

## はじめに

IIPsの疫学的検討は、患者の実態を把握する上で重要である。しかし、過去の疫学調査は、抽出集団の診断制度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が難しかった。北海道はI度II度軽症患者も医療需給対象者としており、審査においても厚生労働省の示す診断基準に基づき厳正に施行されている。よって、その臨床調査個人票から真の実態把握が可能である。今回、我々は2003年から2007年に特定疾患新規受給者として登録された594例の患者データを元に有病率、発生率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後規定因子、死亡原因について、さらに急性増悪死に関連する因子についても検討した。

## 対象と方法

対象は、北海道において2003年から2007年に新規受理されたIIPs特定疾患医療受給者594名とした。2009年9月と2010年の9月の2回、各医療機関に各症例に対して予後調査票を北海道保健福祉部より郵送し、その回答と新規登録時の臨床調査個人票の記載事項を照合し解析した。個人情報の取り扱いについては、解析者は匿名化された情報のみを用いることとし、研究計画については札幌医科大学倫理委員会での承認を得ている。

## 解析内容

### 1. 有病率、発症率

有病率は、2008年8月の特定疾患医療受給継続患者数より算出した。発症率は各年度の北海道の人口と新規登録者数に基づき算出した。

### 2. 生存割合、死亡原因

予後調査票の結果から初診時からと申請時(診断時)からの生存割合を解析した。さらに、死亡者については死亡原因についても解析した。

### 3. 予後規定因子

性差、年齢差、喫煙歴、ばち状指、重症度、安静時PaO<sub>2</sub>、%肺活量、%DLco、抗核抗体、SP-A、SP-D、KL-6、BAL中リンパ球比、BAL中好中球比の項目において、 Kaplan-Meier生存曲線とLog Rank検定を用いてそれぞれ予後への関与を検討した。さらに、コックスハザードモデルによる多変量解析を行い予後への関与を検討した。

### 4. 急性増悪死に関連する因子

予後規定因子であげた項目について、急性増悪による死亡とその他の原因による死亡の2群間比較とコックスハザードモデルを用いた多変量解析を行った。

## 結 果

2008年8月時点の道内特定疾患医療受給申請継続者数(有病者数)は、2008年8月1日時点の国基準(重症度Ⅲ度Ⅳ度)に基づく申請継続者数220人であり、国基準に加えて特例として認定された重症度I度II度の申請継続者数439人であった。I度II度の軽症者は、Ⅲ度Ⅳ度の重症者の約2倍存在していた。I度からⅣ度までの合計有病者数は659人であり、2008年の北海道の人口5,569,252人から算出される北海道におけるIIPsの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査<sup>1)</sup>における有病率10万人対3.26人に比較して3.6倍という高い値であった。IIPsの発症率は、各年度の北海道の人口と新規登録者数に基づき算出した。1997年から2007年の11年間の平均は10万人対2.39人であった。

新規例の病型内訳は、全国と同様IPF 93.1%、NSIP5.1%とこの2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。NSIPの割合5.1%は、全国の9.8%と比較して低い値であった(表1)。

予後調査は、対象者594名全てに対し、申請元の97医療機関に予後調査票を郵送し、患者数の大多数を占めるIPFについて解析を行った。

IPFの生存曲線から示される生存中央値は初診時、申請時を起点にするとそれぞれ約56ヶ月、45ヶ月であった(図1)。2009年9月の時点でIPF患者の死亡数は全IPF患者553例中328例であり、その死亡原因は急性増悪が最も多く41%を占めた。合併した肺癌による死亡も11%存在した(図2)。

予後規定因子の検討では、単変量解析において、

表1. 新規登録例の病型内訳

総合臨床診断	全国	北海道
IPF	641 (83.2%)	553 (93.1%)
NSIP	76 (9.8%)	30 (5.1%)
COP	10 (1.3%)	6 (1.0%)
AIP	23 (3.0%)	0 (0%)
DIP	1 (0.1%)	3 (0.5%)
RB-ILD	2 (0.1%)	0 (0%)
LIP	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Others	10 (1.3%)	1 (0.1%)
Unknown	6 (0.6%)	0 (0%)
Total	771 (100%)	594 (100%)

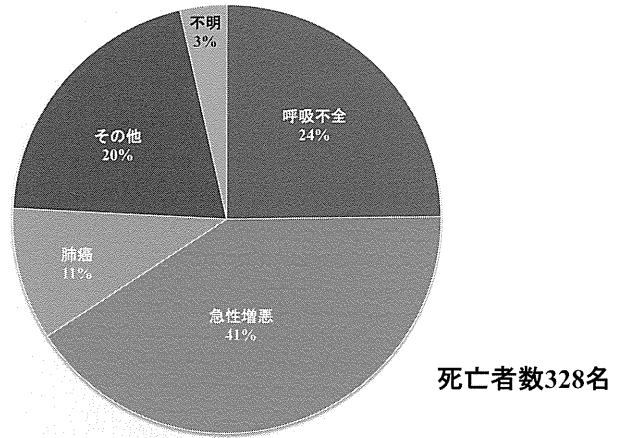


図2. IPFの死亡原因

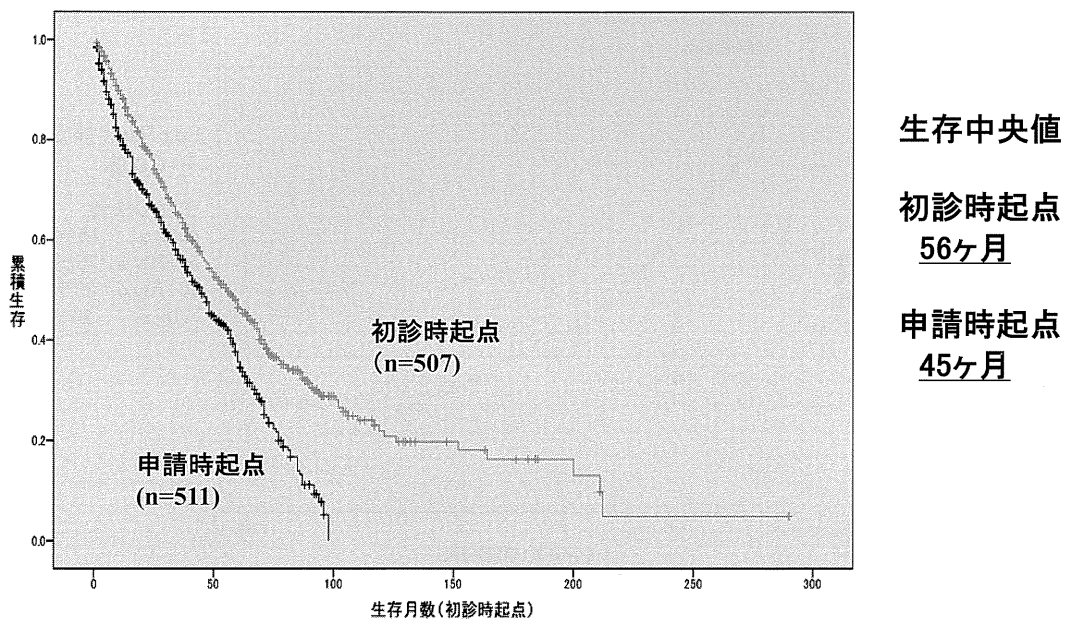


図1. IPF患者の生存曲線

年齢の高い群, ばち状指のある群, 重症度の高い群, 安静時PaO<sub>2</sub>の低い群, %肺活量の低い群, %DLcoの低い群, SP-DおよびKL-6が高い群, BAL中好中球比の高い群においてLog Rank検定による有意差を認め, 血清SP-AはLog Rank検定による有意差は認めないものの, 発症早期の検出に優れるWilcoxon検定で有意差を認めた。(図4,6,7,8,9,10,13,14,15,17). 性差, 喫煙歴, 抗核抗体, リウマチ因子, BAL中リンパ球比については有意差を認めなかった(図3,5,11,12,16). 次に多変量解析を行い, 独立変数として, 性別, ばち指, 年齢, 喫煙(BI), 重症度, 肺活量, SP-D, KL-6の8項目を検討した. 血清SP-A,

%DLco等, 個人票に記載もれが多く, 標本数の少ない項目は除外した. また, 安静時PaO<sub>2</sub>と重症度は相関が非常に強いため, 重症度のみを解析に加えた. 解析の結果, %VC, 重症度で有意な予後への関与が認められた(表2). さらに死因別に急性増悪死亡群とその他の原因での死亡群の2群に分け, 2群間比較を行った. 結果, 抗核抗体で有意差を認め, 抗核抗体陽性者は急性増悪以外の死因で死亡することが多かった(表3). また多変量解析では, 抗核抗体の他に%VCでも急性増悪死との関連が認められた(表4).

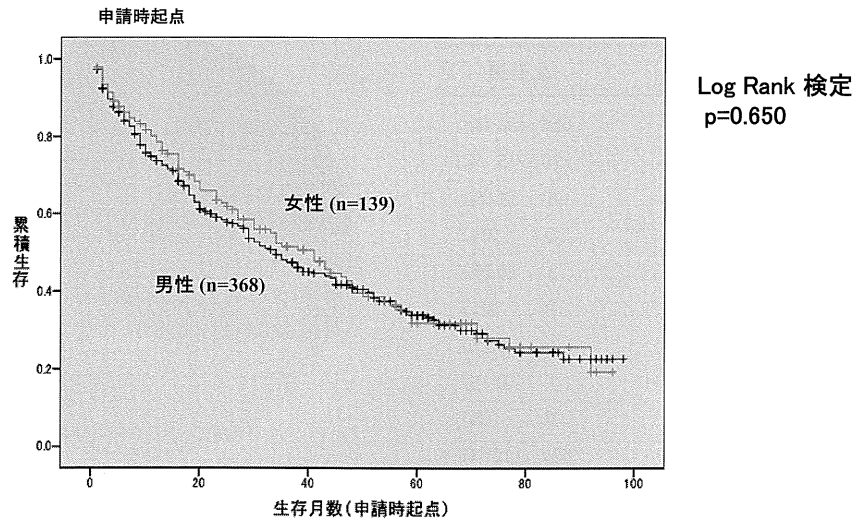


図3. IPF 患者の生存曲線(性別)

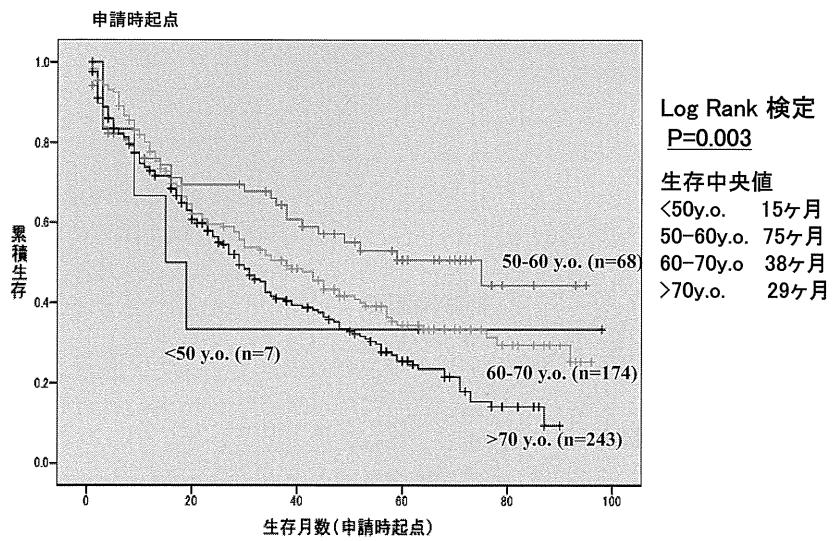


図4. IPF 患者の生存曲線(年齢差)

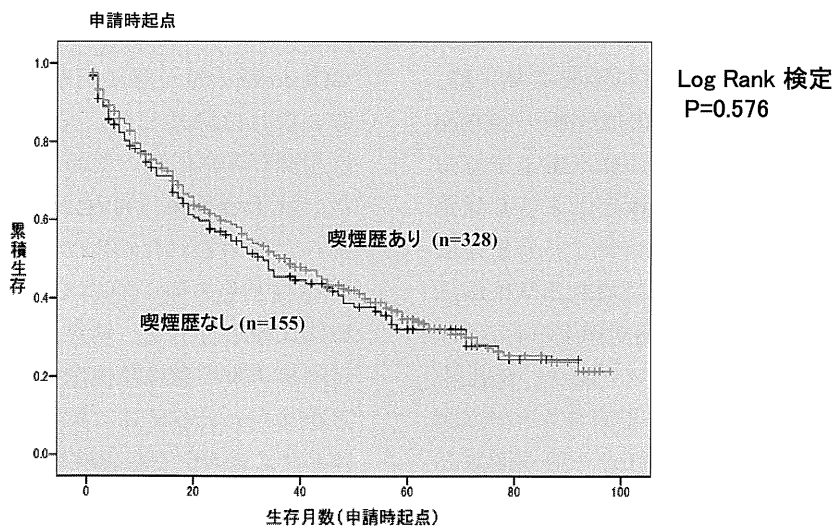


図5. IPF 患者の生存曲線(喫煙歴)

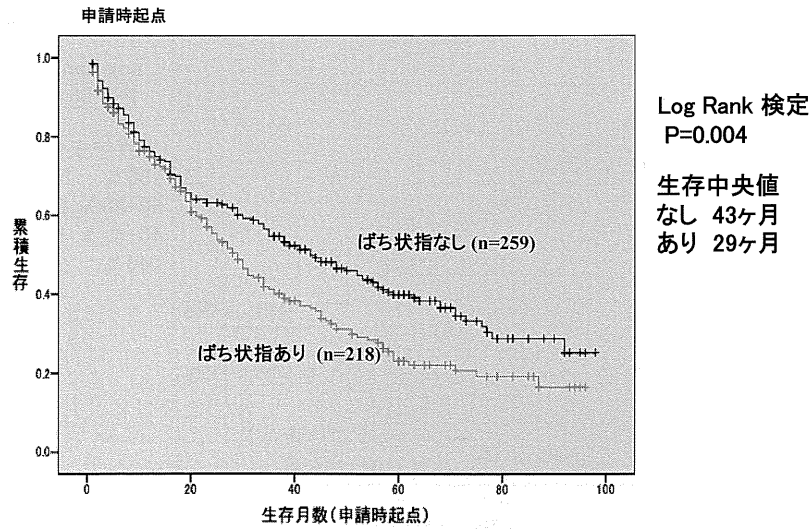


図6. IPF患者の生存曲線(ばち状指)

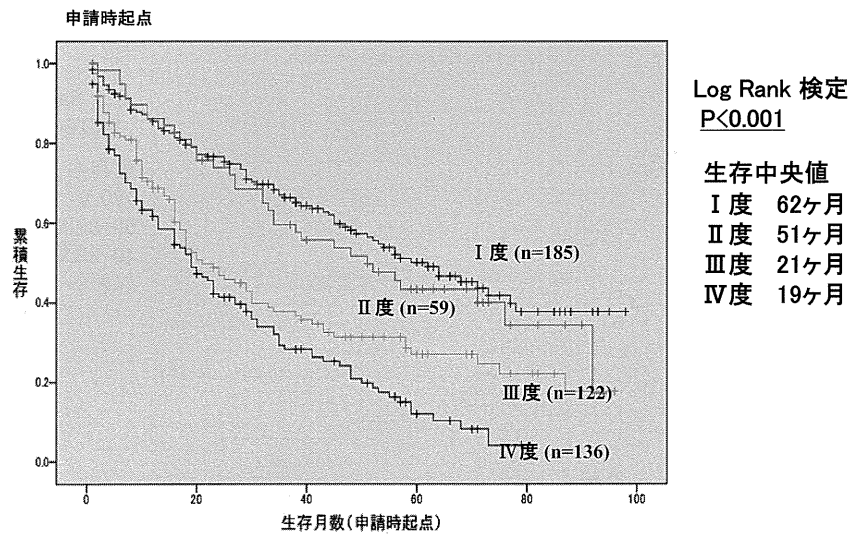


図7. IPF患者の生存曲線(重症度)

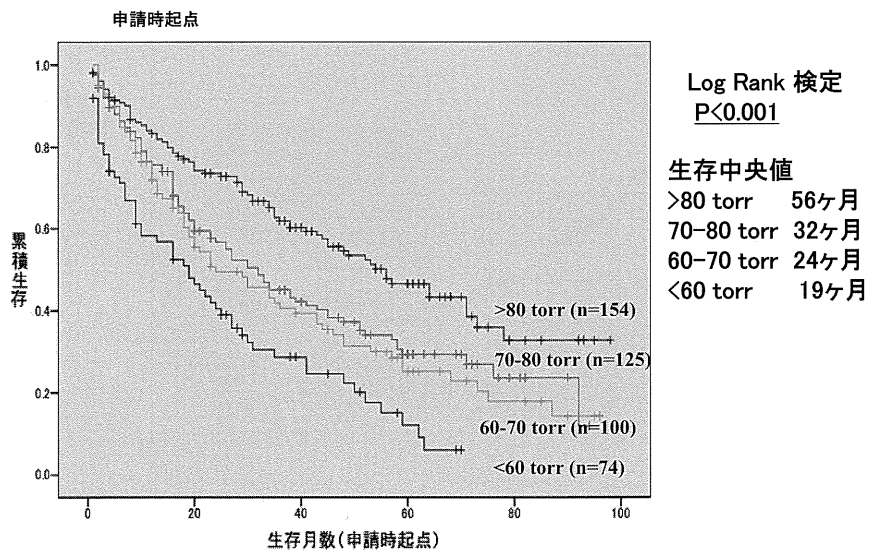


図8. IPF患者の生存曲線(安静時PaO2)

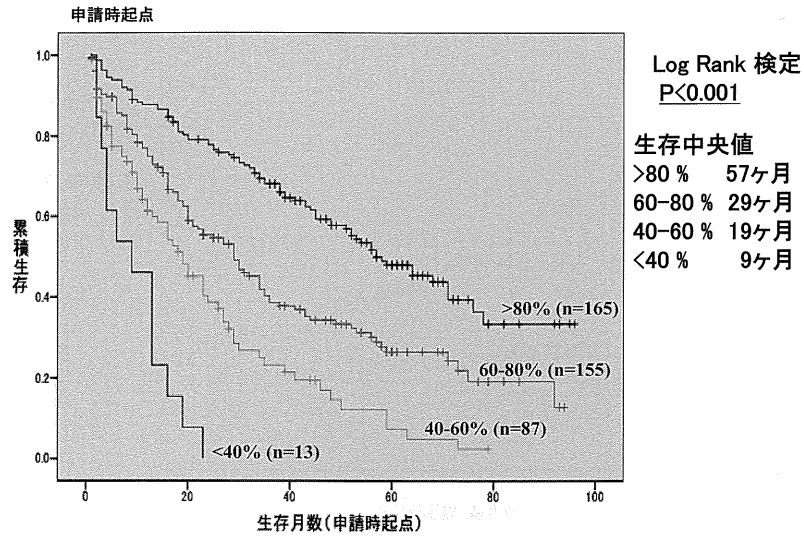


図9. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%肺活量)

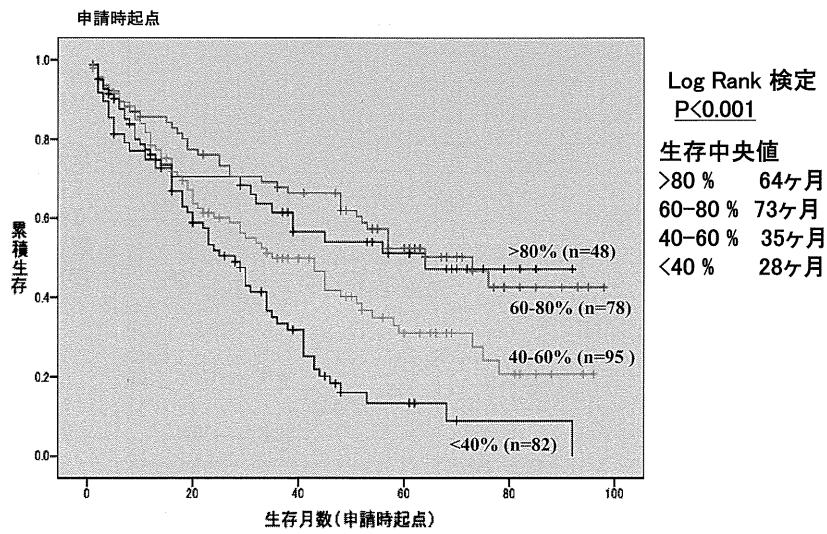


図10. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%DLco)

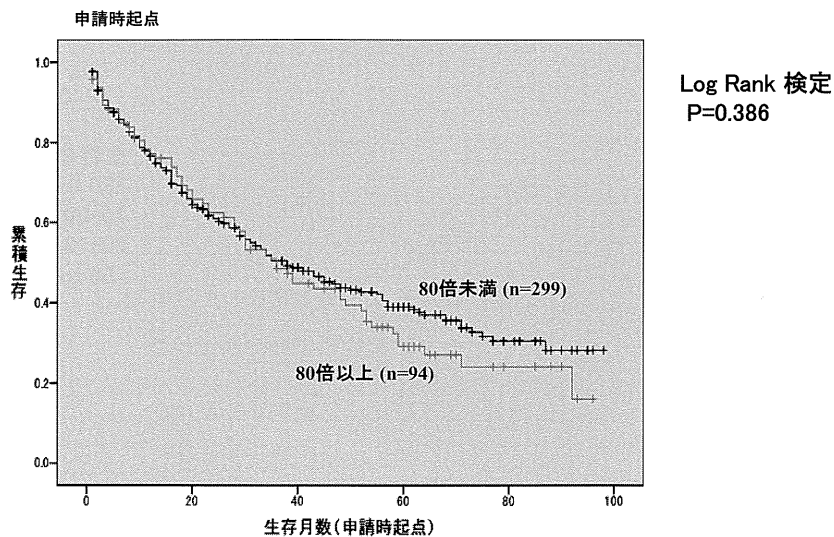


図11. IPF患者の生存曲線(抗核抗体)

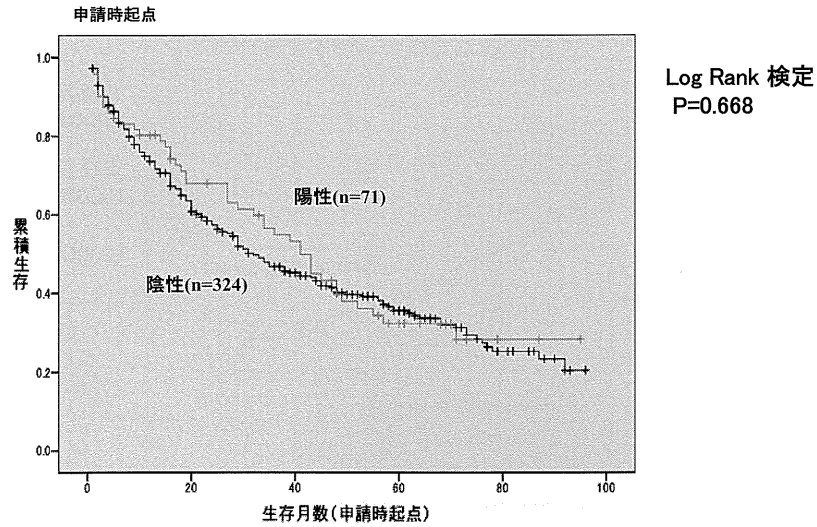


図 12. IPF 患者の生存曲線(リウマチ因子)

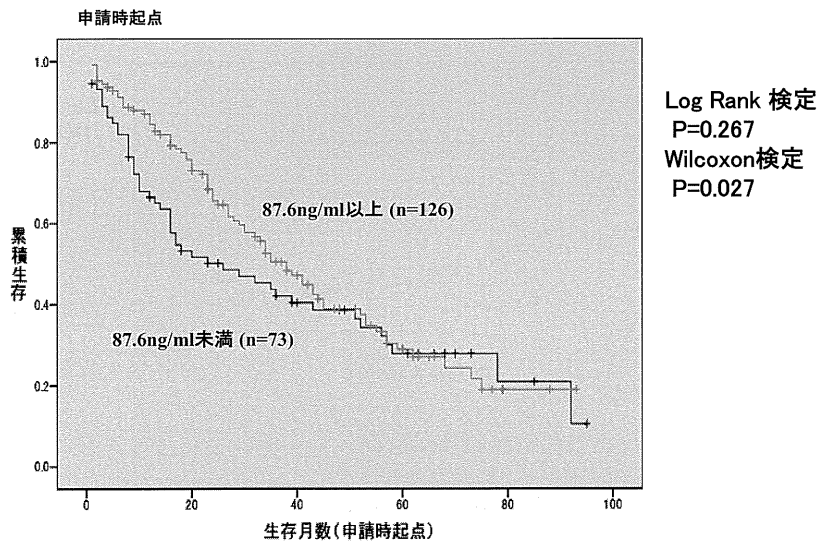


図 13. IPF 患者の生存曲線(SP-A)

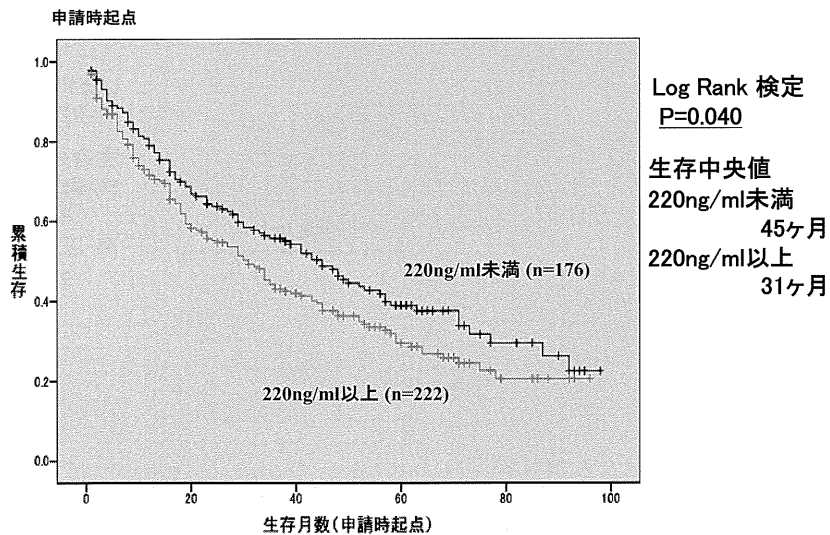


図 14. IPF 患者の生存曲線(SP-D)

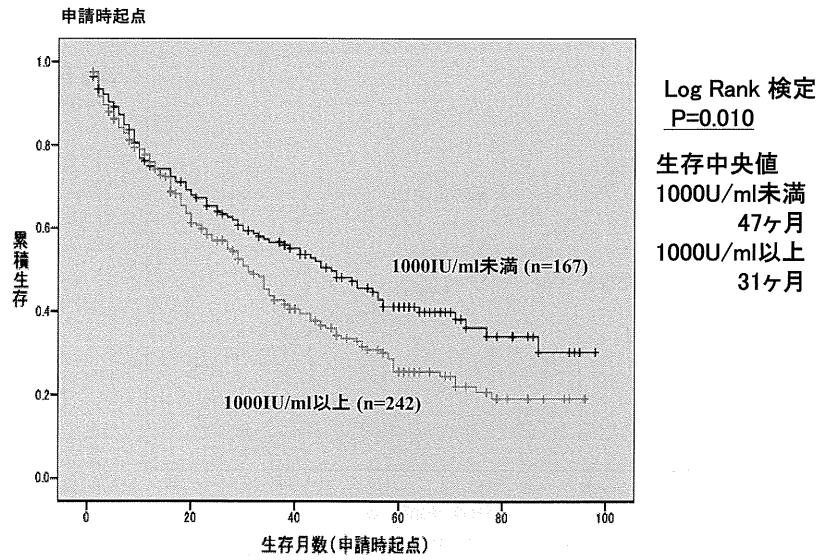


図 15. IPF 患者の生存曲線(KL-6)

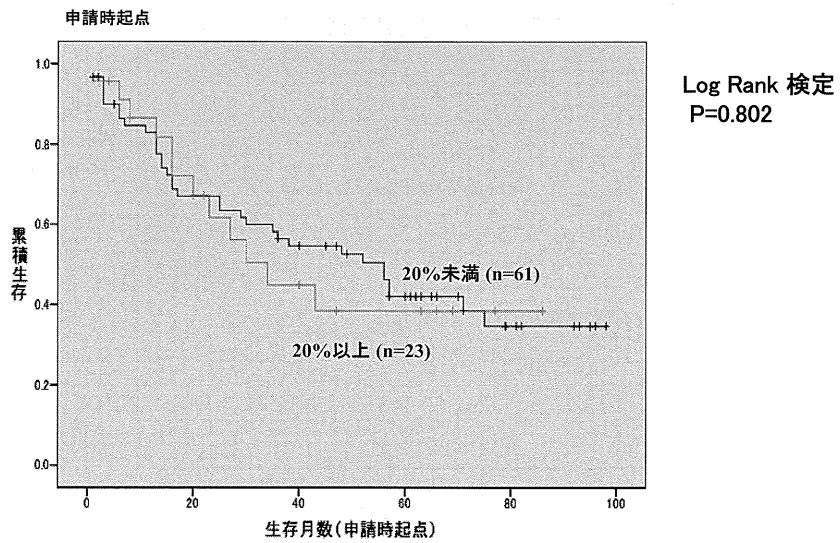


図 16. IPF 患者の生存曲線(BAL・リンパ球)

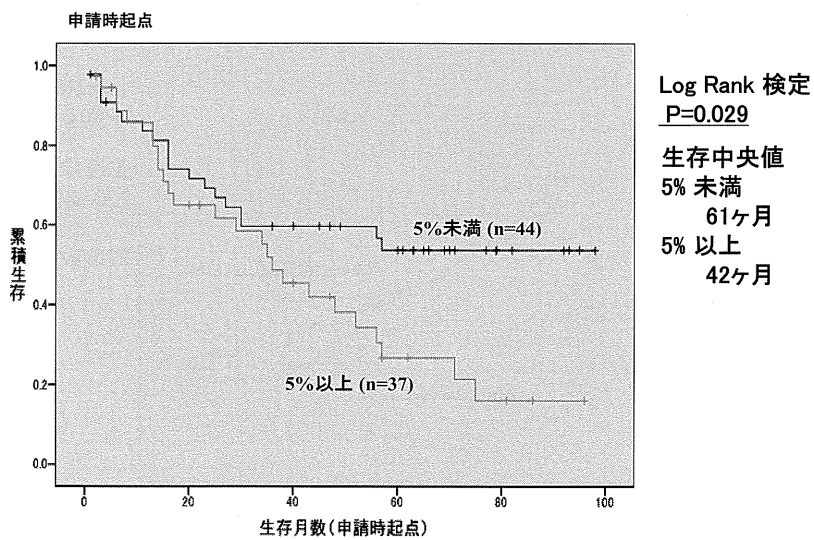


図 17. IPF 患者の生存曲線(BAL・好中球)

表2. 多変量解析(比例ハザード分析)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95% 信頼区間	
				下限	上限
重症度 1			reference		
重症度 2	0.188	0.380	1.207	0.793	1.836
重症度 3	<u>0.564</u>	<u>0.001</u>	<u>1.757</u>	<u>1.249</u>	<u>2.473</u>
重症度 4	<u>0.457</u>	<u>0.014</u>	<u>1.580</u>	<u>1.095</u>	<u>2.279</u>
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	<u>0.476</u>	<u>0.003</u>	<u>1.609</u>	<u>1.176</u>	<u>2.200</u>
%VC40-60	<u>0.961</u>	<u>0.000</u>	<u>2.615</u>	<u>1.773</u>	<u>3.856</u>
%VC40未満	<u>1.879</u>	<u>0.000</u>	<u>6.547</u>	<u>3.432</u>	<u>12.488</u>

モデル $\chi^2$ 検定 p<0.01

表3. 死因別背景

	AE		none AE		p value
男性	97(72.9)		141(73.8)		0.858
年齢	70.22±9.261		71.44±8.268		0.221
BI	811.83±456.272		952.02±556.442		0.064
SP-A	133.02±115.931		116.32±81.486		0.357
SP-D	320.87±211.521		315.35±214.147		0.846
KL-6	1583.79±1095.925		1618.62±1383.517		0.830
LDH	360.64±276.027		359.95±178.046		0.984
BAL lym	19.10±22.439		15.18±15.970		0.497
BAL ne	13.03±16.677		12.49±15.947		0.916
抗核抗体陽性	<u>15(16.3)</u>		<u>48(32.4)</u>		<u>0.006</u>
リウマチ因子陽性	18(17.6)		27(18.1)		0.923
ばち指あり	57(47.5)		96(51.9)		0.454
	中央値	四分位値間範囲	中央値	四分位値間範囲	
重症度	3.0	1.0-4.0	3.0	1.0-4.0	0.836
%VC	2.0	1.0-3.0	2.0	1.0-3.0	0.639
%DLCO	3.0	2.0-4.0	3.0	2.0-4.0	0.883
安静時PaO2	2.0	1.0-3.0	2.0	1.0-3.0	0.612

表4. 多変量解析(比例ハザード分析)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95% 信頼区間	
				下限	上限
抗核抗体陽性			reference		
抗核抗体陰性	<u>0.724</u>	<u>0.023</u>	<u>2.101</u>	<u>1.106</u>	<u>3.989</u>
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	<u>0.719</u>	<u>0.008</u>	<u>2.052</u>	<u>1.705</u>	<u>5.987</u>
%VC40-60	<u>1.162</u>	<u>0.000</u>	<u>3.195</u>	<u>1.772</u>	<u>14.749</u>
%VC40未満	<u>1.515</u>	<u>0.044</u>	<u>4.549</u>	<u>1.041</u>	<u>19.882</u>

モデル $\chi^2$ 検定 p<0.01



## 考 察

北海道は、他の都府県とは異なり、国基準の重症度Ⅲ度Ⅳ度の患者に加えて、Ⅰ度Ⅱ度の軽症者も特定疾患医療受給証を交付している。このような背景から、北海道地域の臨床調査個人票に基づく疫学調査によってIIPsの軽症者も含めた真の実態を把握することが可能である。これまでの全国調査では、有病率についても正確な値を得ることが困難であったが、今回の調査で得た10万人対11.8人という値は、真の値に近似していると考えられる。この結果をもとに全国人口から推計される有病者数は、約1万5千人となる。

IPFの急性増悪は、1993年に本邦から近藤らが報告するも<sup>2)</sup>、世界的な認知までには暫くの時間を要した。今回対象となったIPF患者553名中、既に328名の死亡者があったが、実に41%と最も多い死亡原因が急性増悪であった。2007年にはAmerican Thoracic Societyより急性増悪に関するperspectiveが出され、グローバルにこの病態に関する関心が高まっている。我々は今回、この急性増悪に診断時のどのような因子が関連しているかについても検討した。結果、予後規定因子として最も強い関連を認めた%VCが急性増悪にもやはり関連した。その他の関連因子として興味深いことに抗核抗体に有意差を認めた。すなわち抗核抗体陽性者は急性増悪死を起こしづらという結果であった。ここにおける抗核抗体陽性者は膠原病の確定診断に至らないまでも、なんらかの自己免疫疾患の素因を有し、その素因を全く持たないIPF患者と区別されるカテゴリーを形成する可能性がある。つまり現在IPFと診断されている患者群は、膠原病素因の有無により死亡に至る原因・病態に違いがあるのかもしれない。このような観点でのさらなる研究が必要である。また急性増悪には人種差の存在も指摘されており、他国の調査との比較も興味深い。

予後規定因子の検討では、コックスハザードモデルを用いた多変量解析を行った。FVC(あるいはVC)は肺の線維化の定量的指標として用いられ、

IPFではほぼ一定して年間100~200ml程度減少するとされている。今回解析した項目の中では、%VCが最も予後に関与するという結果であった。IPFの生存期間の延長を考えたとき、FVC(あるいはVC)を落とさず維持することが一つの目安となると考えられる。このように予後関連因子についても考慮すると、現行のPaO<sub>2</sub>による分類以外にも肺活量%VCを指標に加えた重症度分類についても検討の余地がある。

以前行われた予後因子調査との比較では、血清SP-A値の上昇やBAL中の好中球比の高い患者の予後が悪いとの報告がある<sup>34)</sup>。今回の検討でも、BAL中の好中球比、血清SP-Aについては、単変量解析で米国患者と同様の結果が見られた。さらに血清マーカーについては、血清SP-Dと血清KL-6でも予後に有意な差が認められた。

今回の調査の結果、IPFの死因として急性増悪の割合が高いこと、予後関連因子として%VCの重要性が示された。

## 参考文献

- 1) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.
- 2) Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. *Respir Med.* 2006 Oct;100(10):1753-9.
- 3) Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. *Chest.* 2008 Jan;133(1):226-32.
- 4) Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, King TE Jr. *Chest.* 2009 Jun;135(6):1557-63.

# 北九州地区における特発性肺線維症に対する ピルフェニドンの有効性の検討

小田 桂士<sup>1</sup> 石本 裕士<sup>1</sup> 川波 敏則<sup>1</sup> 矢寺 和博<sup>1</sup>  
今永 知俊<sup>2</sup> 吉井 千春<sup>3</sup> 津田 徹<sup>4</sup> 迎 寛<sup>1\*</sup>

【背景と目的】ピルフェニドンは特発性肺線維症(IPF)に対し、国内第Ⅲ相臨床試験においてその投与群がプラセボ群に比してFVCの低下を有意に抑制し、予後に寄与する可能性が示された薬剤である。2008年12月に販売が開始され、その使用経験は着実に蓄積されている。今回、我々は北九州地区におけるピルフェニドンの使用状況を確認し、その有用性に関して検討を行った。

【対象と方法】産業医科大学病院および関連施設においてIPFと診断し追跡が可能であった53名を対象とし、臨床経過および肺機能・血液検査所見などを後方視的に検討した。

【結果】ピルフェニドン内服患者29名および非ピルフェニドン治療患者24名における死亡症例数は各々9名であった。また閉塞性肺障害の併存がなく、同一治療で52週間以上経過を追跡することができた23名のうち、ピルフェニドン単剤治療群は13名、その他の治療群は10名(経過観察のみ7名、ステロイド単独2名、ステロイド及び免疫抑制剤併用1名)であったが、52週後の平均FVC低下量は各々40.7ml及び360mlであった。ピルフェニドン単剤治療群ではその他の治療群と比較し、FVCの低下を有意に抑制し、FEV1及びKL-6においても良好な経過が認められた。

【考察】北九州地区においても、過去の報告と同様にIPFに対するピルフェニドンの高い有効性が確認できた。今後さらに症例を蓄積し検討を加えることで、ピルフェニドンの至適使用方法確立を模索する必要性があると考えた。

---

<sup>1</sup> 産業医科大学 呼吸器内科学

<sup>2</sup> 社会医療法人 製鉄記念八幡病院 呼吸器科

<sup>3</sup> 産業医科大学若松病院 呼吸器内科

<sup>4</sup> 医療法人恵友会 霧ヶ丘つだ病院

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

**A. 研究目的**

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は平均生存期間3～5年の予後不良な疾患である。治療にはステロイド、免疫抑制薬などが使用されているが、これらの薬剤の治療効果に関するエビデンスは乏しいとされている<sup>1</sup>。

ピルフェニドンは抗線維化作用を有する薬剤であり、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を行う。本邦においてはIPFに対し、第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験<sup>2,3</sup>が実施され、2008年12月に販売が開始された。その後3年が経過し、使用経験は着実に蓄積されている。

今回、我々は北九州地区においてIPF症例の集積を行い、さらに後方視的にピルフェニドンとその他の治療との比較を行うことで、IPFに対するピルフェニドンの有効性に関する検討を行った。

**B. 研究方法**

北九州地区4病院(産業医科大学病院, 産業医科大学若松病院, 社会医療法人製鉄記念八幡病院, 医療法人恵友会霧ヶ丘つだ病院)を過去に受診したIPF

患者141名のうち、後方視的にデータ追跡が可能であった53名を対象とし、IPF患者の背景・治療状況、予後の解析を行った。また、治療法においてはピルフェニドン治療群とその他の群に分類し、本邦における臨床試験を参考に52週以上同一治療が行われた症例を集積、52週以上経過した後の肺機能を中心とした検査データの比較を行った。なお、閉塞性肺障害(FEV1/FVC<0.7)を合併している症例は除外とした。

**C. 研究結果**

北九州地区4病院を過去に受診したIPF症例は143名であった。そのうち、転帰および肺機能など追跡が可能であった症例は53名であった。Table 1に患者背景及び死因を示す。性別は男性33名、女性20名、平均年齢は72.3 ± 8.9歳、平均観察期間は23.1 ± 21.4ヶ月であった。既に死亡している者は18名であり、死因は急性増悪7名、呼吸不全3名、気胸、他疾患が各々2名、肺癌、肺炎、心疾患、他臓器癌が各々1名であった。次にKaplan-Meier曲線をFigure 1に示す。診断後の平均生存期間(median survival time:MST)は50.3ヶ月であった。ピルフェニドン内服既往のある

Table 1. Patients Characteristics

	total (n=53)	pirfenidone(n=26)	other treatment (n=27)	P-value
Sex (male/female)	33/20	15/11	18/9	N.S
Age	72.3 ± 8.9	69.7 ± 5.9	74.8 ± 10.6	N.S
Follow-up time (mo)	23.1 ± 21.4	16.7 ± 10.1	29.3 ± 27.0	N.S
Cause of death	Acute exacerbation 7 Respiratory failure 3 Pneumothorax 2 Other organ carcinoma 1 Lung cancer 1 Heart failure 1 Pneumonia 1 Other 2	Acute exacerbation 5 Respiratory failure 2 Heart failure 1 Other 1	Acute exacerbation 2 Respiratory failure 1 Pneumothorax 2 Other organ carcinoma 1 Lung cancer 1 Pneumonia 1 Other 1	

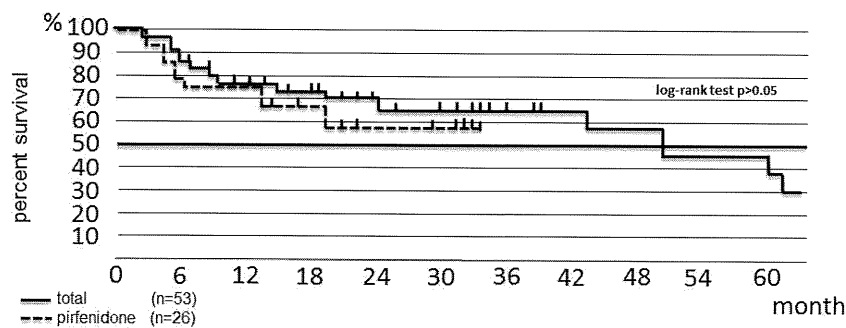


Figure 1. Kaplan-Meier curves for survival for with idiopathic pulmonary fibrosis

患者の生存曲線は統計学的に有意差はないものの、全症例の平均値よりも下回った。

また、集積可能であったIPF患者53名のうち、同一治療で52週間以上経過していた患者を抽出した。ピルフェニドン単剤治療群は13名、その他の治療群は10名であった。各々の群の背景をTable 2に示す。その他の治療群は無治療が7名、ステロイド単独が2名、ステロイド及び免疫抑制剤併用が1名であった。

Figure 2に52週後の平均FVC低下量を示したが、ピルフェニドン群は40.7ml、その他の治療群は360ml低下し、ピルフェニドン群において有意に肺機能低下が抑制されていた(p<0.01)。死亡症例数は各々9名であり、両群間に差は認めなかった。KingらはFVCの10%以上の悪化をdisease progressionの有用な指標と報告<sup>4</sup>しており、本研究における%FVCの経過

をFigure 3に示した。その他の治療群においては36週でおおよそ半数が悪化しているのに対し、ピルフェニドン群においては%FVCの低下は認めず、良好な経過が確認された。

その他の項目としては、52週後のKL-6、FEV1の検討を行ったが、 $\Delta$  KL-6(-166.4 U/ml vs 161.6 U/ml)、 $\Delta$  FEV1(-3.8 ml vs -315 ml)とピルフェニドン群で良好な結果が確認された(Figure 4)。

なお、ピルフェニドン内服における副作用については全体の59%の症例に認め、27%の症例で副作用による中断を余儀なくされた。副作用は消化器症状が31.5%、皮膚症状は13%、ADL低下9%、倦怠感4.5%であった。特に消化器症状は中止理由の主な原因であった。

Table 2. Clinical features of pirfenidone treatment group and other treatment group

	Pirfenidone (n=13)	other treatment (n=10)	p-value
Sex(male/female)	9/4	5/5	N.S
Follow-up time (week)	88 ± 24.2	104 ± 44.7	N.S
Age	70.0 ± 6.0	72.3 ± 7.5	N.S
SLB* yes	1	3	N.S
FVC (L)	2.12 ± 0.89	2.11 ± 0.62	N.S
%FVC (%)	68.4 ± 20.0	77.6 ± 20.2	N.S
KL-6 (U/ml)	1428 ± 855	1220 ± 747	N.S
SP-D (ng/ml)	308 ± 139	166 ± 55.7	p<0.05
Other drugs	prednisolone 1	Prednisolone 2 prednisolone+Cyclosporine 1 None 7	

\* surgical lung biopsy

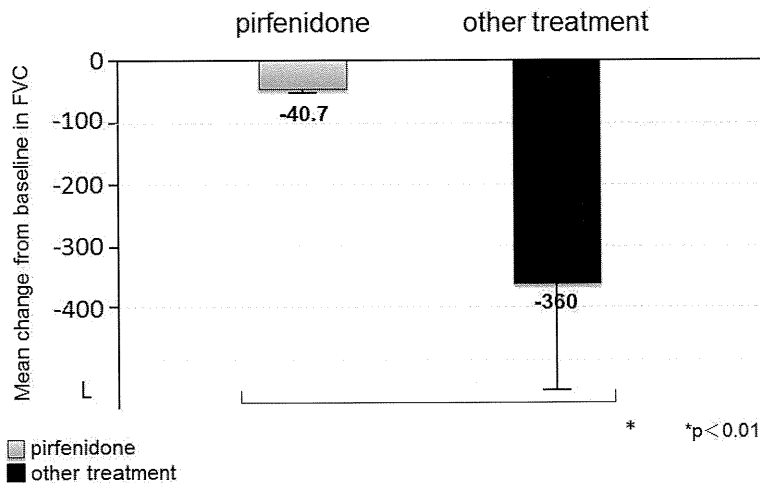


Figure 2. Mean change from baseline in FVC at week 52

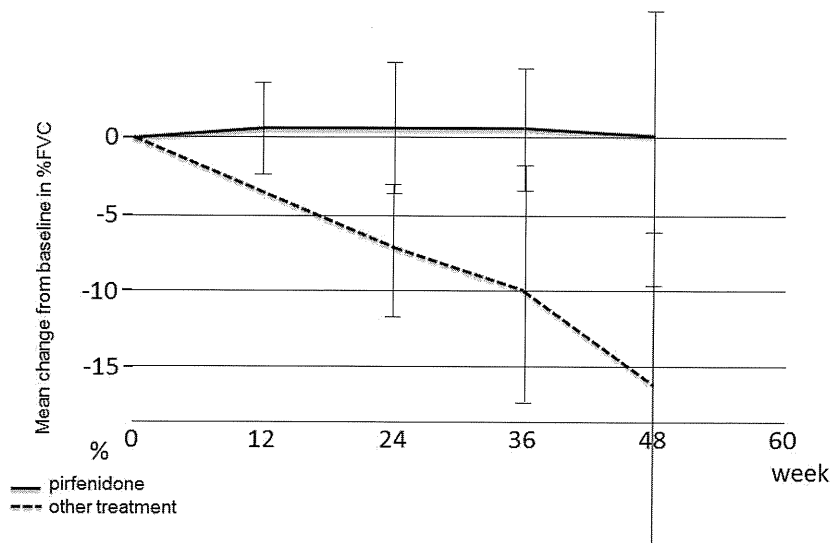


Figure 3. Mean change from baseline in predicted FVC

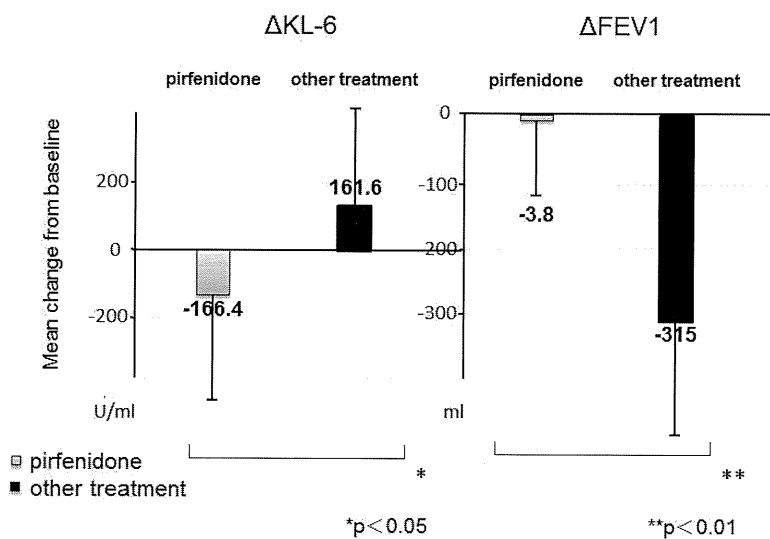


Figure 4. Mean change from baseline in KL-6 and FEV1 at week 52

#### D. 考察

本研究を通して北九州地区におけるIPF患者を集積・検討した。北九州地区は、歴史的に工業地帯でありじん肺患者も多く、IPFとの鑑別を特に要する地区である。本研究では135名のIPF患者を確認することでき、53名において追跡が可能であった。生存率はおよそ50.3ヶ月であり、これは過去の報告<sup>5</sup>と相違なく、ピルフェニドンの有効性を検証するにあたり、適切な母集団であったと思われる。また、本研究においてはピルフェニドン内服既往のある患者の生存曲線は、統計学的に有意差がないものの、全

症例の平均値よりも下回る結果であり、ピルフェニドン内服が生命予後に寄与していない可能性も考えられた。しかし、これは本研究におけるピルフェニドン内服患者が、その他の治療群の肺機能と比較してやや悪い傾向があり、このことが結果に反映した可能性も考えられた。

ピルフェニドンの有効性については、FVCの低下抑制などがこれまでも臨床試験で証明されており、さらに臨床試験後の層別解析の結果においては、軽症例において有効であることが判明した<sup>6</sup>。本研究では、ピルフェニドン群において肺機能温存効果を認めたが、背景として初診時の%FVCが保たれており、

早期のピルフェニドン投与が有効であったと考えられた。また、本研究においては厳密に閉塞性肺障害を除外したが、これは近年欧米を中心にピルフェニドンの有効性を検討した臨床試験であるCAPACITY試験<sup>7</sup>において、のちの検証で一部閉塞性肺疾患の患者が含まれていたことが、プラセボ群と差がでなかったと考察されたことを考慮したものである。現在、閉塞性肺疾患を除外した症例を集積したASCEND試験が進行中であり、その結果が待たれるところである。

### 参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-829
- 4) King TE Jr, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon- $\gamma$  1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127:171-177
- 5) 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*. 2000;161:646-664.
- 6) Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res*. 2011;12:143.
- 7) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Swarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. *Lancet*. 2011 21;377:1760-1769.

# 重症度Ⅲ - Ⅳ度 IPF に対する pirfenidon 投与例の臨床的検討

坂本 晋 村松 陽子 佐藤 敬太 杉野 圭史 本間 栄\*

【目的】 Pirfenidone (PFD)はIPF患者を対象に無作為化二重盲検比較試験で、有意にVCの低下を抑制した。これまで軽症例での有効性は報告されているが、重症例での効果は不明である。重症度Ⅲ-Ⅳ度のIPFに対するPFDの有効性を評価することを目的としretrospectiveに検討をおこなった。

【対象および方法】：2009年2月から2011年9月の32ヶ月間にPFDを投与された重症度3-4度のIPF18例(男性14例，女性4例，平均年齢 73歳)を対象に，6ヶ月でFVC低下が10%未満の例を有効群，10%以上を無効群とし，両群を比較検討した。またN-acetylcysteine (NAC)吸入療法を併用した11例について併用効果を検討した。

【結果】投与開始時のIPFの重症度は，Ⅲ/Ⅳ=3/15例で，6ヶ月後の効果判定において18例中8例(44%)で有効性が認められた。有効群，無効群の2群間における投与開始前の呼吸機能はFVC:1.77±0.9 vs 2.22±0.6，%FVC:74.2±5.2 vs 67±8.1%，%DLco:39.2±12.1 vs 30.6±8.4%であり有意差はなかった。PFD投与後の生存期間は有効群672±61日，無効群244±50日と有効群で有意に延長していた( $P=0.002$ )。NACを併用した11例中8例で有効性が認められNAC併用と有効性に相関が認められた。投与中止5例中，原因となった有害事象は消化器症状4例，肝機能障害1例であった。

【結論】Ⅲ度以上のIPFにおいてもPFDは4割以上に有効で，さらにNAC併用の有用性が示唆された。

# Efficacy of pirfenidone in patients with the advanced stage of idiopathic pulmonary fibrosis

Sakamoto S, Muramatsu Y, Satoh K, Sugino K. and Homma S

*Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori medical Center, Tokyo, Japan.*

**Objective:** It has recently been shown that decreases in forced vital capacity (FVC) of 10% or more from baseline over a period of 6 months are associated with an increased risk of a poorer prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

To assess the clinical efficacy of pirfenidone in the advanced stage of IPF, we conducted a retrospective study of 18 cases with IPF who received pirfenidone therapy (1200-1800 mg/day) from February 2009 to September 2011.

**Material and Method:** Eligible patients were aged 63-82 years, had a confident clinical and radiologic diagnosis of IPF with disease severity classified as Stage III or Stage IV, indicating that the arterial oxygen partial pressure was less than 69 torr at rest, according to the Japanese Respiratory Society criteria. An effect of pirfenidone on the primary endpoint was defined as the absolute change in forced vital capacity (FVC) from baseline to 6 months. The decreases in FVC of 10% or more from baseline over a period of 6 months was defined as “ineffective” group and others as “effective” group.

**Results:** Baseline characteristics of pulmonary function tests before pirfenidone therapy were  $2.08 \pm 0.72$  L of FVC,  $68 \pm 18.6\%$  of % predicted FVC and  $34.2 \pm 11.2\%$  of % predicted DLco, respectively. Pirfenidone therapy significantly stabilized declines in level of FVC at 6 months in 8 of 18 cases (44%). The mean changes in FVC were 70 ml and -420 ml at 6 months in the effective (n=8) and the ineffective (n=10) groups respectively with the difference of 490 ml being significant ( $p=0.02$ ). NAC added on PFD therapy correlated with efficacy. The mean survival period after the pirfenidone therapy was  $672 \pm 61$  days in the effective group and  $244 \pm 50$  days in the ineffective group, respectively ( $p=0.002$ ). The mean survival period after the pirfenidone therapy was  $557 \pm 66$  days in the NAC group and  $196 \pm 57$  days in the non-NAC group, respectively ( $p=0.03$ ). Although photosensitivity was a well-established major side-effect of pirfenidone, it was mild in severity in most of the patients. Four patients discontinued the therapy with gastrointestinal discomfort such as nausea and/or anorexia. However, most of the adverse events disappeared with a decrease in the dose or temporary withholding of the medication.

**Conclusion:** These results imply that pirfenidone therapy may decrease the risk of a poorer prognosis even in the advanced stage of IPF. NAC added on pirfenidone therapy may be more effective treatment for advanced stage IPF.



## 緒 言

近年 IPF 患者において、6 ヶ月で 5-10% 以上 FVC の低下する症例は予後不良であると報告されている [1-2]. Pirfenidone (PFD) は IPF 患者を対象に日本と欧州において無作為化二重盲検比較試験で、有意に VC の低下を抑制し、病勢の進行を抑制した [3-5]. これまでの臨床試験の多くが、日本呼吸器学会の重症度 I - II 度の軽症例を対象としたものであるが、重症度Ⅲ - Ⅳ度の重症例を対象とした報告は少なくその効果は不明である. また NAC は抗酸化作用を有し、細胞障害を抑制することで IPF の線維化抑制効果を発揮すると言われている [6]. しかしながら両薬剤の併用効果については不明である.

## 対象および方法

2009 年 2 月から 2011 年 9 月の 32 ヶ月間に PFD1200-1800mg を投与された重症度Ⅲ - Ⅳ度の IPF18 例(男性 14 例, 女性 4 例, 59-82 歳, 平均年齢 73 歳)を対象に、PFD 開始後 6 ヶ月の効果判定で FVC 低下が 10% 未満の例を有効群, 10% 以上を無効群とし、retrospective に両群を比較検討した. また N-acetylcysteine (NAC) 吸入療法併用した 11 例について併用効果を検討した.

## 結 果

患者背景は男性 14 例, 女性 4 例で平均年齢は 74 歳, 非喫煙者が 2 例, 喫煙者が 16 例で、平均の喫煙指数は  $788 \pm 403$  本であった. IPF の診断から PFD 開始までの期間は  $35 \pm 25$  ヶ月であった (Table 1). 投与開始時の IPF の重症度は、Ⅲ/Ⅳ = 3/15 例でほとんどがⅣ度であった. PFD 投与前の治療として NAC 単独吸入療法が 10 例, プレドニゾロン (PSL)+NAC が 2 例, PSL+タクロリムスが 2 例, 無治療が 4 例であった. 6 ヶ月後の効果判定において FVC の低下が 10% 以内であった 8 例を有効群, FVC の低下が 10% 以上であった 10 例を無効群として、両群を比較検討した. 有効群, 無効群の 2 群間において投与開始前の年齢, 性別に差はなく, 呼吸機能は FVC:  $1.77 \pm 0.9$  vs  $2.22 \pm 0.6$ , % FVC:  $74.2 \pm 5.2$  vs  $67 \pm 8.1$  %, %DLco:  $39.2 \pm 12.1$  vs  $30.6 \pm 8.4$  % であり, P/F 比は  $332 \pm 45$

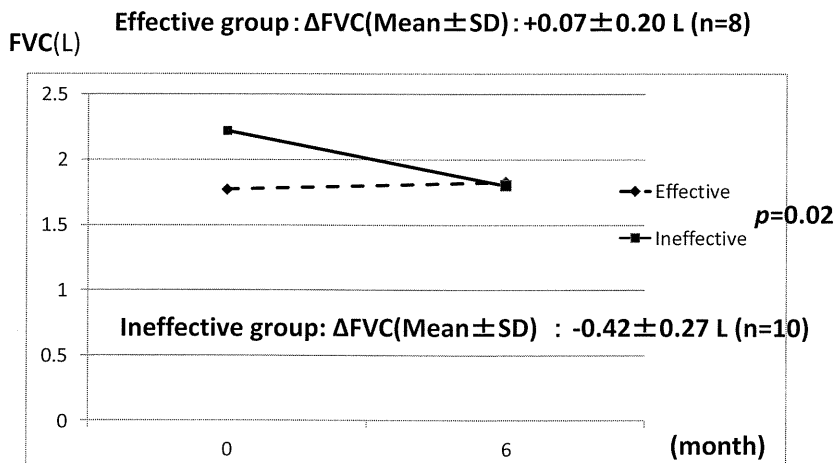
Table 1 Patients characteristics (n=18)

M : F	14:4
age	73y.o (59-82 years)
Smoking: Never/Former/Current	2/15/1
B.I	788 ± 403
Severity of IPF	I / II / III / IV = 0/0/3/15
Duration of starting PFD from the diagnosis of IPF	1-84 months ( $35 \pm 25$ months)

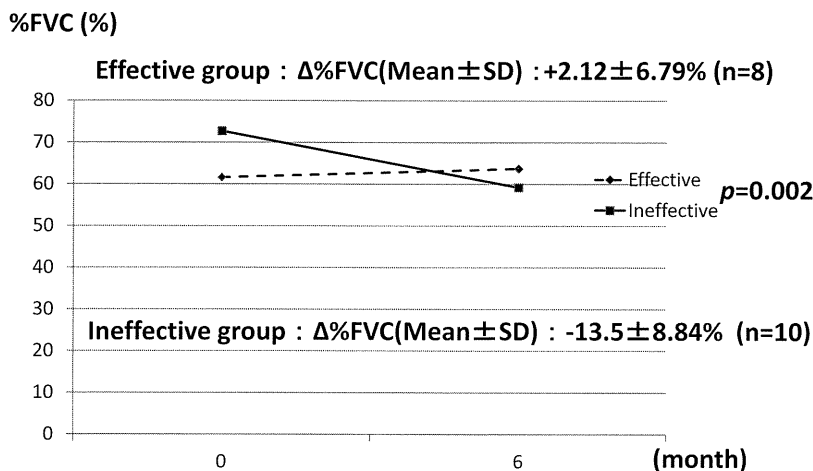
Table 2

	Effective group (n=8)	Ineffective group (n=10)	
Age	$74.2 \pm 5.2$	$67 \pm 8.1$	N.S.
FVC (L)	$1.77 \pm 0.9$	$2.22 \pm 0.6$	N.S.
%FVC (%)	$61.6 \pm 13.5$	$72.7 \pm 13.4$	N.S.
%DLco (%)	$39.2 \pm 12.1$	$30.6 \pm 8.4$	N.S.
P/F ratio	$332 \pm 45$	$292 \pm 103$	N.S.
KL-6 (U/ml)	$863 \pm 314$	$1693 \pm 3606$	N.S.
SP-D (ng/ml)	$349 \pm 142$	$322 \pm 131$	N.S.
SP-A (ng/ml)	$78.9 \pm 31.4$	$93.4 \pm 94.0$	N.S.
ePAP (mmHg)	$44.5 \pm 8.8$	$36.6 \pm 17.5$	N.S.
BNP (pg/ml)	$59.9 \pm 49.5$	$79.4 \pm 79.2$	N.S.
Dose of PFD (mg)	$1425 \pm 404$	$1020 \pm 252$	N.S.
NAC use	Yes 8, No 0	Yes 3, No 7	P=0.002

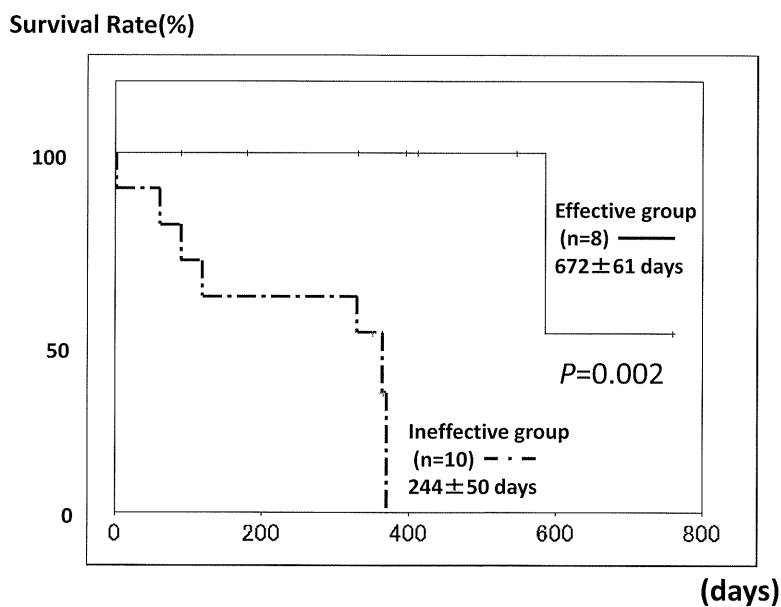
vs  $292 \pm 103$ , 血清マーカーは KL-6:  $863 \pm 314$  vs  $1693 \pm 3606$  IU/L, SP-D:  $349 \pm 142$  vs  $322 \pm 131$  ng/ml, SP-A:  $78.9 \pm 31.4$  vs  $93.4 \pm 94.0$  ng/ml であり両群間に有意差は認めなかった. 心臓超音波検査による推定肺動脈圧, BNP, PFD の投与量も 2 群間で差はなかった. NAC 併用の有無のみで有意差を認めた (Table 2). 6 ヶ月後の FVC の平均変化量は、有効群で  $+0.07 \pm 0.2$ L, 無効群においては  $-0.42 \pm 0.27$ L と両群間で有意差を認めた ( $P=0.02$ ) (Figure 1). 同様に %FVC の変化率は有効群で  $2.12 \pm 6.79$ %, 無効群においては  $-13.5 \pm 8.8$ % と両群間に有意差を認めた ( $P=0.002$ ) (Figure 2). PFD 投与後の生存期間は有効群  $672 \pm 61$  日, 無効群  $244 \pm 50$  日と有効群で有意に延長していた ( $P=0.002$ ) (Figure 3). 次に NAC の併用効果について検討したところ, NAC を併用した 11 例中 8 例で有効性が認められ NAC 併用と PFD 治療の有効性に有意な相関が認められた ( $P=0.002$ ,  $r=0.7$ ). NAC と PFD の併用群の予後は  $557 \pm 66$  日 vs 非併用群の  $196 \pm 57$  日と比較し、有意に延長してい



**Figure 1:** The mean changes in FVC were 70ml and -420ml at 6 months in the effective (dotted line; n=8) and the ineffective (solid line; n=10) groups with the difference of 490ml being significant ( $p=0.02$ ).



**Figure 2:** The mean change rates of %FVC were 2.1% and -13.5% at 6 months in the effective (dotted line; n=8) and the ineffective (solid line; n=10) groups with the difference of 15.6% being significant ( $p=0.002$ ).



**Figure 3:** The mean survival period after the pirfenidone therapy was 672  $\pm$  61 days in the effective group and 244  $\pm$  50 days in the ineffective group, respectively ( $p=0.002$ ).

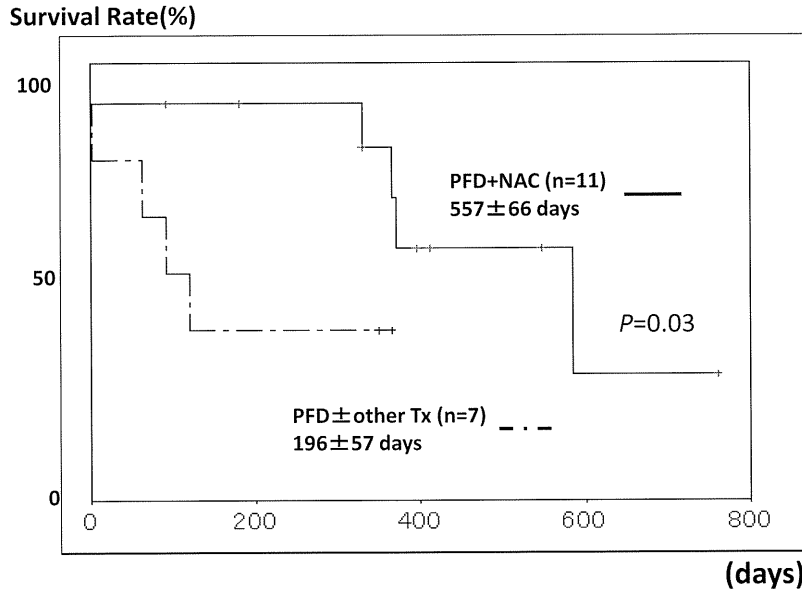


Figure 4: The mean survival period after the pirfenidone therapy was  $557 \pm 66$  days in the NAC group and  $196 \pm 57$  days in the non-NAC group ( $p=0.03$ ).

た ( $P=0.03$ ) (Figure 4). 有効群の予後と転帰は8例中7例が生存しており、1例が肺塞栓症で死亡した。IPFの増悪による死亡は認められなかった。一方で無効例では10例中7例が死亡し、5例がIPFの進行による呼吸不全、1例が急性増悪、1例が肺炎で死亡した。2例が慢性増悪し、1例が急性増悪から回復したものの慢性増悪している。投与中止の原因となった有害事象は消化器症状4例、肝機能障害1例であった。光線過敏症は2例で出現したが、症状は軽度で紫外線対策の徹底と、ステロイド軟膏処置やPFDの減量で対処可能であり投与中止例はなかった。

## 考 察

今回の検討において、重症度Ⅲ-Ⅳ度のIPFにおいても18例中8例(44%)で有効性が確認された。IPF重症例においてPFD投与は食思不振などの副作用などが直接全身状態の低下につながり、継続困難な症例が少なくない。今回の検討においても18例中4例が食思不振、吐気などの消化器症状で投与中止を余儀なくされた。しかしながら、有効例と無効例では明らかに呼吸機能の低下や予後に差があり、副作用などの問題は残るがIPFの重症例においてもPFDが有効な症例は存在し、重症例においてもPFDは治療の選択肢として考慮すべきであると考えられ

た。有効例と無効例の背景の比較では、両群間で差のあったものはNAC併用の有無のみであり、その他の年齢、性別、投与開始時の肺機能、血清マーカー、心エコーによる推定肺動脈圧、BNP、P/F比など項目においては、すべて差が認められなかった。IPFに対するPFDとNACの併用療法については、これまで報告はない。現在考えられているIPFの病態仮説からNACは抗酸化作用を有し、細胞傷害の抑制から抗線維化作用を発揮しIPFの進行を抑制すると考えられている[7]。一方で、PFDは細胞傷害の後のTGF- $\beta$ などが関与する異常修復を抑制することでIPFの線維化抑制効果を発揮すると考えられ、この作用点の違いから両者を併用することで相乗効果が発揮される可能性が考えられた[7]。今回の検討は後ろ向きの少数例の検討であり、NACの併用例は軽症の時期から使用されていた症例が多く、比較的緩徐な進行例が集まっている可能性もあり、selection biasがかかっていることも否定できない。今後NACとPFDの併用効果については、多数例での前向き試験による検討が必要である。

## 結 論

重症度Ⅲ度以上のIPFにおいてもPFDは有効例があり、NAC併用の有用性が示唆された。

## 参考文献

- 1) C.J. Zappala, P.I. Latsi, A.G. Nicholson, T.V. Colby, D. Cramer, E.A. Renzoni, D.M. Hansell, R.M. du Bois and A.U. Wells Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis *Eur Respir J* 2010; 35: 830–835
- 2) Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>, Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>, Masahito Ebina, Arata Azuma, Takashi Ogura, Yoshio Taguchi, Moritaka Suga, Hiroki Takahashi, Koichiro Nakata, Atsuhiko Sato, Yukihiko Sugiyama, Shoji Kudoh, Toshihiro Nukiwa and for Pirfenidone Clinical Study Group in Japan The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial *Respiratory Research* 2011, 12:93
- 3) Arata Azuma, Toshihiro Nukiwa, Eiyasu Tsuboi, Moritaka Suga, Shosaku Abe, Koichiro Nakata, Yoshio Taguchi, Sonoko Nagai, Harumi Itoh, Motoharu Ohi, Atsuhiko Sato, and Shoji Kudoh for the members of the Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan; and Ganesh Raghu Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am J Respir Crit Care Med* 171. 1040–1047, 2005
- 4) H. Taniguchi, M. Ebina, Y. Kondoh, T. Ogura, A. Azuma, M. Suga, Y. Taguchi, H. Takahashi, K. Nakata, A. Sato, M. Takeuchi, G. Raghu<sup>1</sup>, S. Kudoh and T. Nukiwa, and the Pirfenidone Clinical Study Group in Japan Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829
- 5) Paul W Noble, Carlo Albera, Williamson Z Bradford, Ulrich Costabel, Marilyn K Glassberg, David Kardatzke, Talmadge E King Jr, Lisa Lancaster, Steven A Sahn, Javier Szwarcberg, Dominique Valeyre, Roland M du Bois, for the CAPACITY Study Group Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials *Lancet* 2011; 377: 1760–69
- 6) Maurits Demedts, Juergen Behr, Roland Buhl, Ulrich Costabel, P.N., Richard Dekhuijze, Henk M. Jansen, William MacNee, Michiel Thomeer, Benoit Wallaert, Francois Laurent, Andrew G. Nicholson, Eric K. Verbeken, Johny Verschakelen, Christopher D.R. Flower, Frederique Capron, Stefano Petruzzelli, Paul De Vuyst, Jules M.M. van den Bosch, Eulogio Rodriguez-Becerra, Giuseppina Corvasce, Ida Lankhorst, Marco Sardina, and Mauro Montanari, for the IFIGENIA Study Group\* High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *N Engl j med* 2005 353;21
- 7) 西岡安彦, 青野純典, 曾根三郎 ; 肺線維化の細胞分子病態 *日胸* 2003 62 : 11 147-154