

Fig. 2 Improvement of PFT by PFD

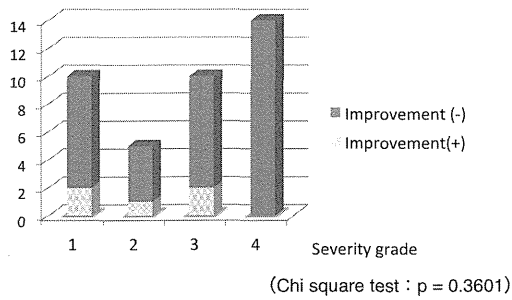


Table 3 FVC at the start of PFD (all severity, n=20)

Severity grade	n	FVC (Mean ± SE), L
1	7	2.12 ± 0.19
2	3	2.73 ± 0.29
3	5	1.94 ± 0.23
4	5	2.07 ± 0.23

(ANOVA, p=0.2185)

Fig. 3 Improvement of cough by PFD

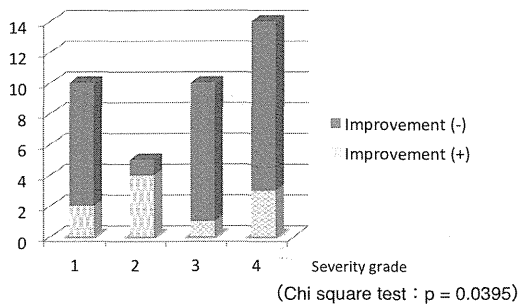


Table 4 Decrease in FVC before and after PFD (all severity, n=20)

PFD投与前	0.327 ± 0.062 L/year
PFD投与後	-0.107 ± 0.094 L/year

p=0.031 (paired t test)

Fig.4 Improvement of dyspnea by PFD

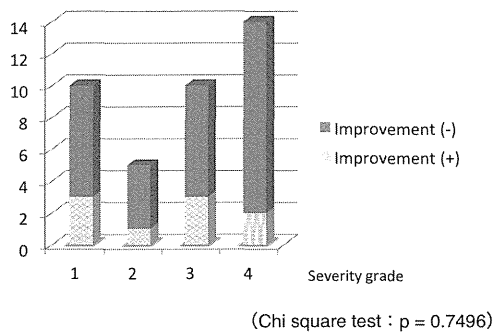


Fig.6 Decrease in FVC before and after PFD (Severity grade 1)

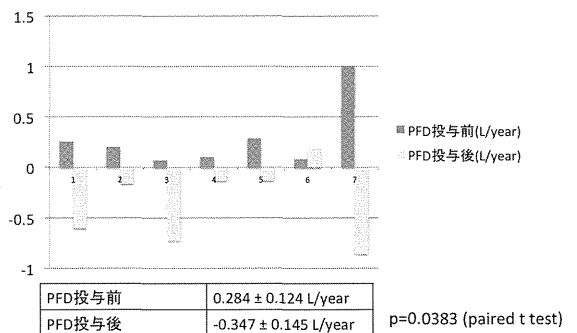
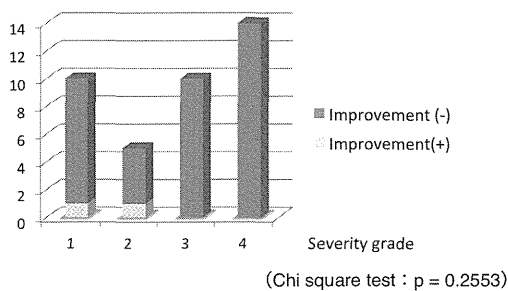


Fig.5 Improvement of HRCT by PFD



治療開始後の肺活量は、重症度によって有意差を認めなかった (Table 3).

(1) 全症例 (21 例)

全症例での比較では、治療開始後の肺活量減少速度 (L/year) は治療前に比較して治療後で有意に減少した (Table 4).

(2) 重症度 1, 4 における治療前後の肺活量減少速度の検討.

検討できた症例数の多い重症度 1 および、今回の検討で注目した重症度 4 において肺活量減少速度 (L/year) を検討した. 重症度 1 では 7 例のうち 6 例で、肺活量は減少から増加に転じ、対応のある t 検定で有意な肺活量減少速度の低下を認めた (Fig. 6). 一方、

## 2. ピルフェニドン治療開始前後における肺活量減少速度の変化

治療開始前後の肺活量変化速度の比較が可能であった 20 症例において、治療前後での比較を行った.

Fig.7 Decrease in FVC before and after PFD (Severity grade 4)

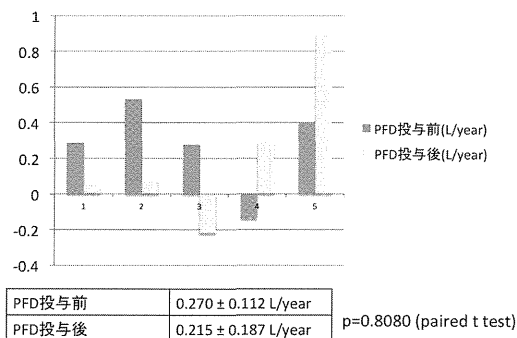
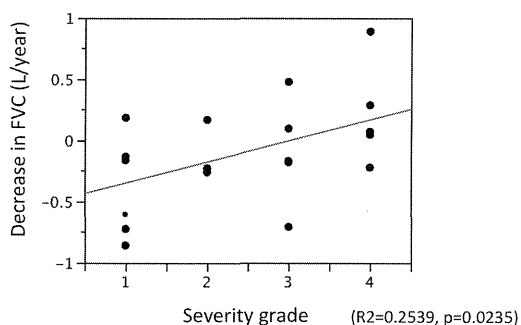


Fig. 8 Correlation between disease severity and decrease in FVC after PFD



重症度4症例では、5例中3例で肺活量減少速度の低下傾向を認めたが、全例の比較検討では肺活量減少速度に有意差を認めなかった(Fig. 7).

(3) 重症度と肺活量減少速度の関係.

治療開始時の重症度と肺活量減少速度との間に有意な相関が認められた(Fig. 8).

III. 有害事象の検討

1. すべての有害事象の頻度と重症度の関係

重症度と有害事象の発生の間には有意な関係を認めなかった(Fig. 9).

2. 食欲低下または嘔気と重症度の関係

嘔気の高頻度と重症度との間に有意な関係を認めなかった(Fig. 10).

D. 考察

Azumaら<sup>2)</sup>は、ピルフェニドンの第III相試験のデータを用いて、%VCが70%以上、6分間歩行試験で

Fig. 9 Occurrence of adverse effects

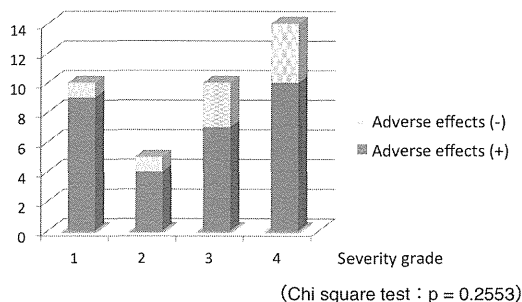
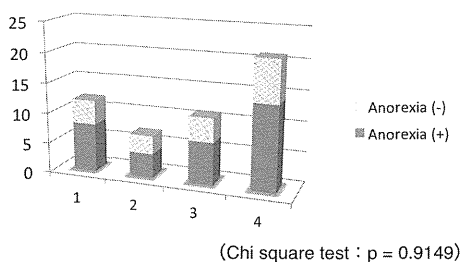


Fig. 10 Occurrence of anorexia



SpO<sub>2</sub>の低下を示す重症度が軽症から中等度の症例で、ピルフェニドンの効果が認められる傾向があることを示した。しかし、重症度4の症例でピルフェニドンによる加療を行うことが有意義か否かに関しては、詳細な検討は行われていない。

我々の検討では、3-6ヶ月の短期における病状の改善は重症度4症例では認められなかった。したがって、重症度4症例は病状の改善を認める確率の高いpopulationとは言いがたい。治療前後における肺活量減少速度についても、重症度4では平均値の有意な改善を認めなかったが、個々の症例の観察では、肺活量減少速度は低下している可能性も考えられた。一方、有害事象に関しては、重症例で頻度が高い傾向を認めなかった。したがって、著明な改善効果を期待できるものではないが、個々の症例に関しては悪化を遅らせられる可能性もあり、肺機能などを詳細に評価しながらピルフェニドン治療を一定期間試行する意義はあるのではないかと考えられた。

重症度4のIPFに対するピルフェニドンの治療の意義は、今後、さらに症例を蓄積し検討を行う必要があると考えられた。

## 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 a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefit from treatment. *Respir Res* 2011; 12: 143

# Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) 3症例におけるピルフェニドンの使用経験

千田 金吾<sup>1\*</sup>      榎本 紀之<sup>1</sup>      草ヶ谷英樹<sup>1</sup>      大山 吉幸<sup>1</sup>  
河野 雅人<sup>1</sup>      中村祐太郎<sup>1</sup>      橋本 大<sup>1</sup>      藤澤 朋幸<sup>1</sup>  
乾 直輝<sup>1</sup>      横村 光司<sup>2</sup>      須田 隆文<sup>1</sup>

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) は膠原線維と共に弾性線維が強く増殖する上葉優位型間質性肺炎であり、その治療法は確立されていない。今回我々は、るい瘦を伴い外科的肺生検によりIPPFEと診断した3症例に対しピルフェニドン治療を施行した。全例男性であり、年齢はそれぞれ67, 71, 72歳であった。3症例ともBMI < 20 のるい瘦を認めた。また、ピルフェニドン治療開始時にはFVC 44.4%～51.2%と低肺機能であり、二酸化炭素の貯留も全症例に認められた。7～12ヶ月のピルフェニドン治療への反応はいずれも不良であり、1例はるい瘦が進行しCO<sub>2</sub>ナルコーシスにより永眠された。3症例とも反復性気胸を認め、うち2症例ではピルフェニドン開始後に難治性気胸へと進行したため、ピルフェニドンは気胸を増悪する可能性も示唆された。ピルフェニドンを投与したIPPFE 3例において有効例は認めなかったが、3例ともに低肺機能であったため、早期診断後の早期治療開始によるピルフェニドン治療効果の検証も必要であると考えられた。

---

<sup>1</sup> 浜松医科大学内科学第2講座

<sup>2</sup> 聖隷三方原病院呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

## はじめに

特発性上葉限局型肺線維症 (Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis: IPUF)<sup>1,2</sup> および Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE)<sup>3</sup> は上葉優位に胸膜下の線維化と弾性線維増生を特徴とする原因不明の肺線維症である。議論は多いが、両疾患には共通する特徴が多く基本的に同一スペクトラムに属する疾患であることが示唆されている<sup>4</sup>。その経過においては、長期間安定している症例や急速に進行する症例など予後は様々である<sup>2,5</sup>。また、ステロイドや免疫抑制剤投与への反応性も不良な症例が多く報告されており<sup>2,5</sup>、その治療法は確立していない。

ピルフェニドンは抗線維化薬として日本を中心に研究が進められ<sup>6,7</sup>、本邦において2008年より特発性肺線維症 (IPF) 症例に対し投与されている。特に軽症のIPF症例に対して有効であるが、IPF以外の間質性肺炎に対する治療効果の検討は不十分である。

今回、我々は外科的肺生検によりIPPFEと診断し、ピルフェニドンを試みた3症例を経験したので報告する。

## ピルフェニドンの投与状況

2011年11月までに、当科および聖隷三方原病院呼吸器内科において54症例にピルフェニドンを投与された (Figure 1)。疾患の内訳はIPF 35例 (64.8%) と最多であった。次にIPF以外の特発性間質性肺炎9例 (16.7%)、膠原病肺4例 (7.4%) が続いた。この中で3例 (5.6%) のIPPFE症例にピルフェニドンを投与されていた。以下に、この3例のIPPFE症例の治療経過を提示する。

### 症例1：67歳、男性

【主訴】 労作時呼吸困難

【既往歴】 18歳：急性虫垂炎手術，28歳：痔核手術

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 喫煙歴：never smoker，飲酒歴：なし

【アレルギー歴】 特記事項なし

【職業歴】 電池製造業 【粉塵吸入歴】 なし

【ペット飼育歴】 犬を飼育

【現病歴】 2006年の人間ドックで左肺尖部の異常陰

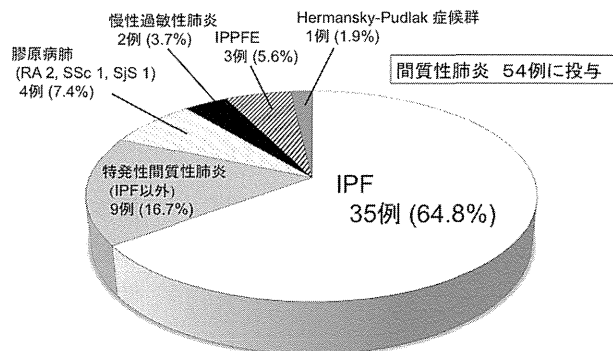


Figure 1. 当科および聖隷三方原病院におけるピルフェニドン投与症例。

間質性肺炎54例にピルフェニドンを投与した。このうち3例 (5.6%) の Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) 症例に対しピルフェニドンを治療を実施した。

影を指摘され紹介受診となった。胸部CTでは肺尖部に軽度の粒状影，索状影，胸膜肥厚像を認めたが無症状であり経過観察としていた。2007年頃から乾性咳嗽が出現し，2010年頃からは労作時呼吸困難 (MRC I) が出現するようになった。また，緩徐に体重減少と両側上葉の容積減少が進行し，肺機能検査でも拘束性換気障害の進行が認められていた。2011年に肺病変精査のため入院となった。

【入院時現症】 身長159cm，体重45.5kg，BMI 18.0，体温36.7℃，

SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)，貧血なし，浮腫なし，チアノーゼなし，ばち指なし，皮疹なし，関節痛なし，胸部：呼吸雑音，心雑音ともに聴取せず。

血液検査では血沈が40mm/hと亢進していたが，白血球数やCRPの上昇は認めなかった。血清KL-6 1530 U/ml，血清SP-D 996 ng/mlと上昇がみられた。血清自己抗体はすべて陰性であった。CEA 7.6 ng/mlと軽度上昇していたが，その他の腫瘍マーカーおよび真菌抗原などはすべて陰性であった。

胸部レントゲンでは両側上肺野の粒状網状影と肺野の収縮を認めた。また，胸部CTでは左側優位に両側上葉胸膜直下の網状影，すりガラス影，牽引性気管支拡張所見を認めた (Figure 2a)。また，下葉にも軽度であるが同様の陰影を認めた。

血液ガス分析では室内気においてPaO<sub>2</sub> 83.0 Torrと保たれていたものの，PaCO<sub>2</sub> 50.9 Torrと二酸化炭素貯溜を認めた。肺機能検査ではVC 2.25L (67.6%)，FVC 2.27L (69.6%)，FEV1/FVC 92.5%と拘束性換気

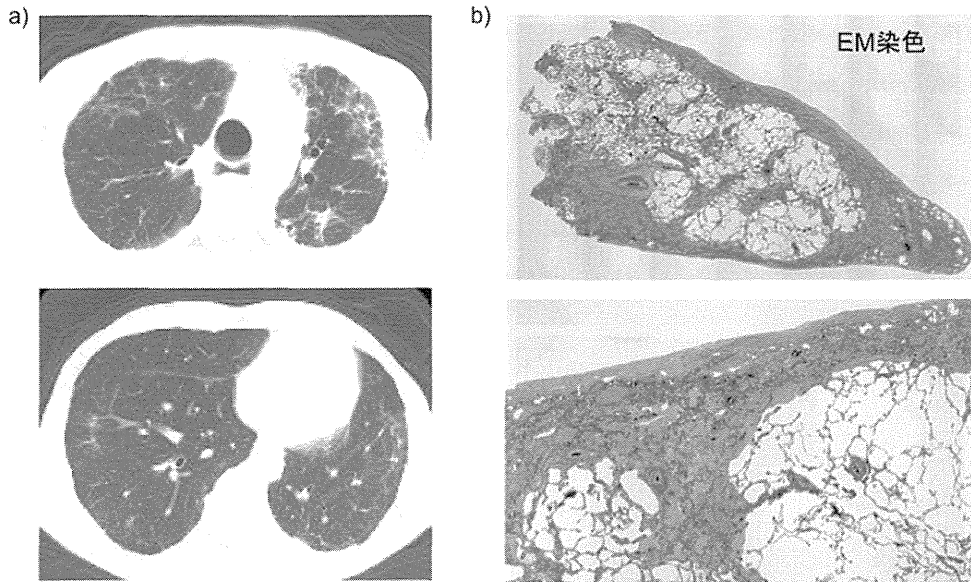


Figure 2. 症例1の胸部CT所見a)およびElastica masson (EM) 染色による外科的肺生検組織b).

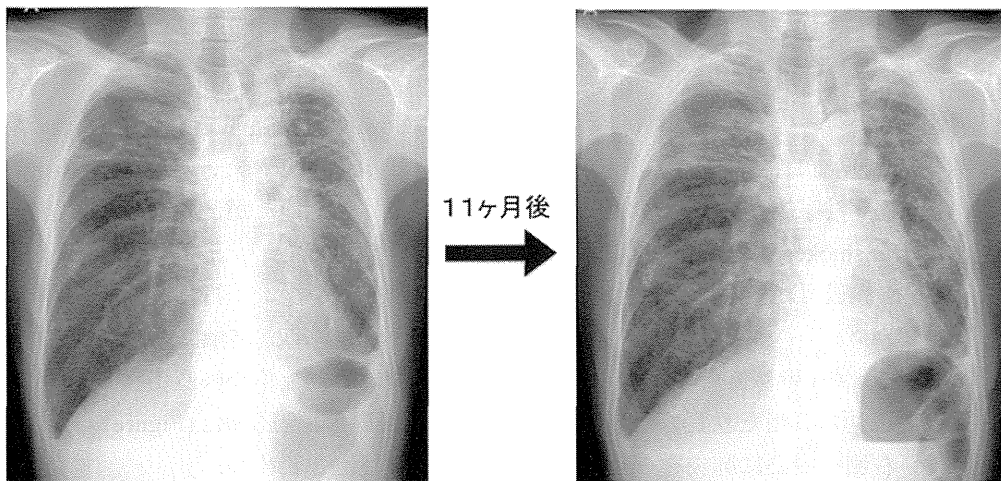


Figure 3. 症例1における、ピルフェニドン治療中の胸部レントゲン所見の変化.

障害がみられた。拡散能はDLCO 11.45 ml/min/mmHg (89.0%)と保存されていた。気管支肺胞洗浄 (BAL, It B4a)の細胞分画は、リンパ球1% (CD4/8 1.72), 好中球8%, 好酸球3%と好中球および好酸球の軽度上昇を認めた。経気管支的肺生検(TBLB)は施行しなかった。確定診断のため外科的肺生検をIt S9から施行し, hematoxylin and eosin (HE) 染色ではusual interstitial pneumonia (UIP)-like patternであったが, elastica masson (EM) 染色 (Figure 2b)では胸膜直下に気腔内充填型のコラーゲン沈着と弾性線維増生, 胸膜肥厚を認めたため, 胸部CT所見と併せIPPFEと診断した。

その後, 外科的肺生検から6ヶ月間にFVC 1.67L (51.2%)まで低下, PaCO<sub>2</sub> 51.6 Torr, PaO<sub>2</sub> 69.2 Torrと呼吸状態の悪化も認められた。画像所見の悪化も認めたため, ピルフェニドンによる内服治療を開始した。Grade 2の食思不振が出現したため, 1,800mgから1,200mgへ減量した。11ヶ月間の治療を行い, FVCの低下はやや鈍化したものの, DLCOは30%以上低下し, レントゲン所見も悪化傾向となった (Figure 3)。また, 反復性の気胸も出現しており, 明らかな治療効果は認めていないと判断した。

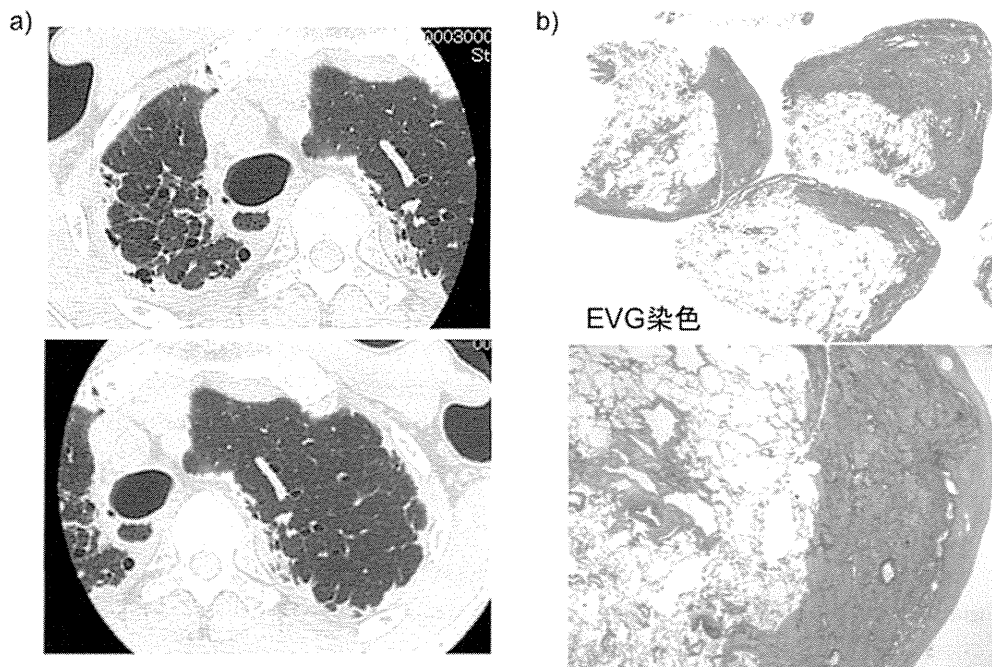


Figure 4. 症例2の胸部CT所見a) および Elastica-van Gieson (EVG) 染色による外科的肺生検組織b).

## 症例2：71歳，男性

【主訴】なし(胸部異常影精査目的)

【既往歴】70歳：胃潰瘍 【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙歴：never smoker，飲酒歴：なし

【職業歴】自動車学校の教員【粉塵吸入歴】なし

【アレルギー歴】なし

【ペット飼育歴】犬，ウサギ(屋外)

【家屋】鉄筋築21年，風通し日当たり良好

【現病歴】2003年より右側を中心に肺炎を1回/年ほど繰り返しており，その都度，近医での抗菌薬投与にて軽快していた。しかし，そのたびに右側胸膜肥厚および肺野収縮は進行していた。2010年，近医にて気管支鏡検査を施行し，BAL中リンパ球分画9%，CD4/8比4.2であった。TBLBでは非特異的所見のみであり，培養も陰性であった。確定診断には至らず，同年に精査目的にて当科へ紹介受診となった。

【入院時現症】身長159.9cm，体重43.6kg，BMI 16.6，体温36.6℃，

SpO<sub>2</sub> 98%(室内気)，貧血なし，浮腫なし，チアノーゼなし，ばち指なし，皮疹なし，関節痛なし，胸部：右肺野に軽度の吸気時fine cracklesを聴取

白血球数やCRPの上昇は認められず，血清KL-6

474 U/mlと正常範囲であったが，血清SP-D 151 ng/mlと上昇がみられた。リウマチ因子が15.6 IU/mlと軽度上昇していたが，その他の血清自己抗体はすべて陰性であった。

胸部レントゲンでは右肺優位の浸潤影，すりガラス影と肺野の収縮を認めた。また，胸部CTでは右側優位に両側上葉胸膜直下の帯状浸潤影と牽引性気管支拡張所見を認めた(Figure 4a)。また，下葉にも同様の陰影を認めた。

肺機能検査ではVC 1.85L (56.2%)，FVC 1.68L (52.2%)，FEV1/FVC 97.0%と拘束性換気障害がみられた。気管支鏡検査を実施し，BALの回収は不良であったが，TBLBにて器質化滲出物を認めた。

確定診断のため外科的肺生検をIt S3から施行し，HE染色ではUIP-like patternであったが，Elastica-van Gieson (EVG) 染色(Figure 4b)では胸膜直下の帯状の気腔内充填型のコラーゲン沈着と弾性線維増生，胸膜肥厚を認めたため，胸部CT所見と併せIPPFEと診断した。

その後，外科的肺生検から12ヶ月間にFVC 1.41L (44.4%)まで低下し，画像所見の悪化も認めたため，ピルフェニドン1,800mg/日の内服治療を開始した。明らかな副作用はなく間質影もやや安定化したもの

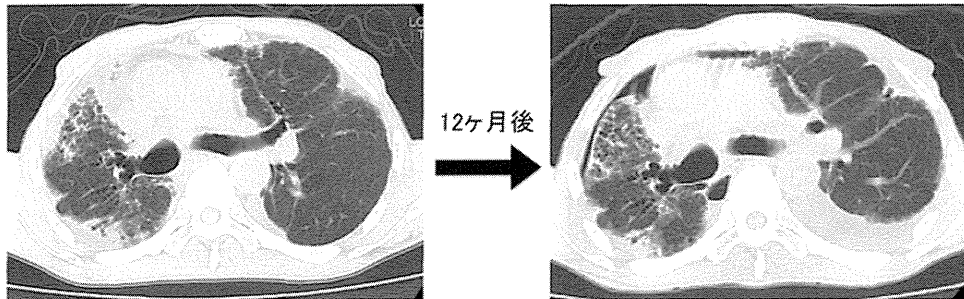


Figure 5. 症例2における、ピルフェニドン治療中の胸部CT所見の変化。

の、難治性右気胸を合併した(Figure 5)。このため12ヶ月間でピルフェニドン投与は中止とし、その後は難治性気胸も安定化した。

### 症例3：72歳，男性

【主訴】労作時呼吸困難

【既往歴】特記事項なし【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙歴：30本/日x47年，ex smoker (BI 1,410)，  
飲酒歴：なし

【職業歴】建設業(基礎工事)【粉塵吸入歴】なし

【アレルギー歴】なし

【ペット飼育歴】なし【家屋】鉄筋築27年，風通し  
日当たり良好

【現病歴】2010年より労作時呼吸困難・体重減少が  
出現し進行したため近医を受診。胸部レントゲンに  
て間質性陰影を指摘されたが，本人の希望で一旦は  
経過観察となっていた。しかし，徐々に症状が進行  
し，肺野間質性陰影および肺機能の悪化が認められ  
たため，10ヶ月後に当科へ紹介受診，精査加療目  
的で入院となった。

【入院時現症】身長172cm，体重59kg (-10kg/年)，  
BMI 19.9，体温36.8℃，  
SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，漏斗胸あり，貧血なし，浮腫  
なし，チアノーゼなし，ばち指あり，皮疹なし，  
関節痛なし，胸部：ラ音を聴取せず

血液検査ではCRP 1.9mg/dlと軽度上昇していた  
が，白血球数の上昇は認めなかった。血清KL-6 559  
U/ml，血清SP-D 276 ng/mlと上昇がみられた。アス  
ペルギルス抗原1.2と高値であったがβ-Dグルカンは  
陰性であった。可溶性IL-2レセプター 625 U/ml，  
IgG 1935 mg/dl，IgA 428 mg/dlと上昇を認めた。血  
清自己抗体は抗核抗体40倍(speckled40倍)，リウマ

チ因子24.5 IU/ml，抗dsDNA抗体 18 U/ml，抗カル  
ジオリピン抗体 26 U/ml，抗CL・β2GPI抗体 3.9 U/  
mlと高値であった。しかし，皮疹や関節痛，血栓  
症などの所見がなく，また抗体価もごく軽度のため，  
現段階でSLEあるいは抗リン脂質抗体症候群の診断  
には至らないと考えられた。

胸部レントゲンでは両肺び漫性に上肺野優位の網  
状影とすりガラス影がみられ，上肺野の収縮を認め  
た。また，胸部CTでは上葉と末梢側優位に線状・  
網状影と胸膜肥厚を認めた(Figure 6a)。また，下葉  
にも同様の陰影が存在したが，明らかな蜂巣肺は認  
められなかった。

血液ガス分析では室内気においてPaO<sub>2</sub> 76.0 Torr  
と比較的良好であったが，PaCO<sub>2</sub> 52.0 Torrと二酸化  
炭素貯溜を認めた。肺機能検査ではVC 1.71L  
(43.8%)，FVC 1.78L (47.1%)，FEV<sub>1</sub>/FVC 100%と高  
度の拘束性換気障害がみられた。拡散能はDLCO  
11.02 ml/min/mmHg (68.3%)と低下していた。BAL (rt  
B5b)の細胞分画は，リンパ球11.8% (CD4/8 1.05)，  
好中球3.2%，好酸球4.4%と好中球および好酸球の  
軽度上昇を認めた。TBLBは非特異的所見であった。

確定診断のため外科的肺生検をrt S2から施行し，  
HE染色ではUIP-like patternであったが，EVG染色  
(Figure 6b)では胸膜直下に気腔内充填型のコラーゲ  
ン沈着と弾性線維増生，胸膜肥厚を認めた。また，  
リンパ球浸潤がやや多くみられたが，リンパ濾胞は  
認めなかった。胸部CT所見と併せIPPFEと診断した。

外科的肺生検後に気胸を合併したが改善を認め，  
その直後から，ピルフェニドンによる内服治療を開  
始した。Grade 3の食思不振が出現したため，1,800mg  
から1,200mgへ減量した。しかし，呼吸器症状は改  
善せず，6ヶ月後の胸部CTでは肺病変の悪化と右  
反復性・難治性気胸の合併を認めた(Figure 7)。さ



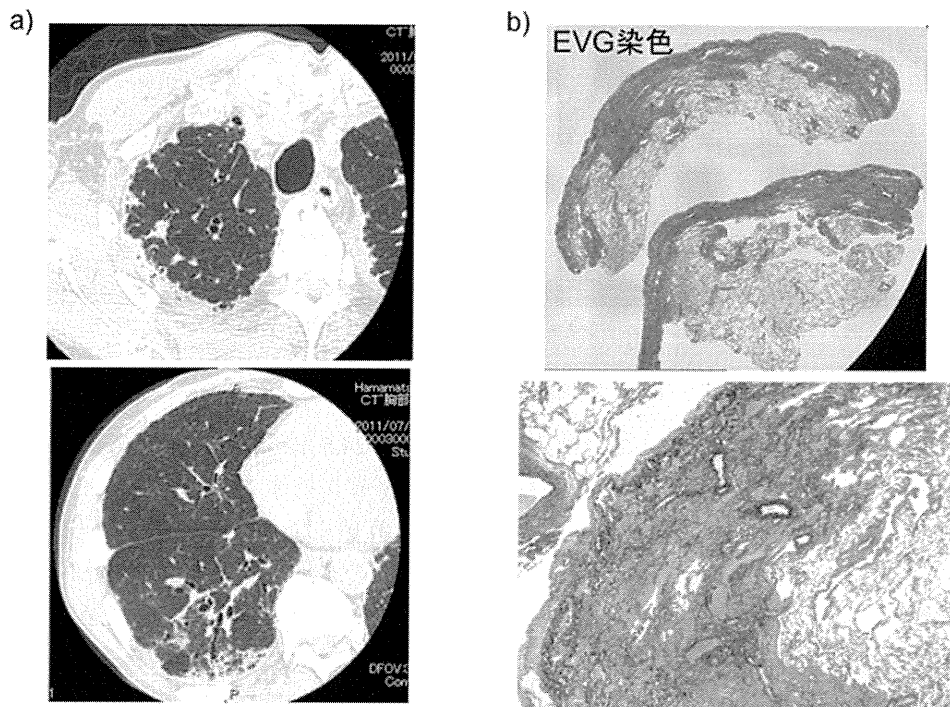


Figure 6. 症例3の胸部CT所見a) および Elastica-van Gieson (EVG) 染色による外科的肺生検組織b).

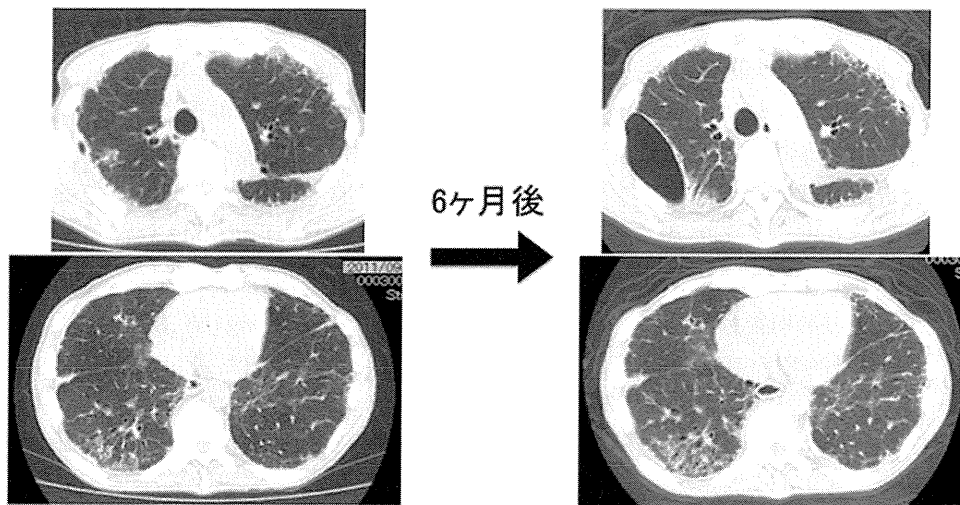


Figure 7. 症例3における、ピルフェニドン治療中の胸部CT所見の変化.

らに高度のりい瘦と慢性呼吸不全が進行し、治療開始7ヶ月後に永眠された。

ピルフェニドンを投与した3症例のまとめを示す (Table 1). 全例にBMI 16.6~19.9のりい瘦を認めた. 投与開始時のFVCは44.4~51.2%と低値であり、全例に二酸化炭素の貯溜を認めた. 治療期間は7~12ヶ月であり有効例は認めなかった. 消化器症状

が2例に出現し、ピルフェニドン1,200mg/日へ減量していた. 治療開始後の2例に難治性気胸を合併し、1例が慢性呼吸不全により永眠された. 以上の3症例はいずれも肺病変の進行が高度であった.

## 考 察

特発性上葉限局型肺線維症 (Idiopathic pulmonary

Table 1. ピルフェニドン投与3症例のまとめ

	年齢	性別	BMI	FVC	PaCO <sub>2</sub> (Torr)	投与量 (mg/日)	投与 期間 (月)	治療 効果	消化 器症 状	難治 性気 胸	転帰
症例 1	67	男	18.0	1.67 L (51.2 %)	51.6	1,200	11	-	+	-	生存
症例 2	71	男	16.6	1.41 L (44.4 %)	49.0	1,800	12	-	-	+	生存
症例 3	72	男	19.9	1.78 L (47.1 %)	52.0	1,200	7	-	+	+	死亡

upper lobe fibrosis: IPUF)<sup>1,2</sup> および Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPF)<sup>3</sup> は共通する臨床所見や組織所見が多く、進行例ではステロイドや免疫抑制剤への反応性不良例も多く報告されている<sup>2,5</sup>。本疾患に対する治療法は確立しておらず、ピルフェニドンの治療効果も検討されていない。今回、ピルフェニドンを投与した3症例においては、治療有効例は認められなかった。しかし、3例ともい瘦を伴い、低肺機能、二酸化炭素貯溜を認めており、進行度の高い症例であったと考えられる。本疾患においては高度のい瘦に伴い、呼吸筋の筋力低下による換気不全、二酸化炭素貯溜も出現する。特に症例3は高度のい瘦と慢性呼吸不全が進行し、ピルフェニドン治療にも反応せずに永眠された。この3症例のように肺病変と全身のい瘦が進行する前の、より軽症例に対するピルフェニドンの有効性を検討する必要があると考えられた。IPPF症例の経過は急速進行例ばかりではないが、一度進行し始めるとその悪化速度は急速であり、IPFと比較しても肺生検時のFVC低値例が多く認められた(未発表データ)。また、進行例では肺生検時の難治性気胸合併も多い。本疾患概念は外科的肺生検組織所見が基本となるため、現段階での臨床診断は困難である。よって、より早期の画像所見により本疾患を疑い、より早期の外科的肺生検による確定診断が望まれる。IPFにおけるピルフェニドンの有効例も%VC ≥ 70%を満たす早期例に多く認められた<sup>8</sup>ため、より早期例に対する治療効果の検証が必要と考えられた。

ピルフェニドンの副作用としては、消化器症状が重要であり、光線過敏症の発現にも注意が必要である<sup>6,7</sup>。今回の3症例中2例(症例1, 症例2)に消化器

症状が出現したため、ピルフェニドン投与量を減量した。IPPFでは体重減少が進行するため、相対的に過剰投与となるリスクも否定できない。さらに、3例中2例(症例2, 症例3)において難治性気胸の合併を認めた。IPPFの自然経過においても気胸の合併を認めるため明確ではないが、ピルフェニドン治療を開始してから気胸が難治化した印象を持った。ピルフェニドンは抗線維化剤であるため、気胸での正常な創傷治癒過程も障害する可能性が示唆された。

本疾患の診断は外科的肺生検組織所見が基本となるため、現段階での臨床診断は困難であるが、将来は画像所見や血清マーカーなどに基づいた臨床診断による早期の確定診断が望まれる。また、その後のピルフェニドンによる早期治療介入では、体重減少に伴う消化器症状や気胸の難治化などのリスクも軽減できる可能性がある。症例を蓄積し、肺機能が保存された早期例における治療反応性の検討が望まれる。

## 文 献

- 1) Amitani R. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF). *Kokyu* 1992; 11:693-699
- 2) Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respiratory investigation* 2012; 50:88-97
- 3) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126:2007-

2013

- 4) Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC pulmonary medicine* 2012; 12:72
- 5) Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2012; 40:377-385
- 6) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171:1040-1047
- 7) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010; 35:821-829
- 8) Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respiratory research* 2011; 12:143

# ピルフェニドンの強皮症関連間質性肺炎に対する効果

三浦由記子<sup>1,2</sup> 藤田 一喬<sup>1</sup> 角田 義弥<sup>1</sup> 田中 徹<sup>1</sup>  
蛸井 浩行<sup>1</sup> 谷田貝洋平<sup>1</sup> 林 士元<sup>1</sup> 関根 朗雅<sup>1</sup>  
林原 賢治<sup>1</sup> 斎藤 武文<sup>1</sup> 吾妻安良太<sup>2\*</sup>

強皮症において、ACE阻害薬の登場により腎クリーゼが克服できるようになった現在、最大の死因は、呼吸器の合併症(間質性肺炎、肺高血圧症)となっている。肺高血圧症に関しては、肺血管拡張薬の登場により予後が改善しており、有効な治療薬のない間質性肺炎の治療が今後の課題となっている。強皮症関連間質性肺炎においては、呼吸機能が予後と相関することが報告されており、シクロフォスファミドが唯一有効性の証明された薬剤であるが、努力性肺活量の変化は有意とはいえ極わずかなものであり、治療中止後の有効性は維持されなかった。メタ解析の結果では、シクロホスファミドの有効性は証明されず、現在、強皮症関連間質性肺炎においては代替薬が望まれている。

今回我々は、無治療で経過観察されていた強皮症関連間質性肺炎患者に対して、ピルフェニドンを単独で投与した4例を経験した。1例を除く全例が女性、非喫煙者であった。全例が限局皮膚硬化型、自己抗体は抗Scl抗体が陽性、computed tomography: CT所見はnonspecific interstitial pneumonia: NSIPパターンを示した。治療前の重症度は、症例1がvery severe (%VC 32.9%; <50%)、症例2, 3, 4はmild (%VC 86.5%, 82.0%, 99.1%; ≥80%)であった。

ピルフェニドン投与後、3例において、低下していた肺活量(Vital capacity: VC)が増加し、1例において、治療前のデータはないが、投与後のVCが増加した。(症例1:%ΔVC +44.4%, 症例2: +9.3%, 症例3: +27.3%, 症例4: +18.9%)。

ピルフェニドンは、特発性肺線維症において、プラセボ群と比較しVCの低下を有意に抑制した、唯一有効性が証明された薬剤である。ピルフェニドンの主な作用は、Transforming growth factor beta1: TGF-β1の抑制である。TGF-β1は、強皮症の線維化の病態においても重要な役割を果たしており、ピルフェニドンの有効性が期待できる可能性がある。ピルフェニドンは、強皮症関連間質性肺炎において、将来的に治療の選択肢になり得ると考えられ、更なる検討を重ねていく必要があり、報告する。

<sup>1</sup> 国立病院機構茨城東病院 内科診療部呼吸器内科

<sup>2</sup> 日本医科大学 内科学講座 呼吸器・腫瘍・感染部門

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

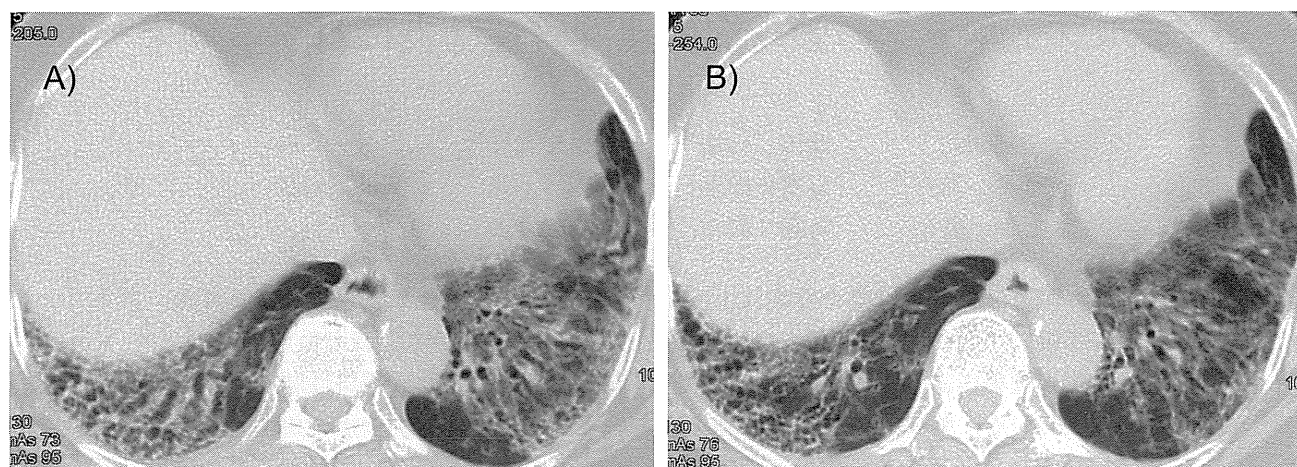


図1

### 【研究要旨】

強皮症において、angiotensin converting enzyme: ACE阻害薬の登場により腎クリーゼが克服できるようになった現在、最大の死因は、呼吸器の合併症(間質性肺炎、肺高血圧症)となっている。肺高血圧症に関しては、肺血管拡張薬の登場により予後が改善しており、有効な治療薬のない間質性肺炎の治療が今後の課題となっている。強皮症関連間質性肺炎においては、呼吸機能が予後と相関することが報告されており、シクロフォスファミド(Cyclophosphamide: CYC)が唯一努力性肺活量(Forced vital capacity:FVC)を改善し、有効性が証明された薬剤であるが、FVCの変化は極わずかなものであった。その後、CYC療法は、長期毒性を考慮し1年で終了され、治療中止後の観察ではその効果が減弱し、24カ月の時点では有効性は維持されていなかった。また、2008年にメタ解析の結果では、CYCの有効性は証明されなかった。よって、強皮症関連間質性肺炎においては代替薬が望まれている。今回我々はピルフェニドンにより、VCが改善した強皮症関連間質性肺炎4例を経験した。ピルフェニドンが今後、強皮症において有効な代替薬になる可能性があると考え、報告する。

### 【研究方法】

我々は、無治療で経過観察されていた強皮症関連間質性肺炎患者4例に対して、ピルフェニドンを単独で投与した。呼吸困難や肺活量(vital capacity:VC)

低下の進行が緩徐であり、前述したようにCYC療法の有効性が確立されていないことから、ピルフェニドンを単独で投与した。1例を除く全例が女性、非喫煙者であった。全例が肘関節より遠位の皮膚硬化を認めたことより限局皮膚硬化型と判断した。また、全例において自己抗体は抗Scl抗体が陽性、computed tomography: CT所見はnonspecific interstitial pneumonia: NSIPパターンであった。日本の強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針2007改訂版によると、治療前の重症度は、症例1がvery severe (%VC 32.9%; <50%)、症例2, 3, 4はmild (%VC 86.5%, 82.0%, 99.1%; ≥80%)であった。

### 【症例報告】

症例1: 69歳女性、6年間無治療で定期観察されていた。呼吸困難、VCが緩徐に低下してきたためピルフェニドン投与を開始、1800mg/日まで増量した1ヵ月後には坂道、階段昇降時の呼吸困難が軽減し、鎮咳剤の頓用回数が減少、夜間咳嗽が改善したことでよく眠れるようになった。皮膚硬化には変化を認めなかった。抗Scl抗体価は低下し、CT上のすりガラス影も軽快した(図1)。VCはピルフェニドン投与前に31ヶ月間で48.3%(0.56L)減少していたが、投与後17ヶ月で86.1%(0.62L)と最も増加し、25ヵ月時点でも44.4%(0.32L)と改善を維持している(図2)。

症例2: 66歳女性、8年間無治療で定期観察されていた。呼吸困難、VCが緩徐に低下してきたためピ

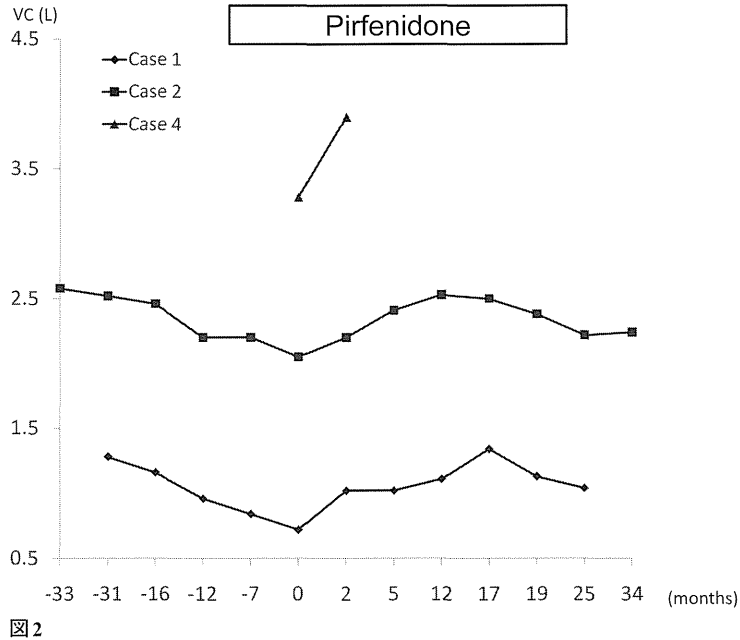


図2

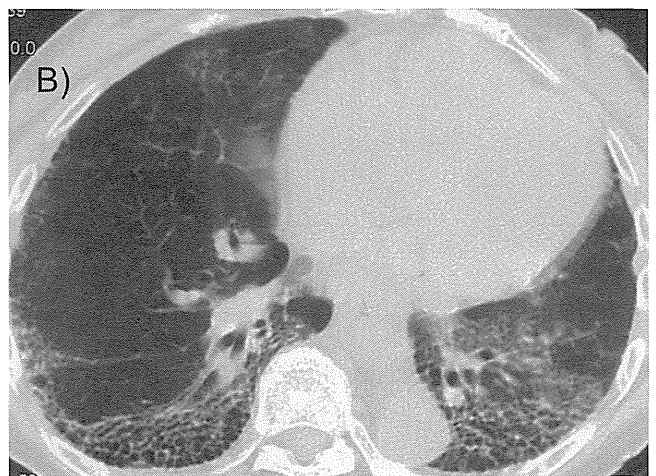
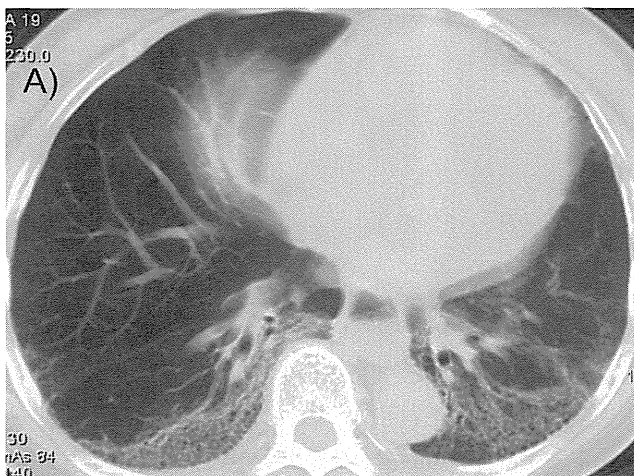


図3

ルフェニドン投与を開始，1ヵ月後に1800mg/日まで増量したところ，胸やけの副作用が出現し，1400mg/日へ減量，その後胸やけは改善した．労作時の呼吸困難，咳嗽は軽減し，休むことなく坂道，階段が昇れるようになった．皮膚硬化は著変を認めなかった．抗Scl抗体価は低下し，CT上のすりガラス影も軽快した(図3)．VCはピルフェニドン投与前に33ヵ月間で20.5%(0.53L)減少していたが，投与後13ヵ月で23.4%(0.48L)と最も増加し，34ヵ月時点では9.3%(0.19L)と減少しているものの，治療前VC値より高値を維持している(図2)．

症例3: 62歳女性，無治療観察期間は1年間であっ

た．湿性咳嗽，呼吸困難，VCが緩徐に低下してきたためピルフェニドン投与を開始，1800mg/日まで増量した1ヵ月後に自覚症状が軽減し，家人からも咳嗽が減ったことを指摘されていた．抗Scl抗体価については，治療前後において異なるアッセイで測定されていたため比較できなかった．VCはピルフェニドン投与前に10ヵ月間で14.6%(0.32L)減少していたが，投与後5ヵ月で27.3%(0.51L)と増加した(図4)．一方，湿性咳嗽，呼吸困難，CT所見は悪化を示した(図5A,B)．VCが改善したにも関わらず，自覚症状と画像が悪化した機序については説明を付けることができなかったが，ピルフェニドンは中止とした．気管支肺胞洗浄を施行し，感染は否定的であ

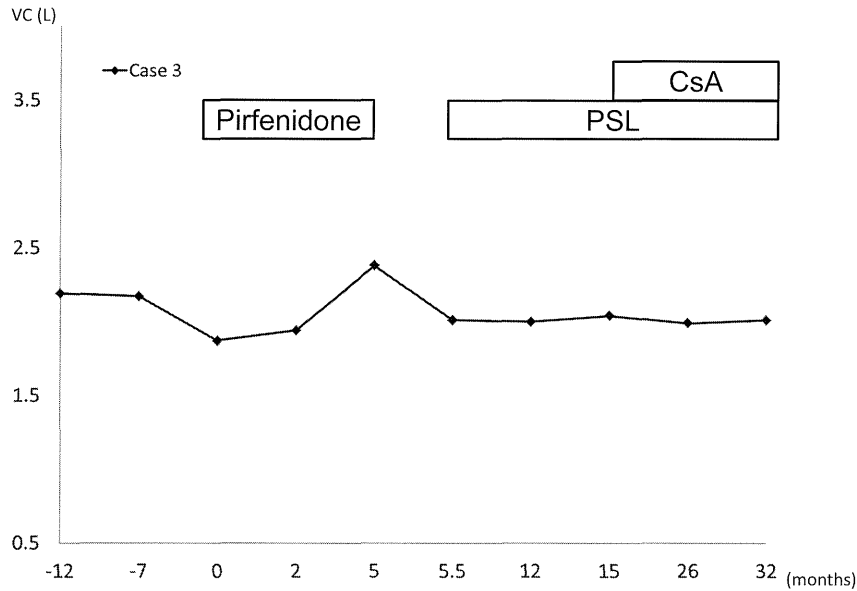


図4



図5

り、ステロイド療法(25mg/日, 0.5mg/kg)へ変更した。その後自覚症状、画像所見は軽快したが(図5C), 9ヵ月後、ステロイドを5mgまで漸減した時点で悪化傾向を示したため、cyclosporinA(CsA)併用を開始した。

本症例において、臨床所見の経過は薬剤によって異なり、皮膚硬化はピルフェニドンでは変化しなかったが、ステロイド治療後には軽快を示した。また、VCはピルフェニドン単剤、プレドニン単剤、プレドニンとCsA併用療法で、各々+27.3%(+0.51 L)/5ヵ月、+1.5%(+0.03 L)/9ヵ月、-1.5%(-0.03 L)/17ヵ月であった(図4)。

症例4: 71歳男性, 45 pack yearの喫煙歴を有し、他院にて肺炎発症と共に間質性肺炎を指摘され、紹介となった。初診時の呼吸困難、乾性咳嗽は軽度であり、ピルフェニドン投与後も著変はなかった。皮膚硬化については、他3症例と異なり、投与11日目には軽快を示し、その後3ヵ月経過した時点でも改

善を維持している。また、CT上のすりガラス影も著明に改善した(図6)。VCはピルフェニドン投与後1ヶ月、1400mg/日の投与量で18.9%(0.61L)と増加した(図2)。本症例は初診から1ヵ月でピルフェニドンを投与されており、比較できる過去のデータがなく、今後更なる評価が必要である。

#### 【考 察】

強皮症関連間質性肺炎において、4例全例がピルフェニドン単剤投与後にVCの増加を認めた。強皮症の予後は、1980年代にACE阻害薬の登場により腎クリーゼが克服できるようになってから、肺疾患によって決定付けられるようになった。強皮症において、腎クリーゼによる死亡率は42%から6%へ減少したが、間質性肺炎による死亡率は6%から33%へと増加している。肺高血圧症も主要な死因となる合併症とされているが、肺血管拡張剤により予後が



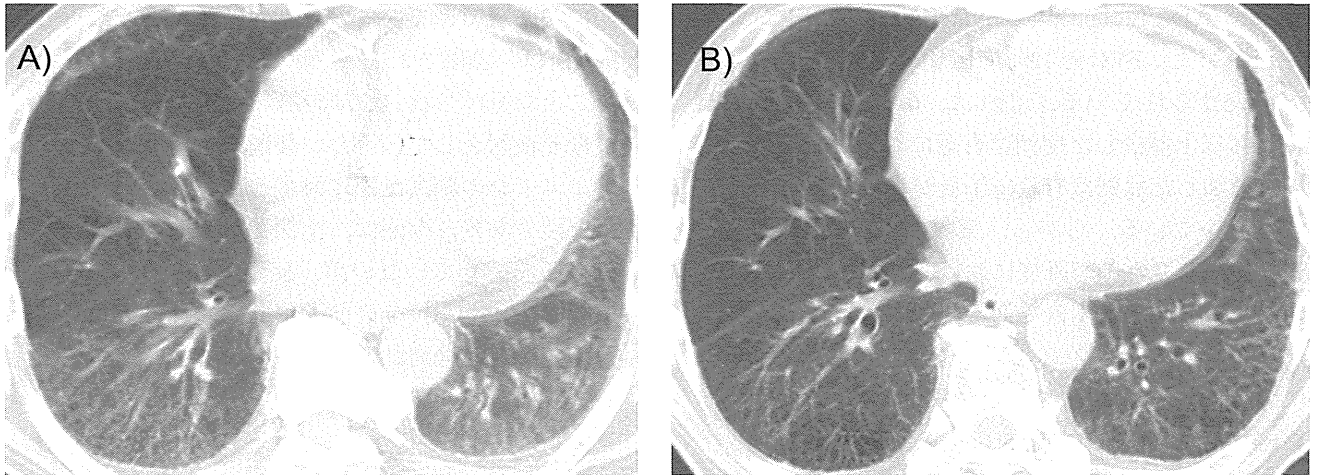


図6

著明に改善している. 以前は1年生存率が45%であったが, 近年, 1年生存率が78%, 3年生存率が48%へ改善したことが報告されている. 以上より, 強皮症においては, 間質性肺炎が予後決定因子になるといえ, さらに間質性肺炎は肺疾患の中で最も頻度の高い合併症であり, その克服が課題となっている. 一般に, 強皮症に合併する間質性肺炎は, 緩徐に進行するとされているが, 進行が速い症例を認めることもあり, 呼吸機能の悪化は予後と相関することが報告されている. よって, 強皮症においては, 間質性肺炎に対する有効な治療薬が望まれている. これまでの報告では, Tashkinらの論文に基づき, CYCが唯一有効性のある薬剤であるとされてきた. しかし, その効果はわずかであったことが記載されており, CYC群の% FVCがプラセボ群と比較し, 平均2.53%( $p<0.03$ )増加したにとどまっている. この試験は, 長期毒性を考慮し, 1年で終了され, その後の経過観察では, CYCの効果は減弱し, 24ヵ月の時点では維持されていなかった. CYC療法の1年以内の短期治療における有用性を示す報告はあるが, 2年以上の長期では有用性が低いと考えられている. また, 2008年のメタ解析の報告では, 3つの無作為化比較試験と6つの前向き観察研究において12ヵ月後の%VCおよび拡散能を指標として検討したところ, CYCによる有意な改善は認められなかったと結論された. CYCの長期使用は, 免疫抑制, 卵巣機能障害, 悪性腫瘍等の副作用の面から長期に継続することは推奨されない. 治療効果によるベネフィットが, 副作用によるリスクを上回る場合にの

み, 治療適応があると判断される必要がある. 以上より, 強皮症関連間質性肺炎においては, 確立された治療法がないのが現状である.

我々の臨床経験より, ピルフェニドンは, 前述したような免疫抑制剤による重篤な副作用がなく, 強皮症関連間質性肺炎に対して, 忍容性のある代替薬になることが期待される. ピルフェニドンの主な作用は, TGF-beta1の制御による抗線維化作用である. TGF-beta1は, 強皮症の線維化においても重要な役割を果たしている. よって, TGF-betaをターゲットにした薬剤が, 強皮症関連間質性肺炎において有効になることが期待されており, 強皮症マウスモデルにおいては, 抗TGF-beta抗体が皮膚と肺の線維化の進行を抑制したことが報告されている. 一方, ヒトにおいて初めて施行された臨床試験では, 有効性は示されていないが, 肺病変については評価されていないため, 肺の線維化を抑制する機序があるのか, 更なる検討が必要と考えられる. 同試験では, TGF-beta1アイソフォームを抑制するヒト型リコンビナントIgG抗体を使用しているが, 有効性が示されなかった理由として, 動物モデル実験結果との比較から, 単一ではなく複数のTGF-betaアイソフォームを抑制する必要があった可能性を示唆している. 我々の臨床経験では, 症例数は少ないが, 呼吸機能が改善したことより, ピルフェニドンのTGF-beta抑制作用の寄与が考えられる. ピルフェニドンは, TGF-beta1以外にも複数の線維化の機序を抑制する可能性があり, 更に検討を重ねていく必要がある.

特発性肺線維症においては, American Thoracic



Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)ガイドライン上、FVCを10%で区切って、効果判定基準が設けられている。これは、6-12ヵ月間でFVCが10%以上減少した症例は有意に予後が悪く、10%以上増加した症例は有意に予後が良好であった報告に基づいている。しかし、実際の臨床の現場では、進行性の特発性肺線維症において、10%以上のFVC増加を得ることは困難である。国内第Ⅲ相試験の層別解析では、ピルフェニドン群とプラセボ群の比較において、5%のVC変化が予後と相関することが報告されている。VCを5%で区切って評価することにより、より高い感度で治療効果を判定できると結論した重要な見解である。

我々の症例は、特発性ではなく、強皮症関連間質性肺炎であるが、前述した効果判定基準に沿って評価すると、呼吸機能に対する効果はあったと判断できる。過去のデータが得られている1-3症例は、全例が治療前にVCが10%以上減少していたが、その後全例が5%以上の増加を維持している。TashkinらのCYC療法の臨床試験を参考にすると、12ヵ月時点のFVC変化は、CYC群とプラセボ群において、それぞれ $-1.0\% \pm 0.92\%$ 、 $-2.6\% \pm 0.9\%$ であった。この結果と比較すると、ピルフェニドンを投与した自験例の呼吸機能の変化率は良好であり、強皮症における肺の線維化には、免疫抑制剤といった抗炎症薬より抗線維化薬の方が有効である可能性を示唆していると考えられる。実際、症例3においては、プレドニン、CsA投与後は、ピルフェニドンほどVCが増加しなかった。但し、1例のみの経験であり、今後症例数を増やして検討する必要がある。

今回の我々の臨床経験においては、他にも検討の余地があり、例えば、症例によって皮膚硬化に対する効果が異なっていたが、現時点ではその相違につ

いて説明ができていない。皮膚硬化が唯一改善した症例4は、診断されてから投薬までの期間が短かったことが挙げられ、投与時期による差があるのか等、更なる検討をしていきたい課題である。また、ピルフェニドンの肺高血圧に対する影響についても興味深い点であり、今回は、全例で治療前後において肺高血圧を認めていないが、症例1、2は経過が長く、ピルフェニドン投与直前の評価はされていなかったため、今後の検討課題の一つにしていきたいと考える。

## 【結 論】

今回、我々はピルフェニドン投与によりVCが改善した4例を経験した。ピルフェニドンの主な作用は、TGF- $\beta$ 抑制を介した抗線維化作用である。TGF- $\beta$ は強皮症の線維化の病態において重要な因子であることが報告されており、今回の自験例の良好な結果につながった可能性がある。呼吸機能は強皮症関連間質性肺炎において、予後と相関することが報告されており、抗線維化薬であるピルフェニドンが、有効な代替薬になる可能性を示唆していると考えられる。今後、肺拡散能、全肺気量、肺動脈圧、6分間歩行試験等、我々が定期的に評価できなかった評価項目を加えて検討していく必要がある。強皮症においては、肺高血圧症と並んで、間質性肺炎が重要な予後決定因子となっている。CYCの有効性・安全性は確立されておらず、間質性肺炎の克服が課題の一つであり、代替薬が望まれている。ピルフェニドンの有効性を証明するため、適切な対象患者、投薬期間、評価項目等の試験デザインを熟考した臨床試験が望まれる。

# III. 臨 床 研 究

## 疫学調査(高橋弘毅)

北海道における臨床調査個人票に基づく特発性肺線維症の  
疫学調査(北海道 study)千葉 弘文, 夏井坂元基, 高橋 弘毅  
札幌医科大学 第三内科

【背景】特発性肺線維症(IPF)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断精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困難であった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全ての申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に則った厳正な審査を施行している。このことから北海道はIPFの全数把握が可能な地域であり、日本人の平均抽出集団として妥当性が高い。【目的】北海道においてIPFの疫学調査を行うことにより、日本人のIPFの実態を明らかにする。また国際間比較により、地域・人種間の差を検討する。【方法】平成15年から平成19年に特定疾患医療受給者として登録されたIPF患者553名の患者データと申請元の各施設より回収した予後調査の結果を照合した。解析項目は有病率・発生率、生存割合、死亡原因、予後因子である。【結果】IPFの有病率は10万人対10.0人、発生率は10万人対2.23人であった。発症年齢は70.0歳、性比では男性に多く73.2%を占めた。生存中央値は35ヶ月であり、最も多い死亡原因は、急性増悪で40%を占めた。肺癌による死亡も11%存在した。予後因子の検討では、多変量解析で診断時の%肺活量、重症度で有意差を認め、%肺活量が最も強く予後に関与していた。さらに急性増悪に関与する因子として、%肺活量と抗核抗体で有意差を認めた。【結論】この調査を通じて日本人のIPFの実態が初めて明らかになった。欧米と比較して、有病率・発生率の低さ、男性の比率の高さ、死亡原因に占める急性増悪の割合の高さが明らかになり、IPFにおいて地域間差や人種間差が存在する可能性が示唆された。

**Epidemiological survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis  
using clinical personal records in Hokkaido**

Hirofumi Chiba, Motoki Natsuizaka, Hiroki Takahashi

*Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

【Background】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) has an unknown etiology and a poor prognosis. Several large-scale, epidemiological studies have been previously conducted in Japan; however, the precise epidemiological status of IPF remains unclear because of the inaccuracy of differential diagnoses and the exclusion of cases of milder diseases. It is important to determine the current IPF status in the Japanese population and compare it to that of western countries in order to evaluate racial differences. 【Objectives】 To determine the epidemiological status of IPF and identify prognostic factors and causes of death in Japanese IPF patients. 【Methods】 We selected the island of Hokkaido (population, 5.6 million) as the epidemiological cohort. On the basis of the clinical records of 553 IPF patients registered between 2003 and 2007, we performed a retrospective epidemiological and prognostic analysis. 【Results】 The prevalence and incidence of IPF was 10.0 and 2.23 per 100,000 people, respectively, with 73.2% predominance of males. The median survival time was 35 months, and the most common (40%) cause of death was acute exacerbation. The most important factor influencing IPF prognosis was the percent vital capacity. 【Conclusions】 The status of IPF in the Japanese population was clarified for the first time through our report. Our results showed a lower prevalence and incidence rate in Japan compared with western countries. In men, the incidence of death due to acute exacerbation was higher in Japan than in western studies. These results may suggest racial and regional differences in IPF cases.

## はじめに

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は、特発性間質性肺炎(Idiopathic interstitial pneumonia; IIPs)の7つの病型のなかでも最も頻度が高く、きわめて予後が不良であるため最重要視される疾患である。IPFの可及的速やかな予後改善策が求められているが、そのためには本疾患のわが国における疫学的情報をより正確に把握し、国際間比較の下で疾患の特性を理解しておくことが重要である。

IPFを含めたIIPsの分類は時代とともに変化してきた。2002年に示された米国胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)/欧州呼吸器学会(European Respiratory Society; ERS)コンセンサス分類<sup>1)</sup>に基づきわが国でも2004年にIIPs診断基準の第4次改定<sup>2)</sup>が行われた。現在、わが国におけるIPFとは、この第4次改定以降のIPFであり、疾患の実態を把握する疫学的探索においては、それ以前と以降を重要な節目として留意する必要がある。第4次改定以降の2005年に、特定疾患医療受給者臨床調査個人票に基づき全国疫学調査が行われた<sup>3)</sup>。しかし、この調査は特定疾患医療受給の対象外である軽症の患者(重症度Ⅰ、Ⅱ度)が調査対象からはずれ、わが国のIIPs, IPFの実態に迫るには困難があった。

北海道では、他の都府県とは異なり、国基準の重症者(重症度Ⅲ,Ⅳ度)に加えて、軽症者(Ⅰ,Ⅱ度)に対して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、北海道は国内で唯一、正確な疫学調査が実施可能な地域である。さらに北海道はわが国の全人口の約20分の1を占める560万人の人口を有しており大規模な調査が可能であり、また単独の島からなるため人口の流入流出が少なく、歴史的にも日本全国から移民した子孫で構成されており遺伝的背景の偏りが少ないといえる。したがって、北海道での調査結果はわが国のIPFの特徴が反映された重要な疫学資料となりえる。

## 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IPF特定疾患医療受給者553名とした。2009年、2010年、2011年のそれぞれ9月に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。個人情報取り扱いについては十分に配慮し、研究者は北海道保健福祉部で匿名化された情報のみを用いて解析することとし、札幌医科大学倫理委員会の承認を得ている。

## 解析内容

### 1. 有病率・発生率

有病率は2008年度の特定疾患医療者数、発生率は2008年度新規登録者数と同年度の北海道の人口に基づき算出した。

### 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

診断時に臨床調査個人票に記載された項目について、単変量解析さらにコックス比例ハザード解析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

診断時に臨床調査個人票に記載された項目を基に、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比例ハザード解析を行った。

## 結 果

### 臨床的特徴

表1に対象患者の臨床的特徴を示す。IPF553名の平均年齢は70.0±9.0歳、男性が72.7%を占め、67.6%が喫煙歴を有した。血清バイオマーカーでは、SP-A, SP-D, KL-6のいずれにおいても平均値がカットオフ値(カットオフ値; SP-A 43.8 ng/ml, SP-D 110 ng/ml, KL-6 500 U/ml)より上昇していた。吸機能検査および安静時PaO<sub>2</sub>は半数以上に中等症以上の障害を認めた。23.6%に抗核抗体陽性、17.6%にリウマチ因子陽性を認めた。

### 有病率・発生率

北海道におけるIPFの発症率を2008年に新規登録されたIPF患者数と2008年の北海道年央人口より算出した。有病率は2008年の特定疾患医療受給継続患者数(有病者数)と2008年の北海道年央人口より算出した。その結果、発症率は10万人対2.23人、