

- 倉沢和宏, 石井芳樹
12. 当院での抗Jo-1抗体陽性間質性肺炎症例
倉敷中央病院呼吸器内科
○田中麻紀, 有田真知子
13. 当院における抗ARS抗体陽性間質性肺炎症例の検討
東京医科歯科大学呼吸器内科
○石塚聖洋, 宮崎泰成, 岡本 師, 立石知也, 古澤春彦, 土屋公威, 藤江俊秀, 玉岡明洋,
坂下博之, 角 勇樹, 稲瀬直彦
14. 抗ARS抗体陽性間質性肺炎の抗体別の特徴
1) 金沢大学附属病院呼吸器内科
2) 小松市民病院
3) 金沢市立病院呼吸器内科
○渡辺知志¹⁾, 早稲田優子¹⁾, 高戸葉月¹⁾, 松沼 亮²⁾, 安井正英³⁾, 笠原寿郎¹⁾

Session IV. 「抗ARS抗体陽性IPの治療反応性と予後」

座長：日本医科大学呼吸器内科学 吾妻安良太

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科 小倉高志

15. 当科で経験した抗PL-7抗体陽性皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の臨床的検討
長崎大学第二内科
○朝長正臣, 原田達彦, 中島章太, 原信太郎, 角川智之, 坂本憲穂, 石松祐二, 河野 茂
16. ステロイド・シクロスポリン・ γ グロブリン大量静注療法の併用が有効であった抗PL-7抗体陽性多発性筋炎合併fibrotic-NSIPの1例
1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
2) 同 リウマチ膠原病科
3) 同 呼吸器外科
4) 同 病理
5) 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院病理診断科
○草野英美子¹⁾, 伊藤貴文¹⁾, 後町杏子¹⁾, 鏑木教平¹⁾, 佐藤敬太¹⁾, 佐野 剛¹⁾, 杉野圭史¹⁾,
磯部和順¹⁾, 坂本 晋¹⁾, 高井雄二郎¹⁾, 川合眞一²⁾, 秦 美暢³⁾, 渋谷和俊⁴⁾, 植草利公⁵⁾,
本間 栄¹⁾
17. 抗PL-12抗体陽性amyopathic dermatomyositisに伴った慢性間質性肺炎の一例
1) 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科
2) 同 病理診断科
○太田池恵¹⁾, 高柳 昇¹⁾, 渡邊崇靖¹⁾, 桐生育実¹⁾, 山本 学¹⁾, 劉 楷¹⁾, 合地美奈¹⁾, 河手絵理子¹⁾,
田村仁樹¹⁾, 石黒 卓¹⁾, 高久洋太郎¹⁾, 鍵山奈保¹⁾, 倉島一喜¹⁾, 柳澤 勉¹⁾, 清水禎彦²⁾,
河端美則²⁾, 杉田 裕¹⁾
18. 抗EJ抗体陽性間質性肺炎の治療反応について
1) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
2) 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学
3) 日本赤十字社医療センター病理部
○笹野 元¹⁾, 北村英也¹⁾, 馬場智尚¹⁾, 中川美弥子²⁾, 岩田悦子²⁾, 佐藤慎二²⁾, 鈴木康夫²⁾,
武村民子³⁾, 小倉高志¹⁾
19. 抗Aminoacyl tRNA synthetase(ARS)抗体陽性の間質性肺炎患者の増悪因子の検討

1) 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

2) 京都大学医学部医学研究科臨床免疫学講座

○清水亮子¹⁾, 加藤了資¹⁾, 大歳丈博¹⁾, 藤本大智¹⁾, 川村卓久¹⁾, 玉井浩二¹⁾, 松本 健¹⁾, 永井一真¹⁾,
大塚今日子¹⁾, 中川 淳¹⁾, 大塚浩二郎¹⁾, 片上信之¹⁾, 富井啓介¹⁾, 細野祐司²⁾, 三森経世²⁾

講演

座長 金沢市立病院呼吸器内科 安井正英

『筋炎合併間質性肺炎の病態・診断・治療』

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授 三森経世

ミニシンポジウム『抗ARS抗体陽性IIPの特徴-ひとつの疾患単位となりうるか?-』

座長 浜松医科大学第二内科 須田隆文

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 本間 栄

1. 臨床所見の特徴

金沢大学附属病院呼吸器内科

早稲田優子

2. 画像所見の特徴

天理よろづ相談所病院放射線部

野間恵之

3. 病理所見の特徴

1) 天理よろづ相談所病院病理部

2) 京都大学呼吸器内科

本庄 原¹⁾, 小橋陽一郎¹⁾, 半田知宏²⁾

閉会の挨拶

当番世話人 金沢市立病院呼吸器内科 安井正英

第2回びまん性肺疾患と肺高血圧 Update

日時： 平成25年10月12日(土) 10:00～13:10

場所： 六本木アカデミーヒルズ49『タワーホール』

開会の辞 みやぎ県南中核病院企業団 企業長 貫和敏博

一般演題『CPFEと肺高血圧症』

座長 自治医科大学呼吸器内科 教授 杉山幸比古

1. 気腫合併fibrotic NSIP(CPFE)に肺高血圧症を合併した1剖検例

東邦大学医療センター大森病院呼吸器センター(内科)

財団法人慈山会医学研究所付属坪井病院内科医長 太田宏樹

2. COPD+肺線維化に合併した肺高血圧症に対してシルデナフィルが有効であった一例

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

表 紀仁

3. シルデナフィル投与後にガス交換障害悪化を認めた、気腫合併間質性肺炎に伴う肺高血圧症の一例
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学
市村康典
4. 肺高血圧症の合併を認めたが血管拡張薬投与困難でリハビリテーションを施行したCPFEの1例
東北大学病院呼吸器内科
沼倉忠久
5. CPFEに伴う肺高血圧症を呈した7症例の検討
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科
寺町 涼

特別講演

座長 みやぎ県南中核病院企業団 企業長 貫和敏博

『Therapeutic Strategy for the Treatment of group 3 Pulmonary Hypertension : Is there a role for PH specific medication?』

Pulmonary Hypertension Division, University of Giessen Lung Center

Dr.Henning Tiede

閉会の辞 自治医科大学呼吸器内科 教授 杉山幸比古

平成25年度 厚生労働省・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
閉塞性細気管支炎の全国調査2次調査研究会
第3回

日 時： 平成25年11月16日(土) 10:30～15:00

場 所： 日本医科大学構内 地下1階 第4,5実習室

塞性細気管支炎(BO)症例に対する症例提示

司会：名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科 長谷川好規

症例提示順

1. 扁平苔癬に伴う細気管支炎
福島県立医科大学呼吸器内科
谷野功典
2. 脳死肺移植を施行した骨髄移植後BOの一例
大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学
時政雄平
3. 慢性関節リウマチの経過中に息切れが増強した63歳女性の一例
神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科
中川 淳
4. 病理解剖にて確認しえた閉塞性細気管支炎の1例

天理よろづ相談所病院
岡森 慧先生

画像評価

公立学校共済組合近畿中央病院放射線科	上甲 剛
埼玉医大国際医療センター画像診断科	酒井文和

病理評価

日本医科大学病理学講座解析人体病理学	寺崎泰弘
日本医科大学病理学講座解析人体病理学	福田 悠
岡山医療センター臨床検査科	山鳥一郎

内科評価

自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門	杉山幸比古
東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)呼吸器内科	本間 栄
名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科	長谷川好規
東邦大学医療センター大森病院呼吸器センター内科	杉野圭史
名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科	橋本直純

平成25年度 厚生労働科学研究 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』 第二回班会議総会

日 時：平成25年12月14日(土) 9:00～15:40
 場 所：大正製薬(株)本社ビル

開会挨拶

研究代表者 自治医科大学 杉山幸比古

3年間の活動報告総括

自治医科大学 杉山幸比古

特発性間質性肺炎部門報告：部会活動方針(重点項目を含む)について

	議事進行	自治医科大学	坂東政司
① 疫学調査(北海道 study)		札幌医科大学第三内科	高橋弘毅
② びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(Web 登録)		自治医科大学	坂東政司
③ ピルフェニドン検証部会		自治医科大学	坂東政司
		東邦大学医療センター大森病院	本間 栄
④ PMX 部会		日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	吾妻安良太
⑤ 急性増悪部会		天理よろづ相談所病院	田口善夫
⑥ 気腫合併肺線維症(CPFE)部会		神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科	小倉高志
⑦ 上葉優位型肺線維症部会		福岡大学呼吸器内科	渡辺憲太郎
⑧ 膠原病肺部会		浜松医科大学第二内科	須田隆文
⑨ 在宅酸素療法・リハビリテーション部会		公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	谷口博之

- ⑩ 画像部会 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科 酒井文和
- ⑪ 病理部会 長崎大学病態病理学 福岡順也
- ⑫ QOL・患者支援部会 近畿中央胸部疾患センター 井上義一
- ⑬ IP 合併肺癌の治療指針策定部会 東北薬科大学病院呼吸器センター 海老名雅仁
 - a. IP 合併肺癌の術後急性増悪に関する多施設共同後向きコホート研究のその後 京都大学呼吸器外科 伊達洋至
 - b. IP 合併肺癌に対する化学療法 日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 弦間昭彦(峯岸裕司)
- ⑭ 慢性過敏性肺炎部会 東京医科歯科大学呼吸器内科 稲瀬直彦

サルコイドーシス部門報告 JR 東京総合病院 山口哲生

BO・DPB 部門報告 名古屋大学医学部医学系研究科呼吸器内科学分野 長谷川好規

IgG4 関連疾患報告 日本医科大学解析人体病理学 寺崎泰弘

特発性間質性肺炎・診断と治療の手引き改訂第3版作成に関する意見交換・質疑応答

- I. 総論(主な改訂ポイントについて) 司会：杉山幸比古
- II. 診断の進め方 司会：本間 栄
- III. IIPs 各疾患の概念と診断・治療 司会：吾妻安良太
- IV. 管理・総論 司会：稲瀬直彦

事務連絡 事務局 坂東政司

閉会挨拶 自治医科大学 杉山幸比古

第40回難治性気道疾患研究会

日時：2014年2月1日(土)13:00～16:40
会場：東京国際フォーラム・会議室(G409)
世話人：名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 長谷川好規
主 題：細気管支の病態を考える

開会の挨拶：当番世話人 名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 長谷川好規
テーマ：『さまざまな細気管支炎』について

一般演題 I

座長：大分大学医学部呼吸器・感染症内科学 門田淳一

- 1. マクロライド，吸入ステロイドが無効で，MTXの継続のみが有効と考えられたRA患者の細気管支炎の1例

社会保険中央病院

○石森太郎，砂金秀章，吉川充浩，大河内康実，笠井昭吾，徳田 均

2. HTLV-1キャリアーかつ関節リウマチに併存した治療抵抗性DPB様慢性下気道感染症の1例
産業医科大学呼吸器内科学
○白石朝子, 石本裕士, 田中佑樹, 赤田憲太朗, 山崎 啓, 西田千夏, 川波敏則, 川波由紀子,
矢寺和博, 迎 寛
3. 過敏性肺炎様の病変を認めたHTLV-1関連, 肺疾患の1VATS例
 - 1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
 - 2) 同 呼吸器外科
 - 3) 同 病院病理
 - 4) 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院病理診断科
 - 5) 公益財団法人結核予防会複十字病院放射線診断科○清水宏繁¹⁾, 石田文昭¹⁾, 菊池 直¹⁾, 廣田 直¹⁾, 佐藤敬太¹⁾, 佐野 剛¹⁾, 杉野圭史¹⁾, 磯部和順¹⁾,
坂本 晋¹⁾, 高井雄二郎¹⁾, 伊豫田明²⁾, 渋谷和俊³⁾, 植草利公⁴⁾, 黒崎敦子⁵⁾, 本間 栄¹⁾

一般演題Ⅱ

座長 JR東京総合病院 山口哲生

1. 著明なアトピー素因をもつ好酸球性細気管支炎の1例
東京女子医科大学呼吸器内科
○東谷真実, 有村 健, 澤田千晴, 中田潤子, 多賀谷悦子, 近藤光子, 玉置 淳
2. 気道病変を伴ったIgG4関連疾患症例の検討
名古屋大学医学部呼吸器内科
○伊藤 理, 長谷川好規
3. 非喫煙・胸部X線正常副鼻腔炎患者における肺機能の検討-非喫煙COPDのrisk factorとして-
福岡山王病院
○力丸 徹, 松永和子, 永渕雅子, 南 秀和, 嶋田亜希子
4. 扁平苔癬に合併した閉塞性細気管支炎の1例
 - 1) 福島県立医科大学呼吸器内科
 - 2) 国立病院機構東京病院臨床研究部○二階堂雄文¹⁾, 谷野功典¹⁾, 福原敦朗¹⁾, 福原奈緒子¹⁾, 平井健一郎¹⁾, 峯村浩之¹⁾, 佐藤 俊¹⁾,
横内 浩¹⁾, 蛇澤 晶²⁾, 棟方 充¹⁾

【特別講演】

座長 名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 長谷川好規

『呼吸器はどこからやってくる?～発生学に見る気道の成り立ち～』

独立行政法人理化学研究所発生・再生総合科学研究センター 呼吸器形成研究チーム
チームリーダー
森本 充 博士

閉会の挨拶 研究会会長 自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

A. 特発性間質性肺炎

I . 部 会 報 告

ピルフェニドン検証部会(坂東政司)

臨床調査票を用いた 重症度IVの特発性肺線維症に対するピルフェニドン 使用例に関する臨床的検討

自治医科大学呼吸器内科
坂東政司, 山内浩義, 杉山幸比古

重症度IVの特発性肺線維症(IPF)に対するピルフェニドンの有用性を明らかにする目的で、臨床調査票を用い臨床的検討を行った。本調査研究班の研究分担者・協力者の22施設から重症度IV 151例を含む502例の回答を得た。重症度IV 151例中、1年以上継続できた症例は62例(41.1%)であった。2年以上継続できた重症度IV 14例の患者背景は、平均年齢は69.2歳で、治療開始直前の%FVCは平均74.5%、%DLcoは平均37.4%、安静時PaO₂は平均62.1 Torr、6分間歩行試験での最低SpO₂は平均79.7%であった。ピルフェニドン治療を2年以上継続できた重症度IV症例の呼吸機能検査値の推移は、治療開始前1年間のFVCの変化(n=6)は平均-260 mLであったが、治療開始1年後(n=10)および2年後(n=8)の年間FVC平均変化量はそれぞれ-20 mL、-10 mLであった。

以上より、重症度IVのIPF症例においても状況によっては有効性をもたらす可能性は十分にあり、個々の症例で治療前の臨床経過も加味し、有害事象を含め多面的に評価する必要があるものと考えられた。また今後は、重症度IVにおいても有効性を示す患者群の臨床背景や効果予測指標の探索も重要な課題であるものと考えられた。

1. 背景

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^{1,2)}。これまでにIPFの生存率や健康関連QOLに対する有効性を証明した薬物療法はなく、現時点においても標準的治療法は確立されていない。

ピルフェニドンは、わが国で行われた第III相臨床試験³⁾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、実地医療の現場で使用されている。また、コクラン共同計画でのメタ解析⁴⁾では、ピルフェニドンは疾患の進行を30%低減し、肺機能においてもVCの低下を有意に抑制する薬剤であると評価されている。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、現時点では進行したIPFでの有効性については不明な点も多い。

そこで今回、厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服事業びまん性肺疾患に関する調査研究班の研究分担者・協力者の施設において、IPFに対するピルフェニドン治療を実施した症例について臨床調査票を用いその有効性および安全性に関する臨床的検討を実施し⁵⁾、重症度IVのIPF症例に関し層別解析を行った。

2. 対象および方法

本調査研究は後ろ向き観察的研究であり、本調査研究班に所属する医師からピルフェニドンを使用したIPF症例に関する臨床情報を調査票により収集し、データ解析を行った。調査票ではまずピルフェニドンによる治療実態について、患者総数、性別・年齢、重症度、1年未満での中止例および1年以上継続例における臨床経過(死亡・急性増悪・肺癌合併)と副作用の記入を依頼した。次に2年以上治療継続した症例に関する個々の患者の臨床情報を調査票に記

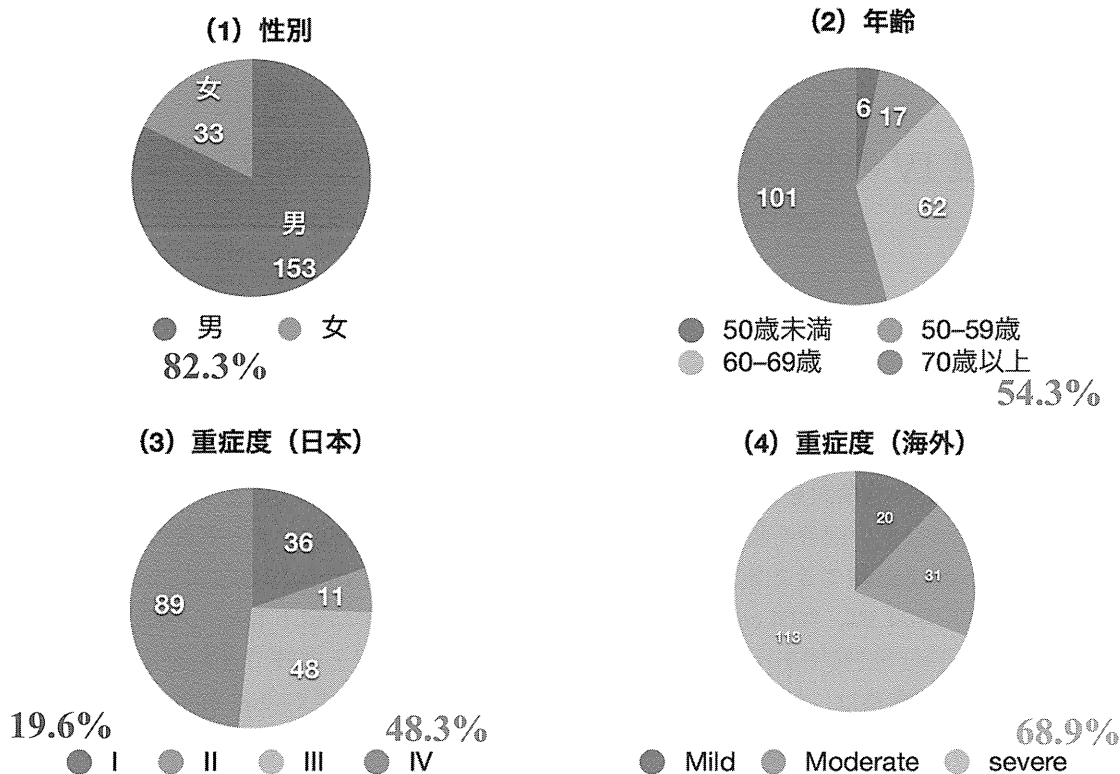


図1 1年未満で中止となった症例 n=186

入依頼した。患者の臨床情報としては年齢・性別・重症度・治療内容(併用薬を含む)とともに、症状(呼吸困難MRCスケール)・血清マーカー(KL-6, SP-D)・肺機能検査値・動脈血ガス分析値・運動負荷試験検査値・重症度の経時的変化が含まれている。有効性の評価は、症状(呼吸困難MRCスケール)・血清マーカー(KL-6, SP-D)・肺機能検査値・動脈血ガス分析値・運動負荷試験検査値・重症度の経時的変化を、日本呼吸器学会刊行「特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き」²⁾に記載されている治療効果判定基準に従い行った。また、安全性は副作用の記載内容により評価した。

3. 結 果

本調査研究班の研究分担者・協力者の22施設から重症度IV 151例を含む502例の回答を得た。ピルフェニドン治療を1年以内に中止した症例は186例(37.1%)で、2年以上継続できた症例は111例(22.1%)のみであった。

(1) ピルフェニドン治療開始後1年未満で中止となった症例

図1に1年未満で中止となった186例の患者背景を示す。男性が82.8%、70歳以上が54.3%を占めた。わが国の重症度では、重症度IVは89例(48.3%)であった。ピルフェニドン治療を中止した理由としては副作用による中止が最も多く77例(41%)で、次いで死亡中止であった。

(2) ピルフェニドン治療を2年以上継続できた症例

ピルフェニドン治療を行った重症度IV 151例中、1年以上継続できた症例は62例(41.1%)であった。図2に2年以上治療継続例の患者背景を示す。重症度では、重症度Iが50%を占め、重症度IVは14例のみ(全重症度IVのうち9.3%)であった。表1に2年以上継続できた重症度IV 14例の患者背景を示す。平均年齢は69.2歳で、治療開始直前の%FVCは平均74.5%、%DLcoは平均37.4%、安静時PaO₂は平均62.1 Torr、6分間歩行試験での最低SpO₂は平均79.7%であった。

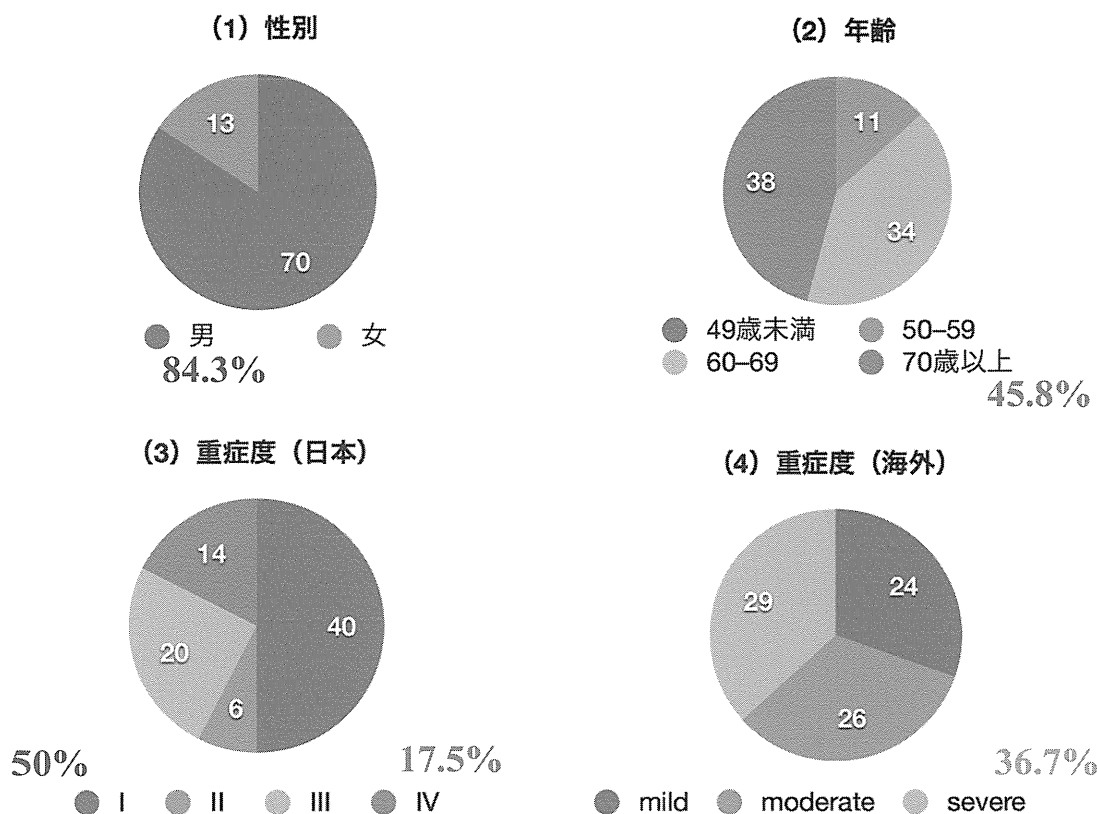


図2 2年以上の継続例 n=83

表1 ピルフェニドン2年以上継続できた重症度IVの14症例の患者背景

Age — yrs	69.2 ± 8.55
MRC scale(0/1/2/3/4)	0 / 0 / 2 / 7 / 5
Lung function	
TLC	3.35 ± 1.16
FVC	2.24 ± 0.74
FVC % pred	74.5 ± 25.9
FEV _{1.0}	1.82 ± 0.58
FEV _{1.0} / FVC	82.7 ± 23.4
FEV _{1.0} % pred	84.3 ± 29.6
DLco	6.47 ± 2.70
DLco % pred	37.4 ± 16.1
DLco/VA % pred	54.4 ± 28.5
PaO ₂ (Torr)	62.1 ± 17.7 (0.60 ± 1.04)
6-minute-walk-test	
SpO ₂ (%)	93.7 ± 28.3 (0.78 ± 1.49)
lowest SpO ₂ (%)	79.7 ± 23.5
distance(m)	312.0 ± 165.8
KL-6	1408.9 ± 766.3
SP-D	227.7 ± 106.5

(3) ピルフェニドン治療を2年以上継続できた重症度IV症例における呼吸機能検査値の推移(表2, 図3A, B)

全14例の中で、2年間呼吸機能検査が実施できたのは8例であった。治療開始前1年間のFVCの変化は平均-260 mLであったが、治療開始1年後および2年後の年間FVC平均変化量はそれぞれ-20 mL, -10 mLであった。

4. 考 察

今回、厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服事業びまん性肺疾患に関する調査研究班の研究分担者・協力者の施設において、IPFに対するピルフェニドン治療を実施した症例について臨床調査票を用い、重症度IVのIPF症例における使用成績を検討した。ピルフェニドンのIPFに対する臨床的有用性の証明は、1995年から開始された米国での重症IPFを対象とした第II相非盲検オープンラベル試験⁶⁾における2年間の呼吸機能安定化効果に始まる。その後、わが国における第II相⁷⁾および第III相臨床試験³⁾(対

表2 診断時重症度IV かつ ピルフェニドン2年以上継続例における呼吸機能の経時的推移

	-12~0	0~12	12~24	24~36
ΔFVC	-0.26 ± 0.21	0.02 ± 0.22	-0.01 ± 0.21	-0.01 ± 0.42
n=	6	10	8	2
ΔDLco	-3.44 ± 4.24	0.19 ± 1.50	-1.12 ± 0.79	2.18 ± 3.03
n=	6	8	6	2

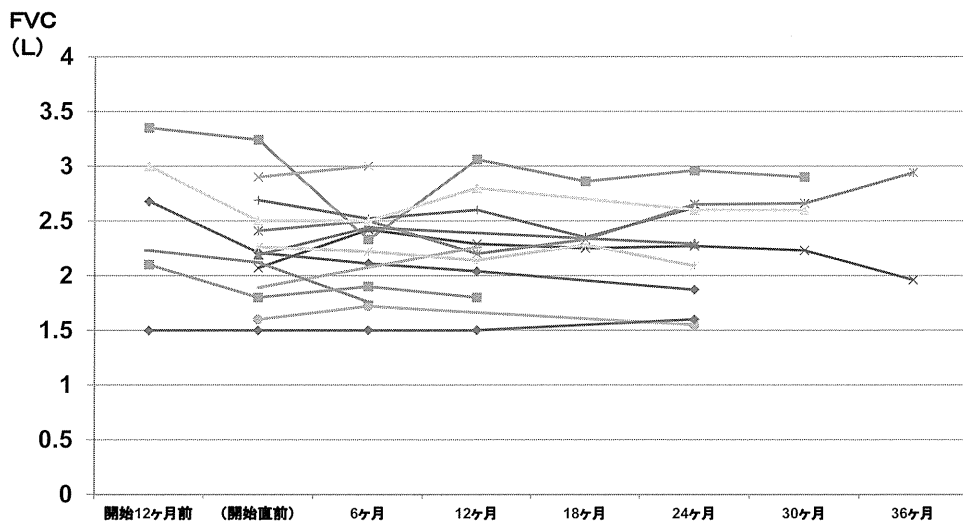


図3A ピルフェニドン投与時のIPF重症度IVかつピルフェニドン2年以上継続できた症例のFVC変化(n=10)

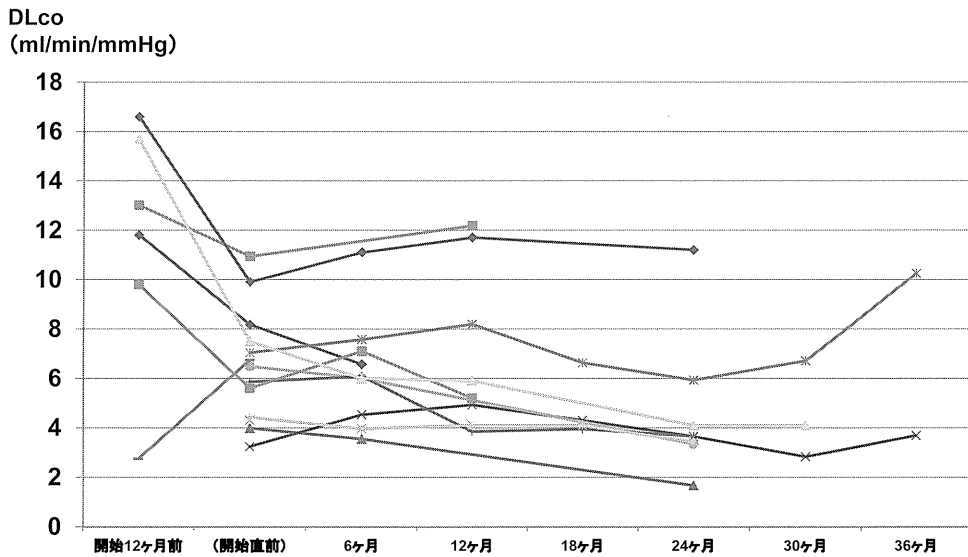


図3B ピルフェニドン投与時のIPF重症度IVかつピルフェニドン2年以上継続できた症例のDLco変化(n=8)

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%)および北米・欧州を中心とした第III相試験⁸⁾(対象：% FVC \geq 50%、% DLco \geq 35%)が行われた。結果の詳細は別項に譲るが、軽症～中等症のIPF患者においてピルフェニドンはVC(またはFVC)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・改善に至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る。今後は、ピルフェニドンによる治療をいつ、どのような患者に行うことが最も効果的であるかについて明らかにすることがきわめて重要な課題である。いつ、どのような症例でより有効性が期待できるかに関しては、Azumaら⁹⁾が第III相試験の層別解析を行い、ベースラインの%VCが70%以上かつ6分間定速運動負荷試験でのSpO₂が90%未満の群で最も効果を示したと報告している。この結果は、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を示唆するものと考えられる。

今回の重症度IVを対象とした検討において、一部の症例ではあるが2年間の呼吸機能検査(FVC変化量)の改善を認めており、その有効性が示された。奥田ら¹⁰⁾は在宅酸素療法を導入中のIPF進行例(重症度分類IV)におけるピルフェニドンの有効性を報告しており、また三浦ら¹¹⁾も重症度IVのIPF 12例中4例でVCが5%以上改善したと報告していることから、進行したIPF症例(重症例)においても状況によっては有効性をもたらす可能性は十分に考えられる。また新井ら¹²⁾は昨年の本調査研究班の報告書において重症度IV 14例の検討を行い、3-6ヶ月(短期)での病状の改善は認めなかったもの8例は不変であり、一部の症例(5例中3例)でFVCの減少速度が低下したと報告している。さらに有害事象の頻度と重症度との間には有意な関係を認めなかったことから、重症度IV症例においても呼吸機能検査などを詳細に評価しながら一定期間ピルフェニドン治療を施行する意義があると結論づけている。

以上より、ピルフェニドンの有効性については重症度IVであっても個々の症例で治療前の臨床経過も加味し、多面的に評価する必要があるものと考えられた。また今後は、重症度IVにおいても有効性を示す患者群の臨床背景や効果予測指標の探索も重

要な課題であるものと思われ、また本薬剤の適切な有効性の評価指標についても明らかとする必要があるものと考えられる。

文 献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 :788-824.
- 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・治療の手引き改訂第2版, p41. 南江堂, 東京, 2011.
- 3) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al : Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* :2010; 35; 821-829.
- 4) Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9; CD003134.
- 5) 坂東政司, 山内浩義, 杉山幸比古, ほか: 臨床調査票を用いた特発性肺線維症に対するピルフェニドン長期使用例に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成24年度研究報告書.
- 6) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159; 1061-1069.
- 7) 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.
- 8) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-1769.
- 9) 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 *Respir Res*

2011; 12: 143

10) 奥田 良, 萩原恵理, 遠藤高広, ほか: ピルフェニドン単独投与が有効であった重症特発性肺線維症の1例. 日胸 2012; 71; 1144-1150.

11) 三浦由記子, 斉藤武文, 吾妻安良太: 特発性肺線維症のピルフェニドン投与の臨床効果. 呼吸

2012; 31; 808-813.

12) 新井 徹, 佐々木由美子, 杉本親寿, ほか. ピルフェニドン投与を行った重症度4の特発性肺線維症症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成24年度研究報告書. P149-153.

ピルフェニドン検証部会-2 (坂本 晋)

IPF に対するピルフェニドン+NAC 吸入併用療法に関する臨床的検討 - 全国アンケート調査の集計結果もふまえて -

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野

○坂本 晋, 本間 栄

背景：Pirfenidone (PFD) は特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象に有意に VC の低下を抑制する。しかしながら N-acetylcysteine (NAC) 吸入療法との併用効果は不明である。

目的：IPF に対する PFD と NAC 吸入療法との併用効果を明らかにする。

対象と方法：

- ① 2009年2月から2012年9月の43ヶ月間にPFDとNACが併用投与され、6ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2011」の基準を用いて行なった。
- ② 次に当院で2009年2月から2013年9月の55ヶ月間にPFDが投与され、併用療法導入前6ヶ月のFVCが10%以上低下した重症度Ⅲ-Ⅳ度(進行期)のIPF 27例(男性23例,女性4例,平均年齢73歳)を対象とし、PFD投与開始6ヶ月後のFVC低下が10%以内の症例を有効,10%以上の症例を無効と定義し、NAC併用群(NAC群)17例と非併用群(non-NAC群)10例について臨床像,予後を比較検討した。またFVC 10%, DLco 15%以上の低下,急性増悪発症,死亡を病勢の進行とし、progrssion-free survival time (PFS)を両群で比較した。

結果：

- ① アンケート調査の結果、全国19施設より回答があり5施設(26%)計25症例において併用療法が行われていた。平均年齢は72±6.8歳、性別は男：女=22：3で組織診断例5例、臨床診断例20例であった。併用時の投薬状況はNAC先行が24例、PFD先行が1例であった。併用投与開始時の重症度はⅠ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ=5:0:3:17で重症例が多かった。在宅酸素療法は19例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能はFVC 2.16±0.7L, %FVC 68.7±13.5%, %DLco : 42±11.4%で併用前にFVCが5%以上低下した症例は21例でみられた。併用開始後の臨床効果は8例(32%)で改善,8例(32%)で安定,9例(36%)で悪化していた。併用開始前後6ヶ月でのFVCの平均変化量,変化率は併用前-320ml(-12.8%),併用後-130ml(-5.9%)と併用投与後に変化量,変化率とも減少していた。
- ② 当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC, non-NAC群2群における患者背景は2群間で差はなかった。6ヶ月後の効果はNAC群：有効11例(65%),無効6例(35%), non-NAC群：有効3例(30%),無効7例(70%)でありNAC群で有効例が多かった ($P=0.21$)。併用開始前後6ヶ月でのFVCの変化量,変化率はNAC群：投与前-290ml(-16%),投与後+115ml(+6.9%)と併用投与後に改善していた。Non-NAC群においても、PFD投与前-355ml(-15%),投与後-100ml(-4%)と改善していたがNAC群よりは改善幅が少なかった。PFD開始後の生存期間の中央値はNAC群575日, non-NAC群246日とNAC群で延長傾向を認めた。またPFSはNAC群：517日, non-NAC群：141日とNAC群で延長傾向を認めた ($P=0.005$)。

結論：PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効である可能性があり,今後前向き比較試験で有用性を検討する必要がある。

緒 言

近年 IPF 患者において、6 ヶ月間で 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]。一方で N-acetylcysteine (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考えられ、早期 IPF (重症度 I, II 度) に対して、吸入療法単独での効果が報告されている [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

- ① 2009 年 2 月から 2012 年 9 月の 43 ヶ月間に PFD と NAC が併用投与され、6 ヶ月間以上併用が可能であった症例について、調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。効果判定は「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2011」の基準を用いて行なった。
- ② 次に当院で 2009 年 2 月から 2013 年 9 月の 55 ヶ月間に PFD が投与され、併用療法導入前 6 ヶ月の FVC が 10% 以上低下した重症度 III - IV 度 (進行期) の IPF 27 例 (男性 23 例, 女性 4 例, 平均年齢 73 歳) を対象とし、PFD 投与開始 6 ヶ月後の FVC 低下が 10% 以内の症例を有効, 10% 以上の症例を無効と定義し, NAC 併用群 (NAC 群) 17 例と非併用群 (non-NAC 群) 10 例について臨床像, 予後を比較検討した。また FVC 10%, DLco 15% 以上の低下, 急性増悪発症, 死亡を病勢の進行とし, progression-free survival time (PFS) を両群で比較した。

結 果

- ① アンケート調査の結果、全国 19 施設より回答があり 5 施設 (26%) 計 25 症例において併用療法が行われていた。平均年齢は 72 ± 6.8 歳、性別は男 : 女 = 22 : 3 で組織診断例 5 例、臨床診断例 20 例であった。NAC 併用時の投薬状況は NAC 先行が 24 例、PFD 先行が 1 例であった。併用投与開始時の重症度は I / II / III / IV = 5 : 0 : 3 : 17 で重症例が多かった。

Table 1.

	NAC+PFD併用開始時の患者背景(n=25)
年齢	72±6.8
性別	男:女=22:3
診断	組織診断例:臨床診断例=5:20
併用時投薬状況	NAC 先行:PFD先行=24:1
HOT	あり:なし=19:6
重症度 (日本)	I : II : III : IV = 5 : 0 : 3 : 17
(海外)	mild: moderate: severe = 4 : 2 : 19
FVC(L)	2.16±0.7
%FVC(%)	68.7±13.5
%DLco(%)	42±11.4
併用前FVC 5%低下	あり:なし:評価なし=21:2:2
KL-6 (U/ml)	919±423
SP-D (ng/ml)	245±181
CT画像pattern	UIP : F-NSIP = 22 : 3

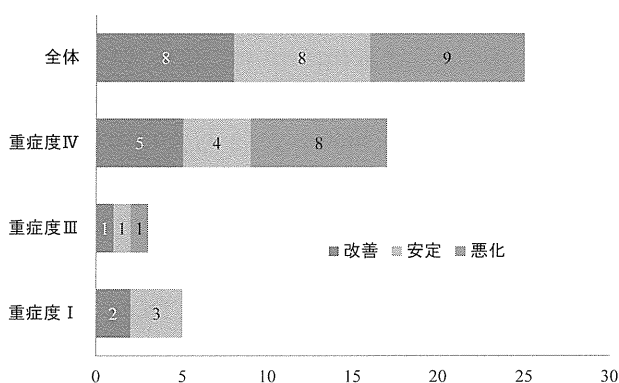


Figure 1. NAC + PFD 併用 6 ヶ月後の臨床効果 (n=25)

在宅酸素療法は 19 例で使用されていた。併用開始時の呼吸機能は FVC 2.16 ± 0.7L, %FVC 68.7 ± 13.5%, %DLco : 42 ± 11.4% で併用前に FVC が 5% 以上の低下した症例は 21 例でみられた (Table 1)。併用開始後の臨床効果は 8 例 (32%) で改善, 8 例 (32%) で安定, 9 例 (36%) で悪化していた。重症度別にみると、重症度 I の症例では 2 例で改善, 3 例で安定を認め悪化例はなかった。一方で、重症度 IV においては 8 例が悪化し、悪化例の大部分を占めていたが、5 例で改善, 4 例で安定を認め、重症度 IV においても有効例が存在することが示唆された (Fig 1)。併用投与後の FVC の 5% 以上の低下は投与前の 21 例から 13 例に減少し、9 例において FVC の低下が抑制されていることが明らかとなった。併用開始前後 6 ヶ月間の FVC の平均変化量、変化率は併用前 -320ml (-12.8%), 併用後 -130ml (-5.9%) と併用投与後に変化量、変

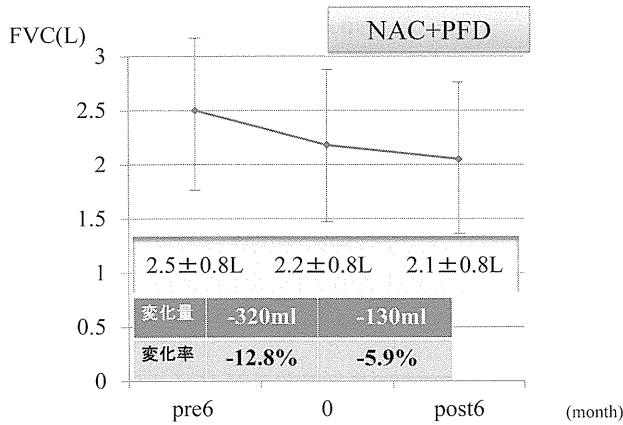


Figure 2. NAC + PFD 併用開始前後でのFVCの推移 (n=25)

Table 2.

患者背景	
男 : 女	25:5
年齢	73y.o (59-82 years)
喫煙歴: Never/Former/Current	2/25/3
Brinkman Index	764 ± 403
IPF重症度	I / II / III / IV = 0 / 0 / 8 / 22

IPF診断からPFD開始までの期間 32.6 months (1-84months)

化率とも減少していた (Fig 2). 重症度別にみると、重症度 I - III においては併用開始前後6ヶ月間でのFVCの平均変化量、変化率は併用前-160ml(-6%), 併用後+160ml(+6%)で、一方、重症度IVにおいては、併用前-300ml(-12%), 併用後-230ml(-10%)で、より早期に併用開始をした方が有効性が高い可能性が示唆された。

経過中25例中11例が死亡し、死因はIPFの進行に伴う呼吸不全が6例、肺高血圧の進行が2例、肺癌、肺塞栓症、肺炎がそれぞれ1例ずつという内訳であった。

②当院の解析においては、PFD投与開始時のNAC群17例、non-NAC群10例の2群における年齢は72.3歳 vs 75.4歳、IPFの重症度III/IV=6/11 vs III/IV=2/8, FVC 2.2 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.5L, %FVC 69.7 ± 19.9 vs 67.7 ± 15.0%, %DLco : 42.0 ± 12.1 vs 29.6 ± 7.8%であり2群間で差はなかった。P/F比は342.3 ± 78.1 vs 292.4 ± 93.3, 血清マーカーはKL-

Table 3. NAC併用群、非併用群のPFD導入前の各種パラメータの比較

	NAC+PFD (n=17)	PFD alone (n=10)	
Age	72.3 ± 5.1	75.4 ± 1.1	N.S.
FVC (L)	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.5	N.S.
%FVC (%)	69.7 ± 18.7	67.7 ± 15.0	N.S.
%DLco (%)	42.0 ± 12.1	29.6 ± 7.8	N.S.
P/F ratio	342.3 ± 78.1	292.4 ± 93.3	N.S.
KL-6 (U/ml)	919.3 ± 453.2	1020.3 ± 374.8	N.S.
SP-D (ng/ml)	295.1 ± 167.2	328.5 ± 143.1	N.S.
SP-A (ng/ml)	83.4 ± 38.3	88.6 ± 10.5	N.S.
LDH (mg/dl)	230.2 ± 51.3	278.4 ± 76.1	N.S.
ePAP (mmHg)	38.0 ± 16.2	37.4 ± 18.2	N.S.
BNP (pg/ml)	30.2 ± 89.1	79.0 ± 79.2	N.S.
Relative decline of FVC within the preceding 6 month (%)	-14.2 ± 9.2	-13.4 ± 3.3	N.S.
Doses of PFD (mg)	1200 ± 308	1020 ± 252	N.S.
Duration of starting PFD from the diagnosis of IPF (month)	33.1 ± 25.2	36.3 ± 26.4	N.S.

N.S.: not significant

6: 919.3 ± 453.2 vs 1020.3 ± 374.8 IU/L, SP-D: 295.1 ± 167.2 vs 328.5 ± 143.1ng/ml, SP-A: 83.4 ± 38.3 vs 88.6 ± 10.5 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、PFD投与前6カ月のFVCの低下率も2群間で差はなかった。IPF診断から併用療法開始までの期間の中央値はNAC群で33.1カ月、non-NAC群で36.3カ月であり、両群間に差はなかった (Table 3). NAC+PFD併用投与開始時の併用療法としてNAC単独吸入療法が17例、プレドニゾロン(PSL)+NACが5例、PSL+タクロリムスが2例、無治療が3例であった。

6ヶ月後の効果判定で評価可能であった27例の有効性はNAC群: 有効11例(65%), 無効6例(35%), non-NAC群: 有効3例(30%), 無効7例(70%)でありNAC群で有効例が多い傾向にあった (P=0.21) (Fig 3). 併用開始前後6ヶ月でのFVCの変化量、変化率はNAC群: 投与前-290ml(-16%), 投与後+115ml(+6.9%)と併用投与後に改善していた。一方、non-NAC群においても、PFD投与前-355ml(-15%), 投与後-100ml(-4%)と改善していたがNAC群よりは改善幅が少なかった (Fig 4). PFD開始後の生存期間の中央値はNAC群575日、non-NAC群246日とNAC群で延長傾向を認めた (Fig 5). また10%以上のFVCの低下、15%以上のDLcoの低下、死亡を病勢進行としたPFSはNAC群: 517日、non-NAC群: 141日とNAC群有意に延長していた (P=0.005)(Fig 6). 急性増悪の発症頻度はNAC群

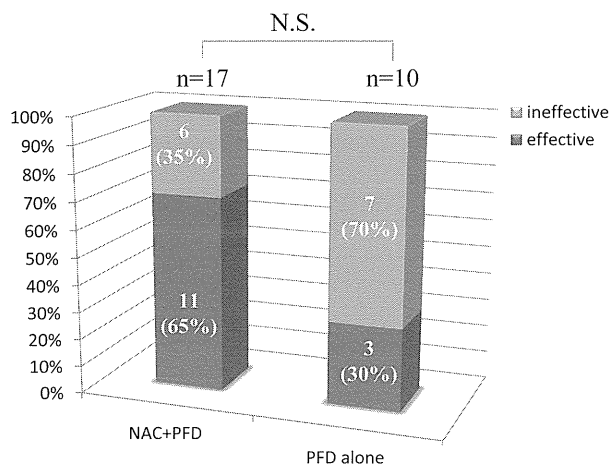


Figure 3. PFDとNAC併用例と非併用例の2群における治療奏効例数の比較

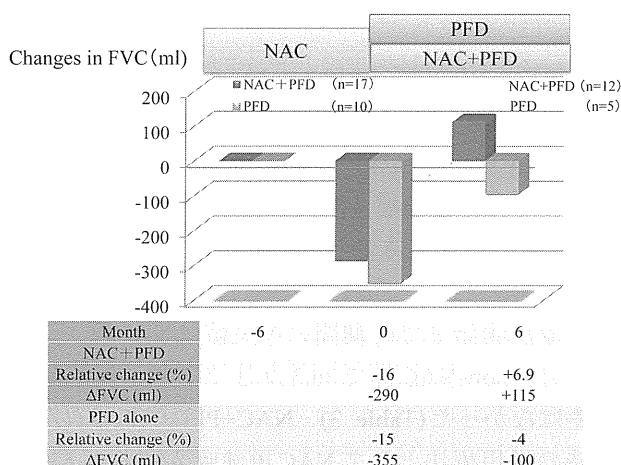


Figure 4. NAC併用群,非併用群におけるPFD併用前後のFVCの変化量, 変化率の推移

で29%, non-NAC群で30%であり両群間に差はなかった。

投与中止の原因となった有害事象は消化器症状4例であった。光線過敏症は2例, 肝機能障害が1例で出現したが, いずれも症状は軽度で光線過敏症に対しては紫外線対策の徹底と, ステロイド軟膏処置で, 肝機能障害に対してはPFDの減量で対処可能であり投与中止例はなかった。

考 察

IPFに対するPFDとNACの併用療法については, これまで多施設の前向き試験で有効性を証明した報告はこれまでない。著者らは少数例の報告であるが, 重症度Ⅲ-Ⅳ度の進行期IPFのPFD投与例について

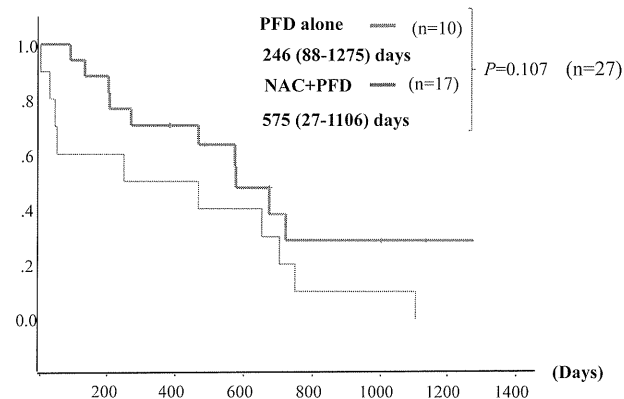


Figure 5. NAC併用群と非併用群の全生存期間 (n=27)

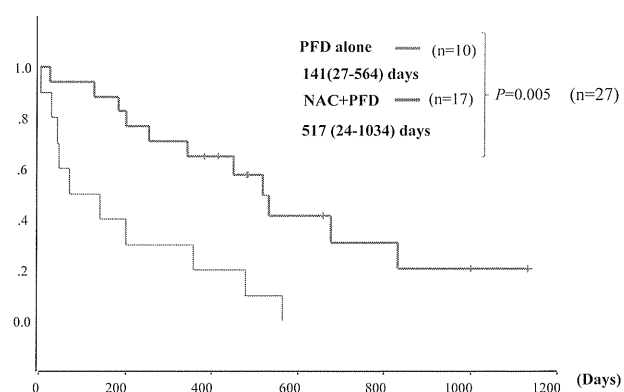


Figure 6. NAC併用群と非併用群のPFS (n=27)

後ろ向きに検討し, NACの併用例は, 非併用例と比較して, 予後が改善していたと報告している[7]. 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。一方で, PFDは細胞傷害の後のTGF-β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[8], 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。またPFDは抗酸化作用も有し, 活性酸素の代謝において過酸化水素からヒドロキシラジカルが生成される過程である fenton 反応を抑制し, NACの併用により過酸化水素を分解し酸素と水に分解する反応をより加速し併用効果を発揮する可能性が示唆された。今回当院の後ろ向きの検討において, NAC併用例と非併用例の2群間の患者背景に差が認められなかったが, 6ヶ月後の効果判定で評価可能であった27例の有効性は, NAC併用群において有効例が多い傾向にあり, 併用開始前後6ヶ月間

でのFVCの平均変化量，変化率はNAC群においては，non-NAC群と比較し，併用療法開始後のFVC低下が抑制されていた．今回当院の対象症例が重症度Ⅲ-Ⅳ度の進行期IPFでさらに併用療法開始前の6カ月で10%以上のFVC低下のある慢性増悪期の症例がエントリーされており，より重症例での解析となっている．したがってよりPFDの効果が期待できる重症度Ⅱ-Ⅲ度を対象とした場合には，さらに有効率が上昇する可能性もある．PFD投与開始後の全生存期間は統計学的に有意差はないものの，NAC群で延長していた．PFSにおいては統計学的に有意にNAC併用群で延長しており，併用療法が有効である可能性が示唆された．

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，多数例での前向き比較試験による検討が必要である．

そこで，PFDとNACの併用療法に関する前向き多施設共同治療研究がコアメンバーで検討され，PFD治療をすでに受けているIPF患者を対象としPFD投与下で3-6ヶ月のFVCの低下率が5%を超える症例に対して，NACを上乗せすることでFVCの低下を抑制できるか否かをプラセボ群を対象として比較試験を行うことが検討された．PFD+NAC，PFD+プラセボを48週間投与し，主要評価項目をFVCの変化量，変化率とし，副次的評価項目を急性増悪の発現率，無増悪生存期間の分布，生存期間，安全性などとしROSの測定なども盛り込んだ．

結 論

PFDとNAC併用療法は進行期IPFに対して有効で

ある可能性があり，今後前向き比較試験で有用性を検討する必要がある．

参考文献

- 1) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al: Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830–835.
- 2) Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al: The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011; 12: 93-97.
- 3) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al: 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. *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829.
- 5) Paul WN, Carlo AW, Ulrich C, et al: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769.
- 6) Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al: Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17:467–477.
- 7) Sakamoto S, Itoh T, Yoko Muramatsu Y, et al. Efficacy of Pirfenidone in Patients with Advanced-stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med* 2013; 52: 2495-2501.
- 8) 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; 62:147-154.

びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(坂東政司)

びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究
(web登録)

自治医科大学呼吸器内科
坂東政司, 杉山幸比古

**A prospective survey by web registration on idiopathic
interstitial pneumonias**

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine,
Jichi Medical University, Tochigi, Japan

2005年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の臨床経過や治療内容などの情報を全国から集積し、IIPs診療の実態把握を目的とした厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(web登録)」が開始され9年が経過した。最初の5年間(2009年度末まで)での新規登録症例は436例で、2010年度からは登録症例の継続入力のみを行っている。これまでに集積されたweb登録症例の特徴は、1)全国19施設からIIPs症例が登録、2)特発性肺線維症(IPF)が321例(73.6%)を占め、51.1%が重症度I・II度、3)非特異性間質性肺炎(NSIP)は82例登録、などである。

本年度は多施設共同で集積された貴重なデータを用い、主にわが国におけるIPFの治療内容およびその変化、臨床経過、予後に関する調査研究を行ったので報告する。

はじめに

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)をはじめとする特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)患者の全臨床経過に関する検討は少なく^{1,2)}、わが国においてIIPsの診断時からの臨床経過や治療内容などについての大規模な疫学研究はこれまでにほとんどない³⁾。本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究」として全国の専門医療機関が共同でIIPs患者の診断、臨床所見や経過、治療に関する情報をweb登録することにより、わが国のIIPsの臨床像を明らかとし、早期診断法や標準的治療法を確立することを目的としている。

対象および方法

2003年度から厚生労働省の難治性疾患克服研究

事業「IIPsの画期的治療法に関する臨床研究班」(当時の研究代表者 日本医科大学 工藤翔二教授)が本登録システム構築に着手し、その後、2005年度から当時の「びまん性肺疾患研究調査班(研究代表者 東北大学 貫和敏博教授)が中心となり、IIPs患者の全臨床経過をweb登録する制度を完成させた⁴⁾。登録内容としては、IIPsの診断名、初診時の状況(性別・年齢・発症年齢・家族歴・喫煙歴・合併症)、臨床症状(初発症状・発症様式・主要症状・ばち指の有無)、血清学的検査(KL-6, SP-A, SP-D上昇の有無)、呼吸機能検査(%VC, %DLco, 安静時PaO₂, 6分間歩行時の最低SpO₂)、画像診断(陰影分布、蜂巣肺や牽引性気管支拡張症の有無、すりガラス・浸潤影の有無)、重症度、治療内容(ステロイド薬・免疫抑制薬など)、経過、死亡報告・原因などが含まれている。治療内容に関しては、web登録開始後にN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法やピルフェニドンなどの新たな治療薬の選択も可能と