ピレスパ投与再開を試みたが1年後には安定した内服は出来なかった. その後, 慎重にピレスパ増量を行い, 投与開始1年半で評価したところ, 再度, 肺機能の改善を認めた(Fig.9).

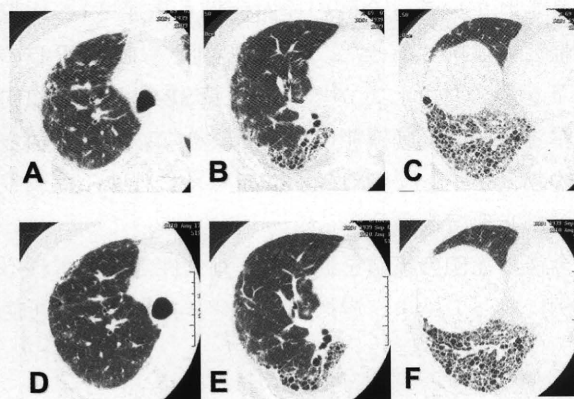


Fig 8 ピレスパ開始前(A-C), 開始後1年半(D-F)のHRCT(症例2)

Table 6 ピレスパ開始後の検査所見の経過(症例2)

血清マーカー (治療前, 半年後, 1年後)
KL-6 1330U/ml → 1370U/ml → 1820U/ml
SP-D 594ng/ml → 346ng/ml → 833ng/ml
安静時動脈血ガス分析 (治療前, 半年後, 1年後)
PaO ₂ ; 88.8Torr → 91.6Torr → 88.9Torr
AaDO ₂ ; 10.6 → 8.8 → 8.1
6分間歩行試験 (治療前, 1年後)
歩行距離 173m → 348m
歩行前 96% → 96%
最低 85% → 91%
呼吸機能検査 (治療前, 半年後, 1年後)
VC 2.33L (69.3%) → 2.67L (80.4%) → 2.46L (75.5%)
TLC 3.22L (54.5%) → 3.51L (60.0%) → 3.14L (55.8%)
DLco 9.25 (43.9%) → 12.04 (58.3%) → 8.99 (44.4%)

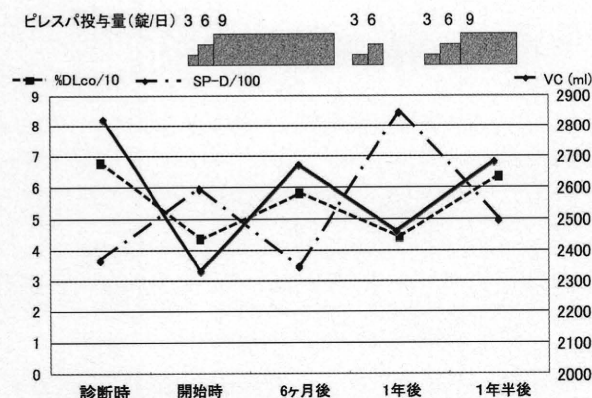


Fig 9 ピレスパ投与経過と検査所見の推移(症例2)

D. 考 察

今回、2例の有効症例を提示した。2例とも粉塵吸入歴を有し、画像的にも典型的な蜂巣肺を呈する症例ではなかったが、いずれも胸腔鏡下肺生検所見も含めて診断しており、IPF/UIPとの診断は確実に考えられた。

近年のピレスパの臨床試験における層別解析の報告²⁾から、ピレスパは軽症において有効性が高いと考えられている。今回の検討症例も重症度Iの比較的軽症の症例であった。また、2例とも血清SP-Dの低下を認めた。したがって、血清SP-Dが低下傾向を示す症例は、肺機能の改善を認めない場合も何らかの効果を示している可能性も考えられる。今後の検証が必要であろう。

今後の症例の集積を通じて、有効性が期待される症例に対して、より選択的なピレスパの投与が可能

となることが期待される。

E. 結 論

ピレスパ投与により肺機能などの改善を認める症例を経験した。

参考文献

- 1) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-829
- 2) Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, et al. Exploratory analysis of phase III trial of pirfenidone: Most effective population in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur Respir Society Annual Meeting 2010*: 42S: Abstract No. 387

ピレスパ初回単独治療と追加投与症例における 血清マーカーの改善効果

東北大学大学院呼吸器病態学

海老名雅仁 久田 修 鳴海 創大 千葉 茂樹
太田 洋充 大河内眞也 玉田 勉 貫和 敏博

初回ピレスパ単独治療した5症例(平均64歳, 投与後平均10ヶ月)で, SP-Dは平均4か月で最低値(平均52.3%)となったあと, やや微増(平均62.1%). KL-6は漸減して92.8%となった. 追加投与で最も著明な減少効果は4年間NACを吸入してきた65歳男性に認め, 10か月間にSP-Dは43.6%, KL-6は62.1%と自覚症状とともに改善した. プレドニンとネオオーラルを長期服用中の2症例でもピレスパの追加投与後SP-Dが71.3%, KL-6は74.3%に減少した.

ピルフェニドン単剤にてFVCの改善が得られた 特発性肺線維症の2症例

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

片岡 健介, 谷口 博之, 近藤 康博, 木村 智樹

当院にて特発性肺線維症(IPF)に対して、ピルフェニドン単剤で治療を行い努力性肺活量(FVC)の改善の得られた2症例を提示する。

症例1

72歳女性。喫煙歴なし。2年ほど前からの乾性咳嗽、緩徐な呼吸困難悪化のため、当科へ紹介となる。胸腔鏡下外科的生検による病理組織はUIPパターンであった。PR3-ANCA(正常値3.5U/ml以下)が9~14U/ml程度に弱陽性であったが、Wegener肉芽腫症や血管炎を示唆する症状・所見は認めなかったため、臨床画像病的にIPFと診断した。診断確定後からピルフェニドン単剤での治療を開始した。

当院での初診時(ピルフェニドン開始6ヵ月前)、ピルフェニドン開始直前、ピルフェニドン開始6ヵ月後での各評価項目の推移を表1に示す。ピルフェニドン単剤治療による6か月の効果としては、HRCT所見にてすりガラス陰影の若干の改善を認めたが、網状陰影は不変であった。FVC 1540→1710ml(+11.0%)、6分間歩行テスト(6MDWT)の歩行距離 560→600m(+40m)、6MDWT中の最低SpO₂ 79→83%と改善を認めた(表1)。ピルフェニドンに

よる有害事象は特に認めておらず、1800mg/日の用量で治療を継続中である。

症例2

73歳男性。20本×41年と過去の喫煙歴があった。2年半前に胸部レントゲンにて異常陰影を指摘され、HRCTにて間質性肺炎と診断された。無症状であったので、無治療で経過観察されていたが、肺機能の悪化があったために、当院へ紹介となった。抗CCP抗体8.5U/ml、RAHA 320倍であったが、膠原病を示唆する症状・所見は認めず、手指関節のレントゲンでも異常を認めなかったためIPFと臨床画像診断した。

当院での初診時(ピルフェニドン開始6ヵ月前)、ピルフェニドン開始直前、ピルフェニドン開始6ヵ月後での各評価項目の推移を表2に示す。6ヵ月評価でHRCT著変なし、FVC 2140→2510ml(+17.3%)と改善を認めた。6MDWTの歩行距離は560→550mであったが、6MDWT中の最低SpO₂ 78→88%と改善を認めた(表2)。ピルフェニドンによる有害事象としては軽度の食指不振があるが1800mg/日の用量で継続治療中である。

表1 症例1ピルフェニドン治療前後の各評価の推移

	ピルフェニドン 6ヵ月前	ピルフェニドン 開始直前	ピルフェニドン 6ヵ月後 (開始直前からの変化)
VC, L	1.73	1.63	1.74 (+6.7%)
%VC, %	77.9	73.4	78.7 (+7.2%)
FVC, L	1.62	1.54	1.71 (+11.0%)
%FVC, %	73.0	69.4	77.4 (+11.5%)
DLco, ml/min/mmHg	9.15	7.52	6.36 (▲15.4%)
%DLco, %	54.2	45.4	39.4 (▲13.2%)
PaO ₂ , torr	91.2	78.8	83.7
mMRC	1	2	1
BDI	11	9	9
SGRQ total	33.4	47.0	49.5
6MWD, m	530	560	600
minSpO ₂ , %	88	79	83
KL-6, U/ml	472	773	559

症例1

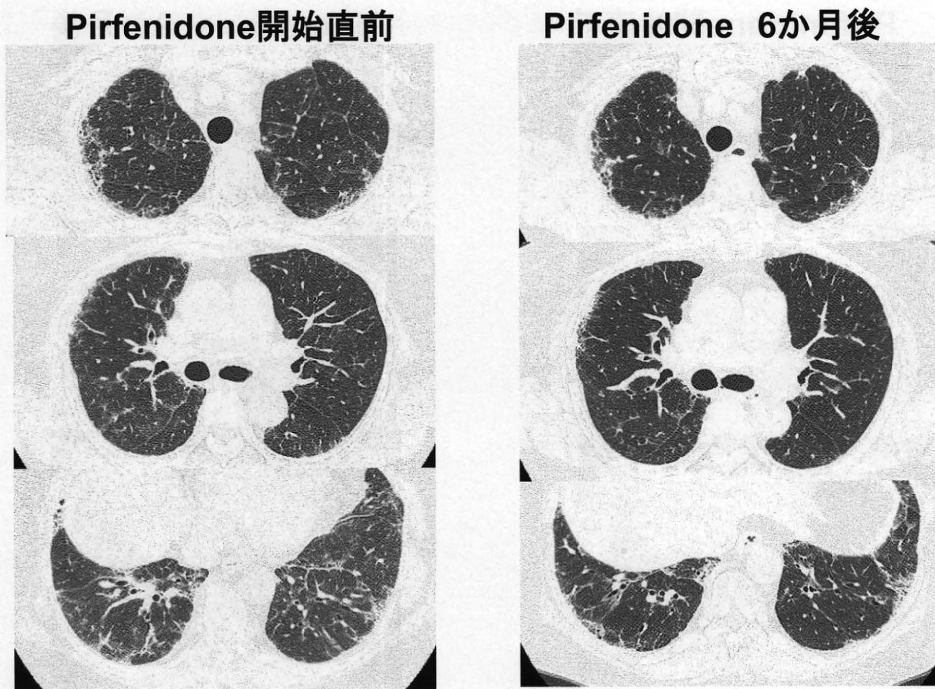
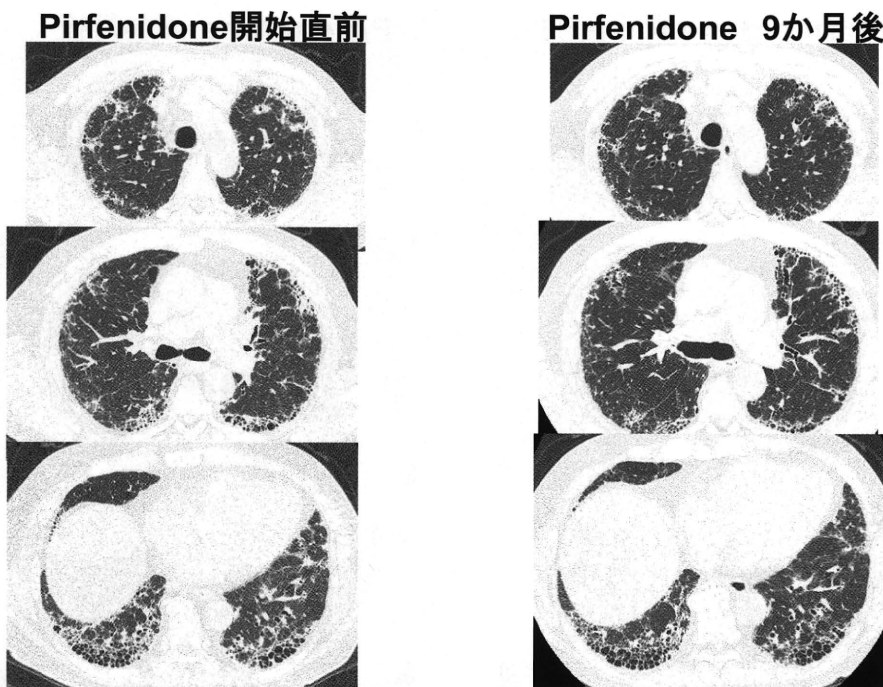


表2 症例2ピルフェニドン治療前後の各評価の推移

	ピルフェニドン 6ヵ月前	ピルフェニドン 開始直前	ピルフェニドン 6ヵ月後 (開始直前からの変化)
VC, L	2.26	2.09	2.45 (+17.2%)
%VC, %	69.8	65.1	76.8 (+18.0%)
FVC, L	2.34	2.14	2.51 (+17.3%)
%FVC, %	72.2	66.7	78.7 (+18.0%)
DLco, ml/min/mmHg	10.49	10.11	10.38 (+9.4%)
%DLco, %	56.7	54.0	59.7 (+10.6%)
PaO ₂ , torr	80.8	78.5	80.8
mMRC	0	2	0
BDI	12	12	12
SGRQ total	5.8	4.5	4.7
6MWD, m	550	560	550
minSpO ₂ , %	87	78	88
KL-6, U/ml	1120	1342	562

症例2



ピルフェニドン投与にて、6分間歩行試験と胸部画像が改善して趣味のゴルフが可能になった IPF/UIP の1例

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科¹⁾

日本赤十字医療センター病理部²⁾

横浜市立大学医学部病態病理学³⁾

奥田 良¹⁾，小倉高志¹⁾，遠藤高広¹⁾，馬場智尚¹⁾，前原 愛¹⁾，池田 慧¹⁾，中澤篤人¹⁾，
緒方 良¹⁾，織田恒幸¹⁾，澤田哲郎¹⁾，澤幡美千瑠¹⁾，榎本崇宏¹⁾，土屋典子¹⁾，篠原 岳¹⁾，
西平隆一¹⁾，加藤晃史¹⁾，小松 茂¹⁾，萩原恵里¹⁾，高橋 宏¹⁾，武村民子²⁾，矢澤卓也³⁾

症例は62歳女性。健診で間質影を指摘されH14年当院初診となった。画像上典型的なUIPでなかったため、VATS下肺生検施行しIPF/UIPの診断に至った。その後無治療で、外来経過観察のみとしていたが、徐々にVCが低下、自覚症状が悪化。H20年に在宅酸素療法開始となった。H21年より、6分間歩行試験の悪化を認めピルフェニドン開始したところ、6カ月後に Δ VCで7.1% (100ml)、 Δ %DLcoで4.4%の改善を認めた。また、6分間歩行試験でも、NC2L/分で最低SpO₂が80%であったが、ピルフェニドン開始6カ月後は最低SpO₂88%と労作時低酸素血症も改善し、mMRCスケールでもgrade3から2に改善した。以上より治療効果判定としては有効(安定)と判断した。

Pirfenidone と NAC の併用が奏功した clinical IPF の一例

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

坂本 晋, 伊藤貴文, 和田知博, 鏑木教平, 後町杏子, 岩田基秀, 石田文昭,
菊池 直, 佐藤大輔, 佐藤敬太, 阪口真之, 佐野 剛, 杉野圭史, 磯部和順,
高井雄二郎, 本間 栄

症例は75歳, 男性. 2年前より労作時呼吸困難を自覚. 2009年2月下旬に呼吸困難が増悪(FHJ:4)したため, 当院受診し精査目的で入院. 入院後cIPFと診断し, 3/9よりpirfenidone内服とNAC吸入を開始. 投与開始後2週間でVC 320mlの改善, DLco 11%の改善を認め, 胸部CT上両肺のGGOの改善を伴っていた. 18ヶ月後の評価においても呼吸機能, CT画像とも改善を維持している.

症 例

症例: 75歳, 男性.

主訴: 呼吸困難 (MRC grade: 3).

既往歴: 特記事項なし.

生活歴: 喫煙歴20本/日×52年, 職業: 塾講師,
粉塵暴露歴: なし, 鳥類との濃厚接触歴: なし, 薬剤使用歴: なし

家族歴: 特記事項なし. 間質性肺疾患, 膠原病の家族歴なし.

現病歴: 2006年秋頃より坂道, 階段昇降時の労作時呼吸困難を自覚(MRC:2). 2008年10月頃より, 徐々に労作時呼吸困難が増悪. 2009年2月20日頃より, 労作時呼吸困難が急激に増悪し(MRC:3), 食思不振, 体重減少(3.5kg/1ヵ月)も出現したため, 近医受診. 胸部X線写真で両肺のスリガラス陰影を

指摘され, 精査目的で当院入院となった.

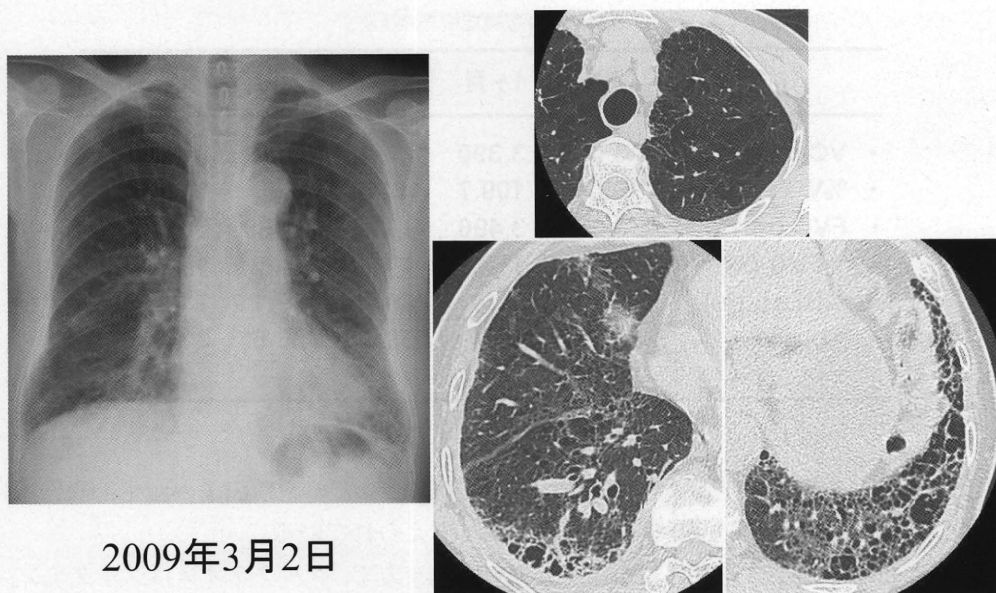
入院時現症: 身長165cm, 体重 56.5kg, 体温36.5°C, 脈拍 80回/分, 呼吸数18回/分, 血圧120/80mm Hg, 眼瞼結膜: 貧血なし. 胸部聴診所見: 両側背部でfine cracklesを聴取, 両側手指にばち指あり.

入院時検査所見(Table 1): LDH 242 IU/l, CRP 2.2 mg/dlと軽度の上昇をみとめ, また室内気でPaO₂ 63.5Torrと低酸素血症を認めた. 間質性肺炎の血清マーカーはKL-6 585U/ml, SP-D 114 ng/ml, SP-A 224 ng/mlと上昇していた. 6分間歩行試験では歩行開始前のSpO₂は91%で, 最低SpO₂は82%であった. 呼吸機能検査では, FVC 3250ml, %FVC 105%, DLco 5.48, %DLco 40.3%, DLco/VA 39%, とFVCは保たれていたが, DLcoの低下を認めた.

入院時胸部単純X線写真(Fig 1): 両側下肺野に網

Table 1 入院時検査所見

<生化学>		<血算>		<血液ガス分析>	
Na	140 mM	RBC	4.29 × 10 ⁶ /mm ³	(Room Air)	
K	3.9 mM	Hb	12.9 g/l	pH	7.41
Cl	104 mM	Plt	30.2 × 10 ⁴ /mm ³	PaCO ₂	34.6 Torr
TP	8.4 g/dl	WBC	5900 /mm ³	PaO ₂	63.5 Torr
Alb	3.4 g/dl	Baso	0.7 %	HCO ₃	22.0 mmol/L
UN	12 mg/dl	Eos	4.6 %	BE	-1.5
Cr	0.86 mg/dl	Neut	57.8 %	<間質性肺炎マーカー>	
GOT	18 IU/l	Lym	31.8 %	KL-6	585 U/ml
GPT	10 IU/l	Mono	5.1 %	SP-D	114 ng/ml
LDH	242 IU/l			SP-A	224 ng/ml
γ-GTP	13 IU/l				
CRP	2.2 mg/dl				



2009年3月2日

Figure.1 【胸部X線およびHRCT所見】(初診時=ピルフェニドン開始直前)

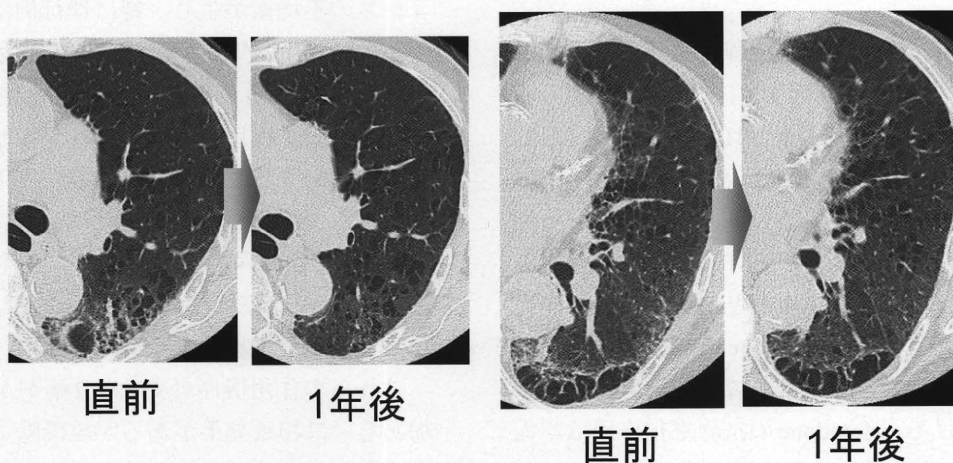


Figure 2 【胸部HRCT所見の推移】(ピルフェニドン開始直前および最新の画像)

状陰影を認めた。

入院時胸部CT (Fig 2) : 両側肺底部を中心に、蜂巢肺、線維化、両側上葉を中心に強い気腫性変化を認めた。

入院後経過：胸部CT画像、呼吸機能検査結果などから臨床的に特発性肺線維症(cIPF)、日本の重症度でIV度、海外の重症度ではsevereと診断した。2009年3月10日よりpirfenidone(600 mgから1200 mgに増量)とN-acetylcystein(NAC)704. 8 mg (吸入)の併用投与を開始した。ステロイド剤やその他の免疫抑制剤の併用は行わず、在宅酸素療法を導入し、外来経過観察となった。投与開始後6ヶ月の評価では、呼吸困難はMRC grade 3から2に改善し、呼吸

機能検査上、FVC 3270ml , %FVC 105.8%, DLco 6.91, %DLco 48.1 % , DLco/VA 38.3%と軽度の改善を認めた。PaO₂は63Torrから66Torrと軽度改善し、間質性肺炎の血性マーカーは、KL-6 585 U/ml, SP-D 89.1ng/mlと低下を認めた。6分間歩行試験での歩行開始前SpO₂ 94%, (最低82%)と改善を認めた。呼吸機能検査の変化量は、 Δ FVC+0.02L, Δ %FVC+0.8%, Δ DLco+1.43, Δ %DLco+7.8%と悪化傾向なく、呼吸機能は維持されている。胸部HRCT上pirfenidone開始後両側肺のすりガラス陰影の改善を認めたが、肺底部の線維化病変には著変は認められなかった(Fig2)。その後治療を継続し、11ヶ月の時点で細菌性胸膜炎をおこし、12ヶ月の評価では

Table 2 呼吸機能検査の経過

	投与前	1ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月
• VC (ml)	3,070	3,390	3,390	2,830	3,160
• %VC (%)	99.4	109.7	109.7	92.5	103.3
• FVC (ml)	3,250	3,490	3,270	2,830	3,170
• %FVC (%)	105	112.9	105.8	92.5	103.6
• %DLco (%)	40.3	51.4	48.1	39.1	33.6
• %DLco/VA (%)	39.0	40.4	38.3	33.6	31.7

VCの低下を認めたが、18ヶ月の評価で呼吸困難はMRC2度を維持し、FVC、DLcoなどの呼吸機能はやや改善傾向にあった(Table 2)。自覚症状、画像所見の改善をもって有効と判断し、その後も呼吸状態の増悪はなく経過観察中である。

考察：pirfenidoneは新規の抗線維化薬である。日本国内で開発され、2008年10月にIPFに対する有効性を示した薬剤として上市された。作用機序として、線維化形成に関与されるとされるTGF- β のmRNA発現抑制が確認されている。またエンドトキシン誘発急性炎症モデルでもTNF- α 産生抑制作用が認められ、TGF- β 産生抑制作用とTNF- α 産生抑制作用という2つの作用がpirfenidoneの抗線維化作用において特に重要な役割を果たしていると考えられている。肺におけるpirfenidoneの抗線維化作用はハムスターのBLM誘発肺線維症モデルを用いた検討が多数報告されており、その作用は主にTGF- β や

PDGFなどの増殖因子の産生抑制作用に起因すると考えられている。

一方で、グルタチオンはグルタミン、システイン、グリシンの3つのアミノ酸から合成される。IPFの末梢気腔ではグルタチオンが減少し、レドックスバランスの不均衡が生じ、特に進行例において顕著になる。NACはグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に、直接活性酸素のスカベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生を抑制することで、抗線維化作用を発揮すると考えられている。また、最近の基礎実験において、IPFの線維化機序の一つである、肺胞上皮細胞における上皮-間葉転換(EMT)がNAC投与により抑制されることが示された。

これらの作用機序の異なる2薬剤がどのような相加あるいは相乗効果があるか現段階では不明であるが、今後の検討と症例の集積が必要である。

Pirfenidoneの自覚症状に対する効果について

三浦由記子^{1,2} 角田 義弥¹ 蛸井 浩行¹ 田中 徹¹ 沼田 岳士¹
塩澤 利博¹ 松山 政史¹ 谷田貝洋平¹ 林 士元¹ 國保 成暁^{1,2}
関根 朗雅¹ 宮崎 邦彦¹ 大塚 茂雄¹ 際本 拓未¹ 林原 賢治¹
斎藤 武文¹ 根井 貴仁² 斉藤 好信² 阿部 信二² 吾妻安良太^{2*}

pirfenidoneは、漸次進行性の予後不良な特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) に対し、第III相臨床試験において有意に肺活量(vital capacity: VC)の低下を抑制し、無増悪生存期間を延長させ、予後に寄与する可能性が示された、患者に希望を与える抗線維化剤である。pirfenidoneのVC低下抑制効果と呼吸困難、咳嗽については、基線時%VC70%以上かつ労作時SpO₂ 90未満の比較的軽症の患者層において高い有効性が示唆されたが、QOL向上につながる自覚症状に対する効果については、改善を認めた患者背景に関する更なる検討が必要である。画像または胸腔鏡下肺生検により臨床病理学的にUIPと診断した自験25例において、Fletcher, Hugh-Jones: F,H-J分類を用いて呼吸困難を著明改善、軽度改善～不変、悪化に分けて評価したところ、各々5例、16例、4例であった。重症度IV度の症例でも著明改善2例、軽度改善～不変を5例認めた。著明改善群で%VCは有意に増加し、SP-D値は有意に減少した。改善例のQOLは著明に向上しており、今後、Pirfenidoneの有効性を更に検討し、患者選択基準や投与開始時期、評価指標を明確にし、予後不良な本疾患において、一人でも多くの患者のQOL向上を図る必要があると考えられる。

The effect of pirfenidone on subjective symptoms

Yukiko Miura^{1,2}, Yoshiya Tsunoda¹, Hiroyuki Takoi¹, Toru Tanaka¹, Takeshi Numata¹,
Toshihiro Shiozawa¹, Masashi Matsuyama¹, Yohei Yatagai¹, Shigen Rin¹, Nariaki Kokuho^{1,2},
Akimasa Sekine¹, Kunihiko Miyazaki¹, Shigeo Otsuka¹, Takumi Kiwamoto¹, Kenji Hayashihara¹,
Takefumi Saito¹, Takahito Nei², Yoshinobu Saito², Shinji Abe², Arata Azuma²

¹National Hospital Organization Ibarakihigashi hospital, Department of Respiratory medicine
²Nippon Medical School, Internal Medicine, Division of Pulmonary medicine·infection and Oncology

Pirfenidone is an antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), which is a progressive lung disease with an unfavorable prognosis. A multi-centered, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial was conducted in Japan. The results demonstrate that pirfenidone decreases the rate of decline in vital capacity (VC) and increases the progression free survival time. It is the only agent, which may contribute to the prognosis and give patients hope. Lesser decline of VC and the improvement of dyspnea and cough were observed in the relatively mild cases, where %VC at baseline was more than 70% and SpO₂ was less than 90% in 6 min steady-state exercise test. Additional studies are needed to clarify the characters of the patients who presented the improvement of subjective symptoms, which leads to the amelioration of QOL. We evaluated the efficacy of pirfenidone for dyspnea on 25 patients, who presented the pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) on high-resolution computed tomography or on histopathologic findings of video-associated thoracoscopic surgery. We categorized their results on Fletcher, Hugh-Jones classification into 3 groups as follows. There were 5 cases with remarkable improvement, 16 with mild improvement or stability, and 4 with exacerbation. Among advanced patients of severity gradeIV, there were 2 cases with remarkable improvement, and 5 with mild improvement or stability. In the patients who presented remarkable improvement, %VC increased, and SP-D decreased significantly. Their QOL increased markedly, so that additional studies about the efficacy of pirfenidone are necessary to define the criteria for selecting the patients, time of initiation of therapy, and the evaluation of indicators. It may lead to the improvement of QOL of more patients with this fatal disease.

目的

Pirfenidone は、2008 年 12 月に発売され、第Ⅲ相臨床試験では IPF 患者における臨床的有効性が示された。しかし、患者の QOL 向上につながる重要な要素である自覚症状についての効果に関しては、更なる症例数を集積する必要がある。自験 25 例を対象に、pirfenidone の呼吸困難に対する効果について検討した。

対象・方法

画像または胸腔鏡下肺生検により臨床病理学的に UIP と診断した 25 症例に pirfenidone を投与した。治療前後において患者の主観的な呼吸困難を Fletcher,

Hugh-Jones: F,H-J 分類を用いて、著明改善群、軽度改善～不変群、悪化群の 3 つにカテゴライズし、呼吸機能、血清マーカー、画像の変化を retrospective に解析した。

結 果

呼吸困難に関して、著明改善は、F,H-J の重症度が 1 度以上改善、軽度改善～不変は、F,H-J 分類は変化しないが自覚的、他覚的に軽度改善又は不変、悪化は、F,H-J 分類の重症度が 1 度以上悪化した場合とした。結果、著明改善は 5 例、軽度改善～不変が 16 例、悪化が 4 例であった。患者背景において、年齢、観察期間に有意差はなく、重症度Ⅳ度でも自覚症状の著明改善、軽度改善～不変を認めた(表 1)。%VC は、

表 1 患者背景

		著明改善 (n=5)	軽度改善 不変 (n=15)	悪化 (n=4)	P-value*
年齢		70.2±4.1	71.8±6.5	67.0±8.7	NS
性別(男性/女性)		3/2	8/7	3/1	
観察期間		18.0±3.2	14.1±5.8	17.8±5.0	NS
基礎疾患	IPF/UIP	3	8	4	
	UCTD**		5		
	RA		1		
	SSc	2	1		
重症度	I		4	1	
	II	3	3	1	
	III		3		
	IV	2	5	2	

*: Kruskal-Wallis test

All numerous data were expressed as average ± SD

**UCTD: undifferentiated connective tissue disease

¹ 国立病院機構茨城東病院 内科診療部呼吸器内科

² 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染腫瘍部門

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

著明改善群において投与前平均63.7%で、投与後有意な増加を認めた(表2)。VCの変化率(治療前VC－治療後VC／治療前VC)を、投与月数で割り、1ヵ月辺りのVCの変化率を算出したところ、著明改善群で有意に増加し、悪化群で有意な減少を認めた。(図1)但し、治療中のVCの推移は一定でないため、今後は長期効果についての検討が必要であると考えられる。KL-6, SP-D等間質性肺炎の血清マーカーについては有意差をもった変化はほとんど見られないが、著明改善群で症例数は少ないものの、SP-D値は有意な減少を認め、前値は平均249.8±148.1であった。画像改善は、スリガラス影、consolidation、容積減少の改善とした。画像改善例は、自覚症状著明改善群で5例、軽度改善～不変群で6例あり、悪化群では認めなかった(表3)。自覚症状著効5例の自覚症状と呼吸機能の推移を図2-11に示す。症例1-3

は、VCが5%以上改善しており、症例4, 5のVCの変化は各々+0.4%, -0.4%と安定している。画像改善例を図12-15に示す。症例6は、CT上胸膜直下の汎小葉性ないし限局性のconsolidationが改善した。症例7は、左中下肺野のスリガラス影が軽快し、CT上は左下葉の陰影が改善した。症例8は、スリガラス影の軽快と容積増加を認めた。症例9は、両下葉のスリガラス影が著明に改善した。

副作用について、発現率は52%、発現時期は平均(±標準偏差)4.7±5.3ヵ月であった。副作用により2例が投与を中止、1例は他の理由で中止、5例が1200mgに、2例が600mgに減量したが、15例は1800mgの内服を継続できている。最も多かったのは、消化器症状で、男性2例、女性6例と女性に多く、皮疹、光線過敏は全例男性であった。

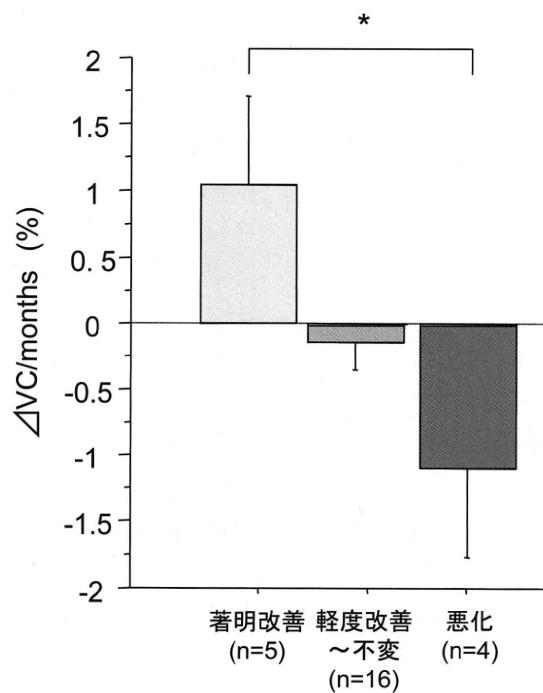
表2 肺活量の変化

		著明改善 (n=5)	軽度改善・不変 (n=15)	悪化 (n=4)	P-value*
%VC	pre	63.7±22.6	72.0±23.4	65.1±17.4	NS
	post	71.4±18.2	71.0±20.9	53.9±15.5	NS
P-value**		P<0.05	NS	NS	
Δ%VC/month		1.03±1.49	-0.11±0.82	-1.09±1.34	P<0.05

*: Kruskal-Wallis test

**: Wilcoxon signed-rank test

All numerous data were expressed as average ± SD



*P<0.05: Kruskal-Wallis test

図1 (治療前VC-治療後VC) / 治療前VC / 投与月数

表3 血清マーカー、画像の変化

		著明改善 (n=5)	軽度改善・不変 (n=15)	悪化 (n=4)	P-value*
KL-6 (U/mL)	pre	997.0±315.0	916.2±280.7	1126.8±448.2	NS
	post	992.6±396.4	868.4±384.1	1126.6±643.5	NS
P-value**		NS	NS	NS	
SP-D (ng/mL)	pre	249.8±148.1	165.7±85.0	153.1±84.6	NS
	post	185.1±92.2	138.7±65.7	175.1±93.2	NS
P-value**		P<0.05	NS	NS	
画像改善例 (改善あり/なし)		5/0	6/9	0/4	

*: Kruskal-Wallis test

** : Wilcoxon signed-rank test

All numerous data were expressed as average ± SD

症例1:66歳 男性 IPF/UIP

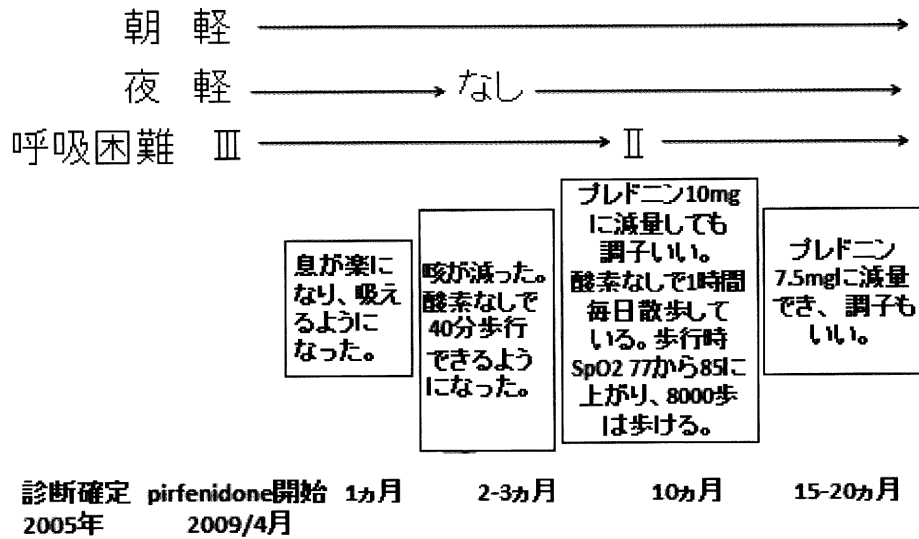


図2 症例1の自覚症状

症例1

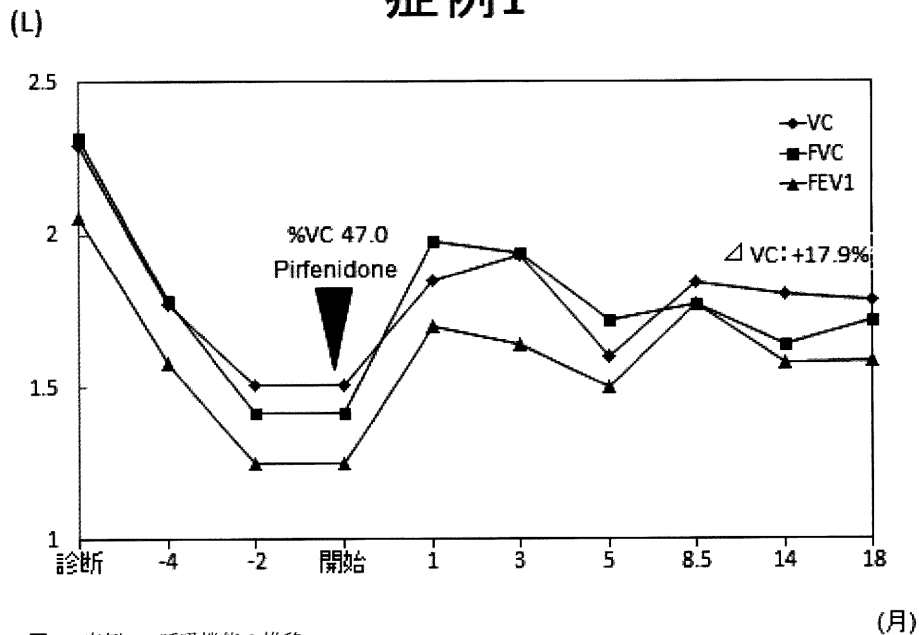


図3 症例1の呼吸機能の推移

症例2 :75歳 女性 強皮症

自覚症状

咳嗽 朝 軽 \longrightarrow
 夜 中等 \longrightarrow 軽 \longrightarrow
 呼吸困難 III \longrightarrow II \longrightarrow

夜間咳嗽で覚醒する。咳止めが必要。
 夜間咳嗽が軽減し眠れる。坂道階段が休みなく上げれる。
 咳止めを使う回数が減った。
 調子は良い。
 咳止めを使う回数が更に減った。

診断確定 pirfenidone 1か月 2.5か月 4か月 9-15か月
 2004/1月 2009/9月

図4 症例2の自覚症状

症例2

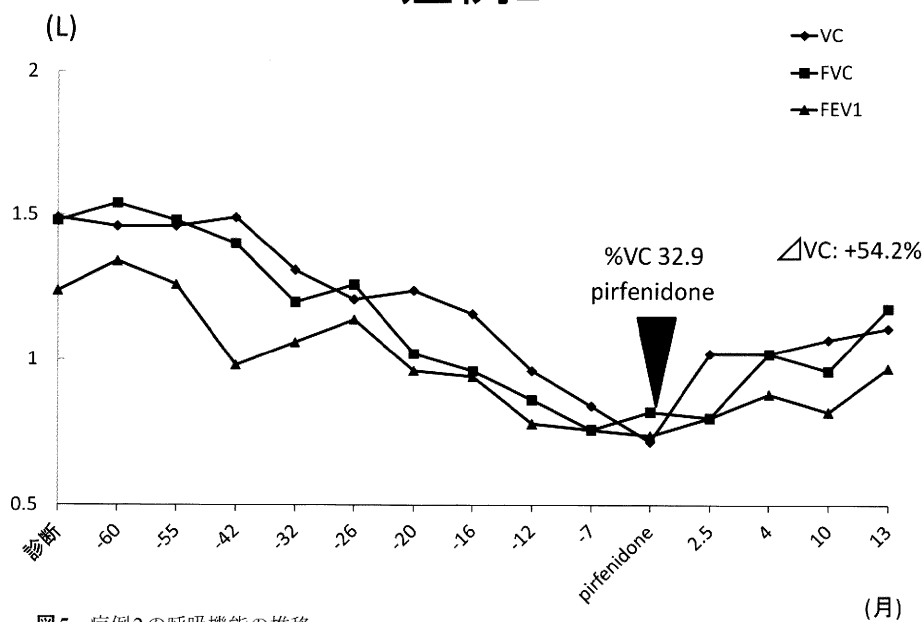


図5 症例2の呼吸機能の推移

症例3:66歳 女性 強皮症

咳嗽 中等 → 軽
 呼吸困難 III → II

動く息切れする。
 咳が少なくなった。話が長くようになった。歌も長く歌える。手すりをつかまらなくても階段が上れ、速度も速くなった。
 調子は良い。
 咳が朝だけになった。

診断確定 2001/10月 pirfenidone開始 2009/10月 1か月 4か月 9-14か月

図6 症例3の自覚症状

症例3

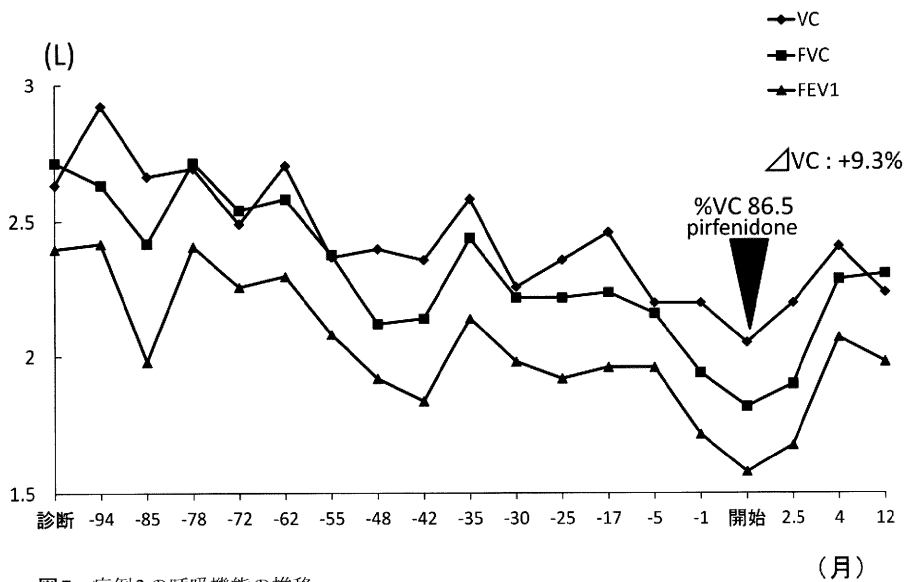


図7 症例3の呼吸機能の推移

症例4 : 71歳 男性 IPF/UIP

自覚症状

咳嗽 朝 軽 → なし →
 夜 軽 → なし →
 呼吸困難 II → I →

急いでは動けない。
 労作時の呼吸苦が気にならない。
 階段、坂道が普通に昇れる。皮膚炎があっても内服したい。
 神社の階段昇降が休みなく2往復できた。
 大変調子が良い
 光線過敏症

診断確定 2005/5月 pirfenidone開始 2009/4月 1ヵ月後 1.5ヵ月 6.5ヵ月 13-20ヵ月

図8 症例4の自覚症状

症例4

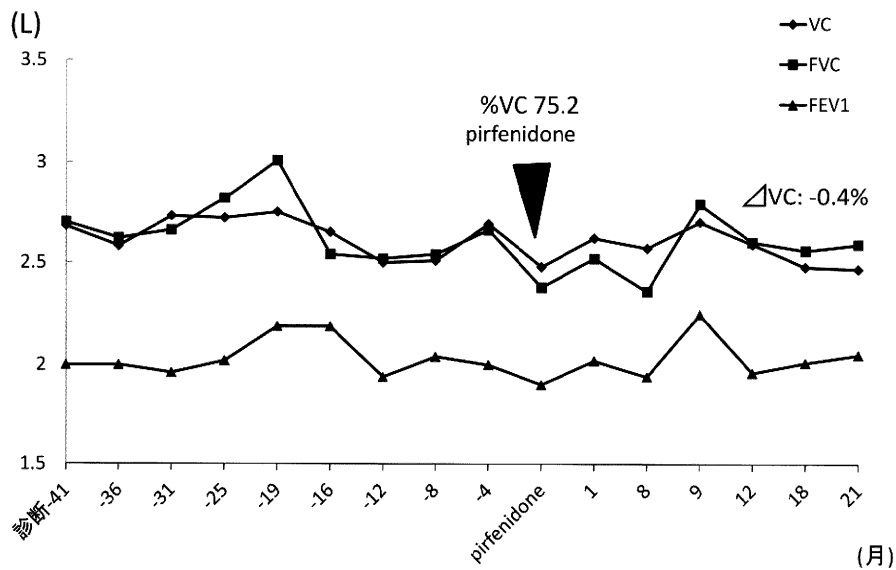


図9 症例4の呼吸機能の推移