

表1 年度別新規登録および継続登録症例数の推移

新規登録	例数	継続登録	例数
2006年度	131	登録時	436
2007年度	162	登録後 1年目	261
2008年度	57	登録後 2年目	191
2009年度	80	登録後 3年目	148
2010年度	6	登録後 4年目	109
総計	436	登録後 5年目	74

表2 患者背景

調査項目	診断名	IPF 321例		NSIP 82例		その他 15例		(未入力) 18例		計 436例 例数
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
性別	男	253	78.8	36	43.9	10	66.7	14	77.8	313
	女	68	21.2	46	56.1	5	33.3	4	22.2	123
年齢	<60	67	20.9	32	39.0	7	46.7	4	22.2	110
	61 - 65	67	20.9	20	24.4	3	20.0	6	33.3	96
	66 - 70	68	21.2	16	19.5	2	13.3	2	11.1	88
	71 - 75	77	24.0	10	12.2	1	6.7	3	16.7	91
	76 -	41	12.8	4	4.9	2	13.3	2	11.1	49
	(未入力)	1	0.3	0	0.0	0	0.0	1	5.6	2
発症年齢	50歳以上	296	92.2	66	80.5	13	86.7	17	94.4	392
	50歳以下	20	6.2	14	17.1	2	13.3	1	5.6	37
	(未入力)	5	1.6	2	2.4	0	0.0	0	0.0	7
家族歴	あり	28	8.7	3	3.7	2	13.3	3	16.7	36
	なし	265	82.6	78	95.1	13	86.7	11	61.1	367
	不明	25	7.8	1	1.2	0	0.0	2	11.1	28
	(未入力)	3	0.9	0	0.0	0	0.0	2	11.1	5
喫煙歴	現喫煙者	55	17.1	7	8.5	1	6.7	4	22.2	67
	元喫煙者	178	55.5	30	36.6	8	53.3	4	22.2	220
	非喫煙者	80	24.9	45	54.9	6	40.0	3	16.7	134
	(未入力)	8	2.5	0	0.0	0	0.0	7	38.9	15
合併症	なし	196	61.1	65	79.3	12	80.0	9	50.0	282
	肺癌	10	3.1	3	3.7	0	0.0	2	11.1	15
	COPD	13	4.0	0	0.0	1	6.7	0	0.0	14
	糖尿病	32	10.0	2	2.4	2	13.3	2	11.1	38
	その他	51	15.9	9	11.0	0	0.0	2	11.1	62
	(未入力)	19	5.9	3	3.7	0	0.0	3	16.7	25
重症度	I度	129	40.2	31	37.8	5	33.3	3	16.7	168
	II度	35	10.9	15	18.3	4	26.7	3	16.7	57
	III度	67	20.9	23	28.0	3	20.0	1	5.6	94
	VI度	56	17.4	10	12.2	0	0.0	0	0.0	66
	(未入力)	34	10.6	3	3.7	3	20.0	11	61.1	51

なったため、2009年4月からこれらの薬剤の使用に関する入力項目も追加設定した<sup>8)</sup>。

## 結 果

### (1) 症例の登録状況

これまでの年度別新規および継続登録症例数を表1に示す。5年間で19施設から436例の新規登録が行われた。初回登録後の継続登録症例数の推移は、1年後の登録は261例で半数以上の追跡登録があっ

たが、時間経過とともに登録更新症例数は減少し、登録後5年目では74例のみであった。

### (2) 登録症例の患者背景

新規登録された436例の診断別の初診時患者背景(性別、年齢、発症年齢、間質性肺炎の家族歴、喫煙歴、合併症、わが国の重症度)を表2に示す。IPFが最も多く321例(73.6%)を占め、78.8%が男性で、年齢は60歳以上が約80%を占めた。発症年齢が50歳以下であったものを6.2%認め、間質性肺炎の家族歴を8.7%で認めた。合併症では糖尿病10%、

表3 臨床症状

調査項目	診断名	IPF 321例		NSIP 82例		その他 15例		(未入力) 18例		計 436例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
初診時の症状	労作時呼吸困難 (DOE)	145	45.2	47	57.3	7	46.7	7	38.9	206
	咳嗽	72	22.4	21	25.6	3	20.0	4	22.2	100
	異常陰影	91	28.3	11	13.4	5	33.3	4	22.2	111
	その他	3	0.9	1	1.2	0	0.0	0	0.0	4
	(未入力)	10	3.1	2	2.4	0	0.0	3	16.7	15
発症形式	慢性発症 (3ヵ月以上)	306	95.3	61	74.4	6	40.0	15	83.3	388
	亜急性発症 (1~3ヵ月)	10	3.1	18	22.0	4	26.7	0	0.0	32
	急性発症 (1ヵ月以内)	1	0.3	2	2.4	5	33.3	0	0.0	8
	(未入力)	4	1.2	1	1.2	0	0.0	3	16.7	8

表4 理学所見および血清間質性肺炎マーカー

調査項目	診断名	IPF 321例		NSIP 82例		その他 15例		(未入力) 18例		計 436例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
捻髪音	あり	308	96.0	78	95.1	13	86.7	9	50.0	408
	なし	10	3.1	3	3.7	2	13.3	0	0.0	15
	不明	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
	(未入力)	2	0.6	1	1.2	0	0.0	9	50.0	12
ばち指	あり	106	33.0	16	19.5	3	20.0	1	5.6	126
	なし	189	58.9	64	78.0	12	80.0	6	33.3	271
	不明	21	6.5	1	1.2	0	0.0	0	0.0	22
	(未入力)	5	1.6	1	1.2	0	0.0	11	61.1	17
KL-6上昇	あり	260	81.0	77	93.9	11	73.3	6	33.3	354
	なし	44	13.7	2	2.4	3	20.0	1	5.6	50
	不明	3	0.9	1	1.2	0	0.0	0	0.0	4
	(未入力)	14	4.4	2	2.4	1	6.7	11	61.1	28
SP-D上昇	あり	213	66.4	57	69.5	9	60.0	3	16.7	282
	なし	52	16.2	5	6.1	2	13.3	2	11.1	61
	不明	48	15.0	19	23.2	4	26.7	2	11.1	73
	(未入力)	8	2.5	1	1.2	0	0.0	11	61.1	20

COPD 4.0%, 肺癌3.1%であった。重症度はI度が最も多かったが、IV度も17.4%含まれていた。一方、非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) 82例では、女性、非喫煙者が過半数を占め、年齢は60歳未満が39.0%を占めた。合併症なしは79.3%で、肺癌合併の登録が3例あったが、COPD合併の登録はなかった。重症度はIPFと同様にI度が最も多かったが、IV度も12.2%登録された。

(3) 初診時の臨床症状・身体所見・血清学的検査所見

表3に初診時の症状および発症形式を示す。IPFの初診時の症状では、労作時呼吸困難が45.2%と最も多かったが、自覚症状を認めず胸部異常陰影を指摘され医療機関を受診した症例を28.3%認めた。一方、NSIPの初診時の症状では、労作呼吸困難が最も多く57.3%で、74.4%が慢性発症であった。新規登録時の身体所見(fine cracklesおよびばち指の有無)および血清間質性肺炎マーカーの上昇の有無を表4

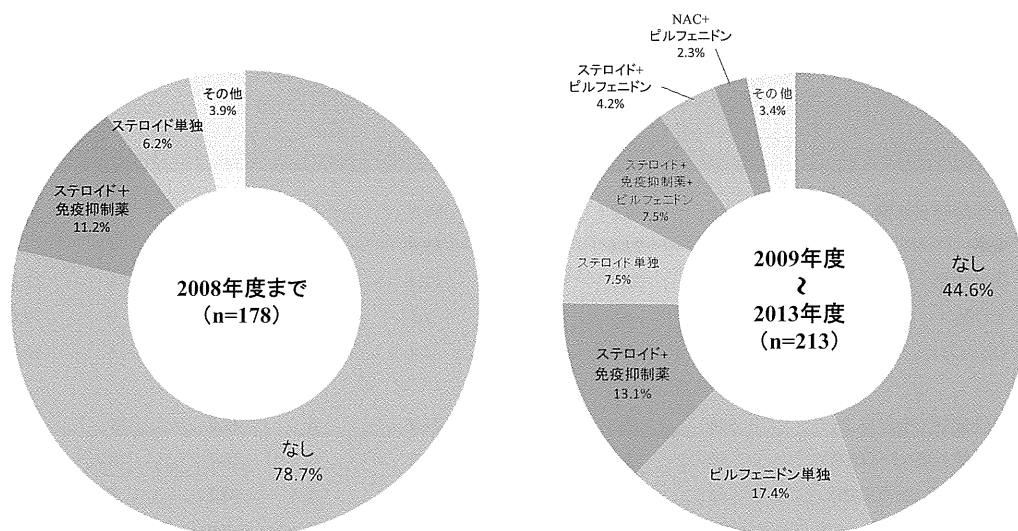


図1 IPFにおける治療内容およびその変化

に示す。fine cracklesはIPFの96.0%，NSIPの95.3%で聴取し，ばち指はIPFの33.0%，NSIPの19.5%で認めた。登録時のKL-6，SP-Dの上昇の有無に関しては，KL-6の上昇(500 U/mL以上)はIPFの81.0%，NSIPの93.9%，SP-Dの上昇(110 ng/mL以上)はIPFの66.4%，NSIPの69.5%で認めた。

(4) IPF症例における治療内容とその変化

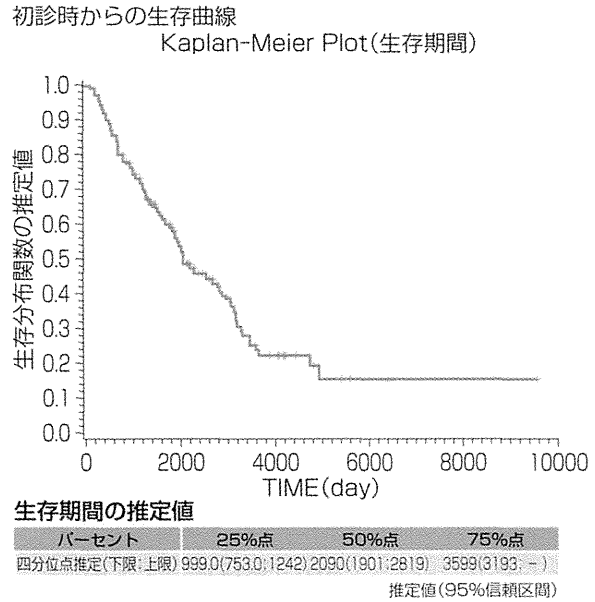
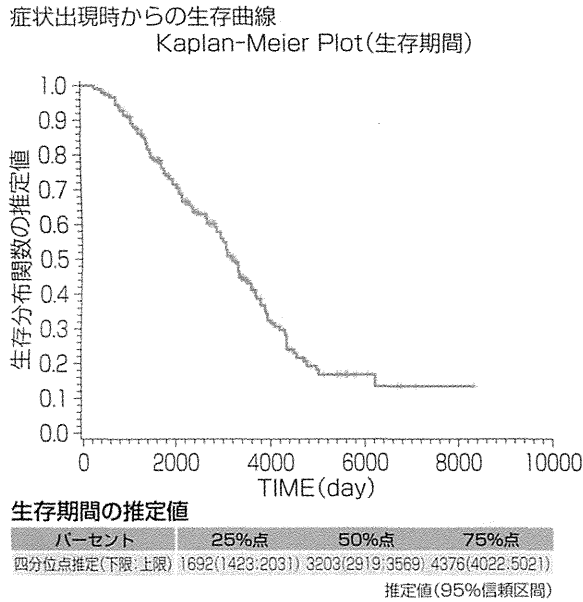
2008年度までと2009年度から2013年度までの治療内容(ステロイド薬，免疫抑制薬，NAC吸入，ピルフェニドン，その他)を図1に示す。ピルフェニドンが製造承認された直後の2008年度末では無治療が最も多く78.7%であったが，2013年度末では無治療は44.6%に減少し，ピルフェニドン単独療法が17.4%，ピルフェニドンと他剤との併用療法が15.5%を占めた。一方，ステロイド単独療法は6.2%から7.5%，ステロイドと免疫抑制薬の併用療法は11.2%から13.1%と漸増していた。NAC吸入療法は2013年度末においてピルフェニドンとの併用療法を含めても3.8%のみであった。

(5) IPFの臨床経過・予後

症状出現時および初診時からの生存曲線を図2に示す。50%生存期間はそれぞれ3203日(8.8年)，2090日(5.7年)であった。死因が入力されていた113例では，急性増悪が66例(58.4%)と最も多く，急性増悪による死亡時期は発病から5年以上10年未満が最も多かった。

考 察

今回，2005年度より行ってきた「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)」の現状について報告した。わが国の難病対策である難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究分野の対象疾患の1つであるIIPsは，難病患者の医療費助成制度である特定疾患治療研究事業の対象疾患にも含まれている。医療費の公費負担を受ける場合には，1年に1度主治医から交付された臨床調査個人票を都道府県に提出することとなっており，提出後は難病患者の動向を全国規模で把握するため，都道府県が難病患者認定適正化事業として特定疾患調査解析システム(WISH)に登録することとなっている。しかし，その入力率は非常に低く，登録内容も不正確な面もあることから，難病患者の動向を正確に把握できていない可能性が指摘されている。2013年1月に厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において今後の難病対策の在り方についての提言が行われ<sup>9)</sup>，現行の臨床調査個人票の内容およびデータ収集の方法について精度の向上や有効活用の観点から改革を行う方向性が示され，新たな入力システムの開発や疾病登録を行う難病指定医(仮称)の導入などが検討されている。これまでIIPsにおいても，難病研究班による臨床調査票を用いた疫学調査<sup>10,11)</sup>を行ってきた。しかし，臨床調査個人票は公費負担申請としての行政目的に重点が置かれてきたため，北海道などの一部の地域を除き疫学研



※死亡データがない症例は、最終更新日を打ち切り日とした。

図2 IPFの生存曲線と予後

究への応用において精度が高いとはいえ信頼性に欠けるとの指摘もある<sup>12)</sup>。一方、今回報告したweb登録システムは厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業として実施され、難病研究班に所属する限られた専門医療機関からの情報であり、臨床調査票を用いた疫学調査とは異なり入力情報は信頼性が高いものと考えられる。

今回のweb登録症例の特徴はIPFが321例(73.6%)を占めたことであり、本研究では全国多施設から集積されたデータを用いわが国のIPF患者の診療実態を明らかとすることができた。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関する大規模な疫学研究はこれまでにほとんどない<sup>6,10)</sup>。今回の調査研究の中で最も注目すべき点は、IPFの治療内容とその変化および予後に関する検討結果である。IPFの治療内容に関しては、2008年度までは約3/4のIPF患者が無治療での経過観察であったが、世界初の抗線維化薬であるピルフェニドンが2008年12月に世界に先駆けわが国で使用可能となった以降、5年経過した2013年度末には無治療患者は約45%までに減少し、約1/3の患者でピルフェニドン治療が行われていることが明らかとなった。一方でステロイド単独療法やステロイドと免疫抑制薬の併用療法も依然行われており、わが国におけるIPFの実地臨床では、2011年に報告されたATS/ERS/JRS/

ALATのエビデンスに基づくIPFの診断・管理ガイドライン<sup>13)</sup>では推奨していないステロイド薬や免疫抑制薬を経験的に選択せざる得ない実態も明らかとなった。わが国の『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き』改訂第2版<sup>14)</sup>では、ステロイド薬とシクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬との併用療法の有効性を確実に証明した大規模研究はないものの、否定した臨床研究もないため治療オプションの1つとして残し、ステロイド薬と免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン)との併用療法をIPFの治療例として記載している。ステロイド薬とシクロスポリンの併用療法については、ステロイド薬とシクロホスファミドとの前向き多施設共同臨床比較試験が行われ<sup>15)</sup>、両群間で主要評価項目に有意差は認めなかったが、肺活量(VC)の年間減少量は80 mlと少なく、その位置づけについては引き続き検証し、今後改訂予定である『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き』でその方向性を示す必要があるものと考えられた。

また今回の検討により、わが国のIPF患者の予後についても明らかとなった。これまでの海外からの報告<sup>12)</sup>ではIPFの平均生存期間は3-5年とされているが、今回の検討では症状出現後約8.8年、初診時から5.7年とこれまでの報告よりも良好であった。その背景には、今回のIPF登録症例の51.1%が重症

度I・IIの軽症患者であったことが影響しているものと考えられるが、IPF患者の約1/4が胸部異常陰影で医療機関を初めて受診していたことから、わが国では胸部CTの普及により症状はないが胸部異常所見を指摘され来院するIPF患者が諸外国と比べ多いこともその一因である可能性が示唆された。

今回報告した「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)」の集積データの幅広い活用法に関しては、個人情報保護について十分に配慮した上で難病研究班に限定することなく、難病研究に携わる研究機関や医療機関、企業等に対し難病患者のデータを提供することに加え、研究内容や成果を患者・国民・医療現場に還元することがきわめて重要である。現時点でweb登録は進行中であり、集積データを今後どのように解析・管理するかについてはさらなる議論が必要であるが、登録症例の特徴を生かした種々の観点からのデータ解析およびフィードバックが必要である。また、今回のweb登録の実施に際して生じた種々の問題点(入力項目の妥当性、精度管理など)は、現在検討されている難病対策の改革案(新たな患者データの収集システムの構築)においても貴重な情報になるものと考えられた。

## <文 献>

- 1) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 2) Martinez JF, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 3) Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-292.
- 4) Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-440.
- 5) Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842-847.
- 6) 千葉弘文, 林 伸好, 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間質性肺炎の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成20年度研究報告書. 39-46, 2009.
- 7) 海老名雅仁, 田口善夫, 菅守隆, 井上義一, 貫和敏博. 特発性間質性肺炎患者の臨床情報のWEB登録. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成16年度研究報告書. 41-48, 2005.
- 8) 坂東政司, 杉山幸比古: 特発性間質性肺炎患者に関するプロスペクティブ調査研究(WEB登録)の現状と今後の方向性. 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20年度研究報告書. 47-51, 2009.
- 9) 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会. 難病対策の改革について(提言) 平成25年1月31日, 厚生労働省
- 10) Ohno, S., Nakaya, T., Bando, M., et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis-results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13: 926-928.
- 11) 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2007. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成20年度研究報告書. 35-38, 2009.
- 12) 坂東政司. 厚生労働省特定疾患臨床調査. 個人票電子データの解析. *治療学* 2010; 44:71-
- 13) 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.
- 14) 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,南江堂, 東京, 2011.
- 15) Miyazaki A, Azuma N, Inase T, et al. A randomized, double-blind, multi-centered controlled trial of cyclosporine A vs. cyclophosphamide with corticosteroid in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in japan. *Am Thoracic Society International conference of 2011. In Denver, USA, 2011*

## (2) 新しい治療法の検討

### a. ピルフェニドン

【平成24年度】

ピルフェニドン検証部会—その1(坂東政司)

## 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

自治医科大学呼吸器内科

坂東政司, 山内浩義, 杉山幸比古  
ピルフェニドン検証部会

今回、ピルフェニドンの長期効果を明らかにする目的で、ピルフェニドン治療を2年以上継続した特発性肺線維症(IPF)症例を対象とし、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行った。本調査研究班の研究分担者・協力者の22施設から502例の回答を得た。ピルフェニドン治療を2年以上継続できた症例は111例(22.1%)で、症例の半数は重症度Iで、70歳未満が54.8%であった。最長投与日数における内服量は1800mg/日が最も多く、57.0%を占めた。呼吸機能の推移を追跡可能であった症例における治療開始前1年間の努力肺活量(FVC)の変化量は $-163 \pm 230$  mLで、治療開始1年目では $-30 \pm 224$  mL、1年目からの1年間(2年後)では $-158 \pm 258$  mL、2年目からの1年間(3年後)では $-201 \pm 367$  mLであった。しかし、FVCやDLcoの経年的変化は2年目・3年目から悪化する症例や2年目・3年目においても悪化しない症例、10%以上改善する症例など、個々の患者で様々であった。

以上より、今回の検討ではピルフェニドンの長期効果は一部の症例に限られたが、その有効性については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、長期効果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た。

### 1. はじめに

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<sup>1,2)</sup>。ピルフェニドンは複合的な作用機序により抗線維化作用を有することから、IPFに対する新規治療薬として開発が進められてきた。わが国で行われた第III相臨床試験<sup>3)</sup>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、すでに4年以上が経過している。しかし、臨床試験<sup>3,4)</sup>での観察期間は52-72週であり、現時点ではピルフェニドンの長期効果については不明な点も多く、いつまで効果が持続するかについて検証することは極めて重要な臨床的課題である。

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2年以上継続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2年以上使用したIPF症例に関する臨床情報を調査票(表1)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

表1

施設名( ) 記入者名( 先生)

1. これまでにピルフェニドンで治療を行ったIPF患者総数 名

2. その後の経過

(1)1年未満で中止となったIPF患者数 名

性別: 男性 名、女性 名

年齢: 50歳未満 名、50-59歳 名、60-69歳 名、70歳以上 名

重症度:日本 I: 名、II: 名、III: 名、IV 名

海外 mild: 名、moderate: 名、severe: 名

中止理由: 死亡 名 (急性増悪 名)

原疾患の進行・悪化(死亡を除く) 名 (うち重症度IV 名)

急性増悪 名 (うち重症度IV 名)

肺癌の合併 名

副作用(いかなるものも含む) 名

その他 名

(理由 )

(2)1年以上継続できたIPF患者数 名

性別: 男性 名、女性 名

年齢: 50歳未満 名、50-59歳 名、60-69歳 名、70歳以上 名

重症度:日本 I: 名、II: 名、III: 名、IV 名

海外 mild: 名、moderate: 名、severe: 名

臨床経過:

死亡 名 (急性増悪 名)

急性増悪 名 (うち重症度IV 名)

肺癌の合併 名

その中で2年以上(2年も含む)継続投与できたIPF患者数 名

\* 以後の回答は、2年以上継続投与できたIPF症例についてのみ、個々の患者ごとの臨床情報をデータシート(別紙)にご記入をお願いします。

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(表2)に記入依頼した。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」<sup>2)</sup>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。個人情報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、今回の研究計画については、自治医科大学倫理委員会での承認を得ている。

### 3. 結果

ピルフェニドン治療を2年以上継続できた症例は502例中の111例(22.1%)であった(表3)。その中で詳細な情報が解析できたのは83例で、男性が70例(84.3%)、年齢は70歳以上が45.8%であった。わが国の重症度分類では、重症度Iが約半数を占めた。IPFの診断は52%が臨床診断例であった。ピルフェニドンの最大内服量は74.3%が1800mg/日で、最長投与日数における内服量も1800mg/日が最も多く57%を占めた。併用薬ではピルフェニドン単独使用例が54.2%と最も多く、次いでピルフェニドンとステロイド薬および免疫抑制薬の併用例が22.9%であった。有害事象として消化器症状は32.6%に認め、消化器症状の副作用予防内服薬としてはプロトンポンプ阻害薬が最も多かった。経時的な努力肺活



表2

2年以上のビルフェニドン治療継続例：施設名( ) 症例番号( )

ビルフェニドン投与開始年齢： 歳、 性別： 男・女、MRCスケール( )

IPFの診断：臨床診断・病理診断、 画像所見：典型的(肺底部・胸膜直下・蜂巣肺)・非典型的

重症度：日本 I・II・III・IV 海外 mild・moderate・severe

治療 (PFD投与開始後)：PFD最長投与日数の内服量 mg/日、PFD最大内服量 mg/日

消化器症状の有無：有( )・無

消化器症状に対する予防薬剤の使用：有 (PPI・H2RA・胃機能調整薬( )・漢方薬( )・その他( )・無

・NAC吸入療法： あり・なし

ありの場合、治療開始時期：ビルフェニドン開始前 ヶ月

開始時(同時)

開始後 ヶ月

・ステロイド薬： あり (PSL換算 mg/日)・なし

ありの場合、治療開始時期：ビルフェニドン開始前 ヶ月

開始時(同時)

開始後 ヶ月

・免疫抑制薬： あり(種類 )・なし

ありの場合、治療開始時期：ビルフェニドン開始前 ヶ月

開始時(同時)

開始後 ヶ月

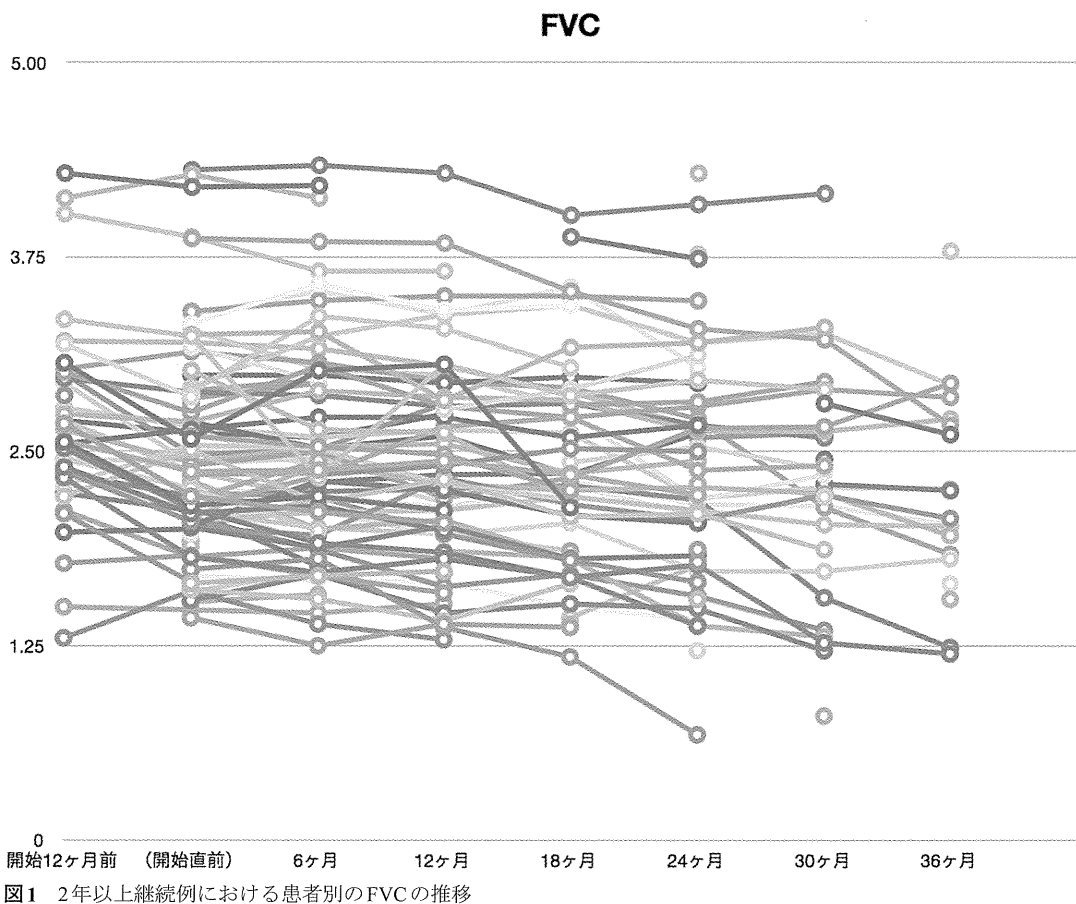
		2年以上ビルフェニドン治療を継続できた症例							
検査時期		開始12ヶ月前	(開始直前)	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月	36ヶ月
(許容範囲)		(-10~-12)	(3ヶ月前以内)	(3-6)	(10~12)	(16~18)	(22~24)	(28~30)	(34~36)
MRCスケール									
血清マーカー	KL-6								
	SP-D								
肺機能検査	TLC								
	VC								
	%VC								
	FVC								
	%FVC								
	FEV1.0								
	FEV1.0%								
	%FEV1.0								
動脈血ガス (安静時)	DLeo								
	%DLeo								
	%DLeo/VA								
	PaO2								
6分間歩行試験	開始前 SpO2								
	開始後 最低SpO2								
	歩行距離 (m)								
重症度	日本								
	海外								

表3 施設別回答症例数 (22施設、n=502)

施設	ビルフェニドン治療患者総数	1年未満中止例	1年以上継続例	2年以上継続例
自治医科大学附属病院	24	8	12	4
浜松医科大学	31	11	14	5
国立国際医療研究センター	9	1	7	2
九州大学病院	8	5	3	2
東京医科歯科大学	6	1	1	0
北海道大学病院	4	1	2	0
東邦大学医療センター大森病院	29	11	13	2
公立学校共済組合近畿中央病院	8	5	2	1
産業医科大学	43	14	12	7
福岡大学	33	9	22	14
高知大学	16	9	7	2
公立衛生病院	81	39	36	20
日本医科大学	46	18	28	4
天理よろづ相談所病院	10	0	4	2
杏林大学	6	2	4	0
京都大学付属病院	27	16	10	5
徳島大学病院	19	3	16	4
独協医科大学	20	15	5	1
福島県立医大附属病院	27	6	14	2
神奈川県立循環器呼吸器病センター	—	—	—	23
広島大学	16	3	13	3
虎ノ門病院	39	9	15	8
計	502	186	240	111

表4 2年以上継続例におけるFVCおよびDLcoの経年的変化量

	-12～0	0～12	12～24	24～36
$\Delta$ FVC	-0.163 ± 0.230	-0.030 ± 0.224	-0.158 ± 0.258	-0.201 ± 0.367
n=	38	68	47	16
$\Delta\%$ FVC	-4.523 ± 8.242	-0.486 ± 7.744	-4.198 ± 8.594	-6.367 ± 11.08
n=	35	63	46	15
$\Delta$ DLco	-1.631 ± 3.249	-0.706 ± 1.685	-0.971 ± 1.693	-0.281 ± 2.036
n=	25	57	34	12
$\Delta\%$ DLco	-7.052 ± 16.75	-3.122 ± 9.043	-4.449 ± 8.278	-3.208 ± 11.80
n=	29	60	37	12



量(FVC)の変化量を表4に示す。治療開始前の変化が観察可能であった38例のFVC変化量の平均は-163mL/年であったが、ピルフェニドン内服開始1年後では-30mLで、2年目・3年目のFVC年間変化量の平均は-158mLおよび-201mLであった。6か月

間隔でのFVCの変化量では、開始6か月後における変化量が最も少なく、-12mLであった。個々の症例におけるFVCの推移を図1に示す。経時的なFVCの推移は様々であり、1年目以降急速に悪化する症例や3年間悪化を認めない症例など多様な変化を

表5 2年以上継続例におけるFVCおよびDLcoの変化量からみた有効性

ΔFVC	1年目	2年目	3年目
10%以上の増加	10 (14.7%)	3 (6.4%)	1 (6.3%)
±10%未満の変化	47	29	10
10%以上の減少	11	15	5
n=	68	47	16

ΔDLco	1年目	2年目	3年目
15%以上の増加	3	3	1
±15%未満の変化	38	17	9
-15%以上の減少	16	14	2
n=	57	34	12

表6 2年以上継続例におけるFVCおよびDLcoの変化量からみた有効性

ΔFVC	1年目	2年目	3年目
5%以上の増加	12 (17.6%)	3 (6.4%)	1(6.3%)
±5%未満の変化	31	20	8
5%以上の減少	25	24	7
n=	68	47	16

ΔDLco	1年目	2年目	3年目
7.5%以上の増加	12	5	2
±7.5%未満の変化	19	9	7
7.5%以上の減少	26	20	3
n=	57	34	12

示した。FVCの変化量からみた有効性を表5,6に示す。治療開始直前と比較し1年目時点でFVCが10%以上改善したのは68例中10例(14.7%)であり,2年目・3年目ではそれぞれ3例(6.4%),1例(6.3%)であった(表5)。治療開始直前と比較し1年目時点でFVCが5%以上改善したのは68例中12例(17.6%)で,±5%未満の変化は31例,-5%以上の悪化は25例であった(表6)。表7にピルフェニドン治療1年後のFVCの変化量別の治療開始直前の患者背景を示す。5%以上改善した12例における臨床的指標の平均値で

は,%VCは77.4%,安静時PaO<sub>2</sub>は77.0 Torr,運動負荷時の最低SpO<sub>2</sub>値は84.8%であったが,3群間でいずれの臨床的指標においても有意差を認めなかった。治療開始1年間でFVCが5%以上改善した12例におけるその後の推移を図2に示す。データ収集できた7例中6例は2年目には-5%以上の悪化を認めた。治療開始1年間でFVCの変化が±5%未満であった31例におけるその後の推移を図3に示す。データ収集できた23例中13例はその後FVCの変化は±5%未満であった。また,治療開始1年

表7 ピルフェニドン治療1年後のΔFVCからみた治療直前の患者背景

		5%以上改善(n=12)	-5~5%(n=31)	5%以上悪化(n=25)	p値
	MRCスケール	1.56 ± 1.42	1.82 ± 0.73	1.86 ± 1.06	0.9448
血清マーカー	KL-6	1330.5 ± 699.9	1095.9 ± 510.6	1273.8 ± 774.1	0.7528
	SP-D	223.8 ± 154.1	230.3 ± 112.5	278.7 ± 185.3	0.4213
肺機能検査	TLC	3.44 ± 0.36	3.56 ± 0.94	3.56 ± 0.89	0.9990
	VC	2.36 ± 0.38	2.52 ± 0.69	2.40 ± 0.60	0.7644
	%VC	77.4 ± 13.5	81.5 ± 21.1	76.9 ± 15.0	0.6984
	FVC	2.35 ± 0.37	2.50 ± 0.71	2.41 ± 0.60	0.8640
	%FVC	75.3 ± 11.3	79.2 ± 17.3	77.2 ± 14.7	0.8040
	FEV1.0	2.04 ± 0.32	2.04 ± 0.59	2.00 ± 0.47	0.9096
	FEV1.0%	87.2 ± 7.8	81.9 ± 8.0	86.2 ± 10.7	0.2577
	%FEV1.0	88.9 ± 10.6	87.1 ± 19.2	85.6 ± 17.9	0.8283
動脈血ガス (安静時)	DLco	8.57 ± 2.90	9.71 ± 3.60	8.76 ± 3.50	0.4979
	%DLco	44.7 ± 13.3	53.1 ± 14.8	55.2 ± 17.6	0.3103
	%DLco/VA	59.2 ± 29.3	64.9 ± 27.4	72.0 ± 22.1	0.6527
	PaO2	77.0 ± 13.2	79.2 ± 11.9	83.1 ± 12.0	0.3095
6分間歩行試験	開始前 SpO2	95.0 ± 2.1	95.9 ± 1.4	95.5 ± 1.8	0.4104
	開始後 最低SpO2	84.8 ± 6.8	84.7 ± 6.6	84.7 ± 6.4	0.9701
	歩行距離(m)	442.9 ± 95.8	452.9 ± 131.7	437.2 ± 160.2	0.9454
	重症度				
	日本	2.5 ± 1.2	2.2 ± 1.1	1.8 ± 1.3	0.3182
	海外	2.0 ± 0.9	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.8206

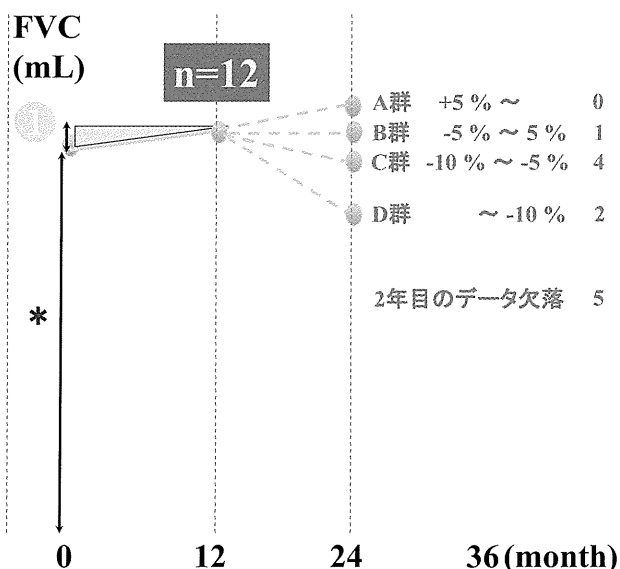


図2 1年間のピルフェニドン治療で $\Delta FVC \geq 5\%$ であった症例のその後の $\Delta FVC$ の推移

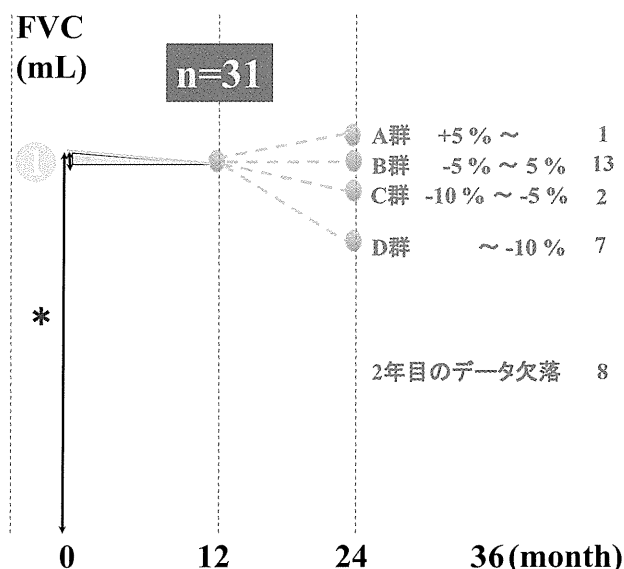


図3 1年間のピルフェニドン治療で  $-5\% < \Delta FVC < 5\%$ であった症例のその後の $\Delta FVC$ の推移

間でFVCが-5%以上悪化した25例ではデータ収集できた16例中9例がその後も-5%以上の悪化を認めた。

#### 4. 考察

ピルフェニドンは、1974年米国のMargolineにより創製された低分子化合物で、抗線維化薬として位

置づけられる薬剤である<sup>5)</sup>。現在もなおその正確な作用機序は不明であるが、炎症性サイトカインや活性酸素種の抑制とともに、線維化形成にかかわるTGF- $\beta$ 、b-FGF、PDGFなどの増殖因子の発現抑制やコラーゲン合成抑制、線維芽細胞の増殖抑制、IFN- $\gamma$ の低下抑制を介したTh1/Th2バランスの維持など多岐にわたっており、複合的な作用機序を有するものと考えられている<sup>5,6)</sup>。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<sup>7)</sup>における2年間の呼吸機能安定化効果に始まる。わが国で実施した第II相試験<sup>8)</sup>(対象: PaO<sub>2</sub>  $\geq$  70 Torrかつ労作時SpO<sub>2</sub> < 90%, 主要評価項目: トレッドミル6分間定速歩行試験を用いたSpO<sub>2</sub>低下面積)では、主要評価項目に有意差は認めなかったが、副次評価項目であったVC低下が有意に抑制された。第III相試験<sup>9)</sup>(観察期間: 52週, 対象: 安静時SpO<sub>2</sub>と労作時SpO<sub>2</sub>最低値の差 $\geq$  5%かつ労作時SpO<sub>2</sub>最低値 $\geq$  85%, 主要評価項目: VCの低下)では、VCの変化量において投与開始から52週時点までの変化量でピルフェニドン投与群がプラセボ群に比べ有意な低下の抑制を認め、重点副次評価項目である無増悪生存期間(PFS)においても、プラセボ群と比べ累積での無増悪率が有意に高く、増悪率の低下抑制を認めた。以上の結果は、軽症から中等症のIPF患者に対するピルフェニドン治療が治癒・改善にいたらないまでも悪化を阻止するという重要な臨床的有用性を証明したもので、わが国では世界に先駆け2008年10月に承認、12月に発売された。一方、米国で行われたCAPACITY試験<sup>4)</sup>(観察期間: 72週, 対象: %FVC  $\geq$  50%, %DLco  $\geq$  35%, 主要評価項目: %FVCの低下)はtwin trialの形で行われ、%FVCおよびPFSはCAPACITY 2では有意差を認めたが、CAPACITY 1では認められなかったため、2010年5月にFDAから不承認との決定がなされ、北米・オセアニアにおいて追加試験(ASCENDO試験)が現在進行中である。以上の結果を踏まえコクラン共同計画でのメタ解析<sup>9)</sup>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している。しかし、臨床試験での観察期間は52-72週であり、現時点ではピルフェニドンの長期効果については不明な点も多く、いつまで効果が持続するかについて検証する

ことは重要な臨床的課題である。

今回、臨床調査票を用いたIPFに対するピルフェニドンの長期使用例に関する臨床的検討を行い、22施設から502名の回答を得た。ピルフェニドン治療を2年以上継続した症例は111例(22.1%)であり、呼吸機能の推移が追跡可能であった症例における治療開始前の1年間のFVC変化量は $-163 \pm 230$  mLで、治療開始1年後では $-30 \pm 224$  mL、1年目からの1年間(2年後)では $-158 \pm 258$  mL、2年目からの1年間(3年後)では $-201 \pm 367$  mLであった。これまでのIPFに関する観察研究や臨床試験の結果では、IPFの平均的なVCの年間低下量は約150-200mL<sup>1,10)</sup>と報告されており、今回の対象症例の治療開始前のFVC平均年間低下量は163mLであり、ピルフェニドンの長期効果を検証するうえで適切な母集団であったものと思われる。治療開始1年間での平均年間低下量は30mLであったが、これまでに報告されたわが国での第III相試験<sup>9)</sup>(80-90mL)および市販後調査結果<sup>11)</sup>(90mL)よりもさらに少なかった。一方、1年目以降のFVCの年間低下量の平均は2年目で158mL、3年目で201mLであり、多くの症例ではピルフェニドンの1年以上の長期効果を認めなかった。しかし、個々の症例におけるFVCの経時的変化は様々で、2年目以降に改善を示した患者や3年間不変であった症例も認められ、一部の症例で長期効果を示す可能性が示唆された。

IPFに対する薬物治療の主要評価項目については生存率の改善が理想的であるとの指摘<sup>12)</sup>もあるが、現時点における治療目的は疾患の進行を遅らせることであり、FVCの経時的変化量が最も広く用いられている<sup>13)</sup>。今回の検討では、10%以上のFVCの改善は、1年後では14.7%認めたが、2年目・3年目ではそれぞれ6.4%、6.3%であった。また、FVCが5%以上改善した症例は1年後では17.6%であった。Taniguchiらによるわが国の第III相臨床試験の事後解析<sup>14)</sup>では、VCが5%以上の改善群・ $\pm$ 5%の安定群・-5%以上の悪化群でのピルフェニドンの有効性を検討し、3・6・9・12ヶ月のすべての時点でプラセボ群と比較しその有効性が確認されている。また今回の検討では、ピルフェニドン治療1年後のFVCの変化量別に治療直前の患者背景の比較検討を行った。5%以上改善した症例の%VCは77.4%、安静時PaO<sub>2</sub>は77.0 Torr、運動負荷時の最低SpO<sub>2</sub>は84.8%であっ

たが、安定群および悪化群との比較ではいずれの臨床的指標に有意差を認めなかった。Azumaら<sup>15)</sup>はピルフェニドンの治療効果に関する層別解析を行い、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SpO<sub>2</sub>が90%未満の群で最も効果を示したと報告しており、今回の検討でも5%以上のFVC改善群はこれらの条件を満たす結果であった。しかし、安定群や悪化群の中にもこれらの条件に合致する症例も多く含まれていることから、ピルフェニドンの効果が期待できる患者群についてはさらなる検討が必要であるものと考えられた。

また今回の検討では、治療開始1年間でFVCの変化が5%以上改善した症例7例中6例は2年目には-5%以上の悪化を示した。以上の結果から、治療開始1年間でFVCの改善を認めても2年目以降の効果を予測することは困難であるものと考えられた。一方、治療開始1年間でFVCの変化が±5%であった安定例23例中13例は、その後のFVCの変化も±5%であり、また治療開始1年間でFVCが-5%以上悪化した16例中9例がその後も-5%以上の悪化を示した。Taniguchiらの検討<sup>14)</sup>では、ピルフェニドン投与後3ヶ月時点で悪化していない群は12ヶ月経過時点でも約70%が悪化していないこと、および3か月時点でVCが5%以上悪化した群では12か月時点で90%近い症例が悪化したままであったと報告しており、今回の長期効果の検討からも治療開始後も悪化する患者では、その後もさらに悪化する可能性が示唆され、N-アセチルシステインなどによる追加治療の必要性を検討すべきと思われた。現時点では、ピルフェニドンの長期治療効果については、個々の症例での治療前および治療開始後6-12ヶ月ごとの経時的変化も加味し、多面的に評価することが重要であるものと思われ、今後はピルフェニドンの長期効果が期待できる患者の臨床背景や効果予測指標の探索がきわめて重要になるものと考えられた。

ピルフェニドンの有害事象としては、消化器症状と光線過敏症が重要であり、実地医療では有効性と有害事象とのバランスを見極めながら治療を行うことが重要である。973例の市販後調査<sup>11)</sup>において有害事象は67.0%に認められ、最も多い事象は食欲低下の28.6%であった。今回の検討では、ピルフェニドンを2年以上継続できた症例の最長投与日数にお

ける内服量は1800mg/日が最も多く、これらの症例で消化器症状を32.6%に認めたが、プロトンポンプ阻害薬などの副作用予防内服薬の服用により長期的な内服は可能であったことから、その安全性は再確認できたものと考えられた。

## 謝 辞

今回の臨床的検討を行うにあたり、臨床調査票の記入にご協力いただきました本調査研究班の研究分担者・協力者の先生方に感謝申し上げます。

## 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) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-1769.
- 5) Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 107-114.
- 6) Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400-408.
- 7) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: resulta of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159; 1061-1069.

- 8) 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.
- 9) Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9; CD003134.
- 10) Ley B, Collard HR, King Jr. TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183; 431-440.
- 11) Ito M, Niimi A, Nakamura A, et al. Post-marketing surveillance of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan: Interim analysis of 973 patients. *Eur Respir Society meeting*, 2012, P3158.
- 12) Raghu G, Collard HR, Kevin J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185; 1044-1048.
- 13) Costabel U. Emerging potential treatments: new hope for idiopathic pulmonary fibrosis patients? *Eur Respir J* 2011; 121; 201-207.
- 14) 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.
- 15) 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.

【平成25年度】

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PaO<sub>2</sub>は平均62.1 Torr、6分間歩行試験での最低SpO<sub>2</sub>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<sup>1)2)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>、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



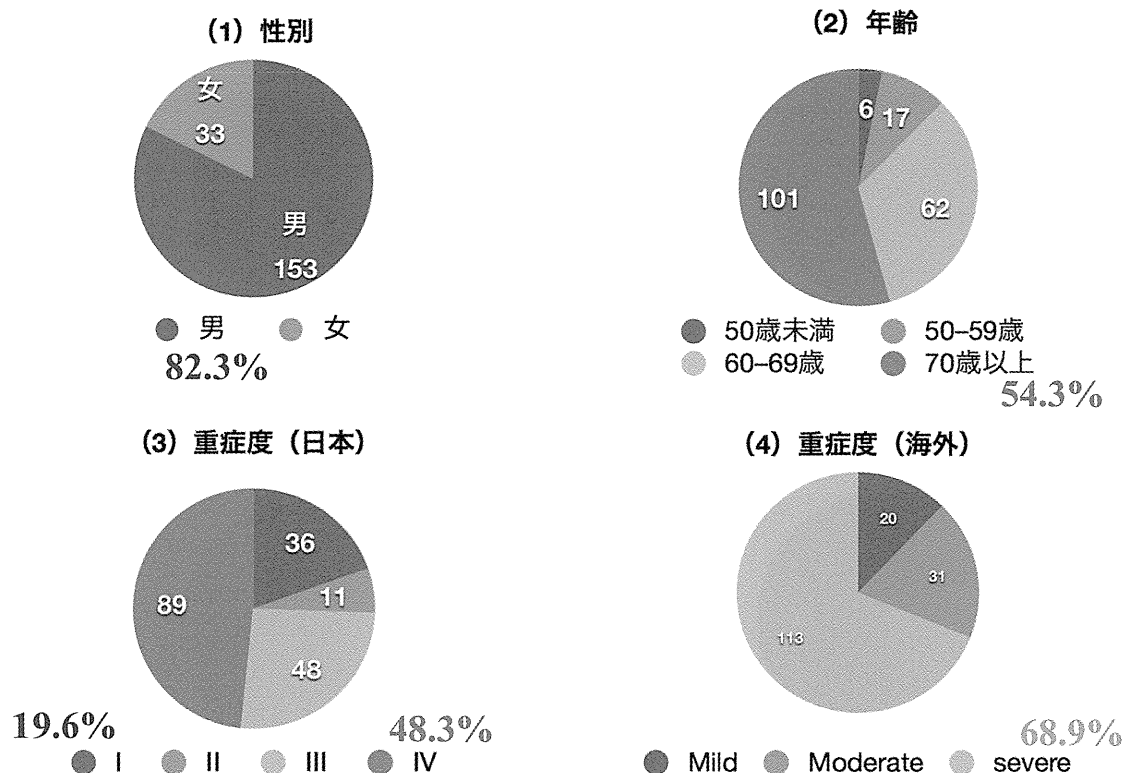


図1 1年未満で中止となった症例 n=186

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」<sup>2)</sup>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PaO<sub>2</sub>は平均62.1 Torr、6分間歩行試験での最低SpO<sub>2</sub>は平均79.7%であった。

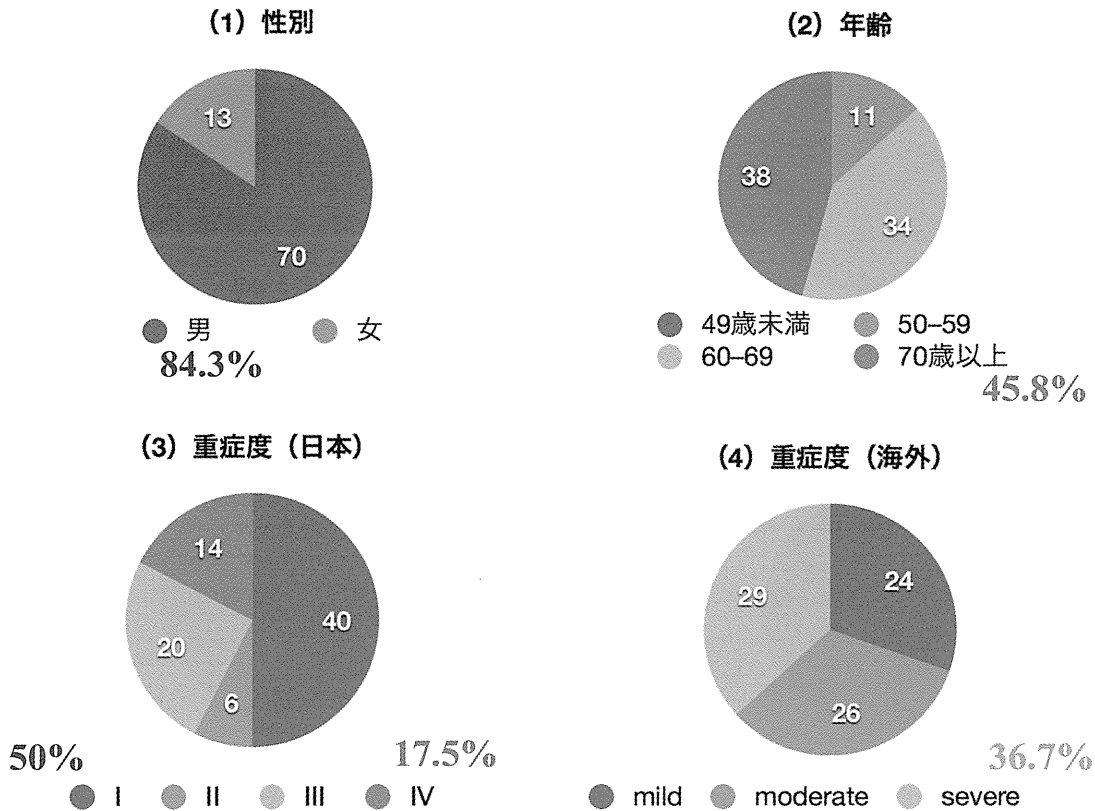


図2 2年以上の継続例 n=83

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
<b>Lung function</b>	
TLC	3.35 ± 1.16
FVC	2.24 ± 0.74
FVC % pred	74.5 ± 25.9
FEV <sub>1.0</sub>	1.82 ± 0.58
FEV <sub>1.0</sub> / FVC	82.7 ± 23.4
FEV <sub>1.0</sub> % pred	84.3 ± 29.6
DLco	6.47 ± 2.70
DLco % pred	37.4 ± 16.1
DLco/VA % pred	54.4 ± 28.5
PaO <sub>2</sub> (Torr)	62.1 ± 17.7 (0.60 ± 1.04)
<b>6-minute-walk-test</b>	
SpO <sub>2</sub> (%)	93.7 ± 28.3 (0.78 ± 1.49)
lowest SpO <sub>2</sub> (%)	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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>および第III相臨床試験<sup>3)</sup>(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
<b>ΔFVC</b>	<b>-0.26 ± 0.21</b>	<b>0.02 ± 0.22</b>	<b>-0.01 ± 0.21</b>	<b>-0.01 ± 0.42</b>
<b>n=</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>2</b>
<b>ΔDLco</b>	<b>-3.44 ± 4.24</b>	<b>0.19 ± 1.50</b>	<b>-1.12 ± 0.79</b>	<b>2.18 ± 3.03</b>
<b>n=</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>2</b>

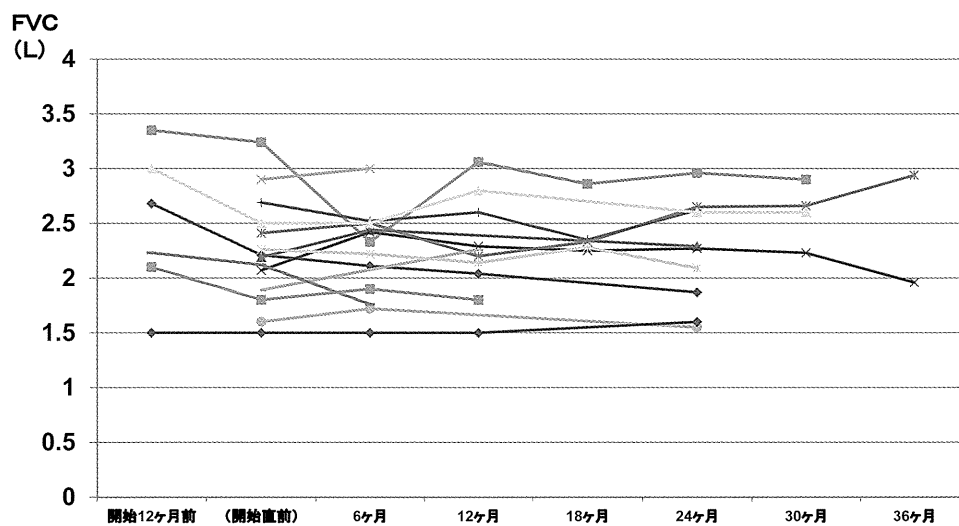


図3A ピルフェニドン投与時のIPF重症度IVかつピルフェニドン2年以上継続できた症例のFVC変化(n=10)

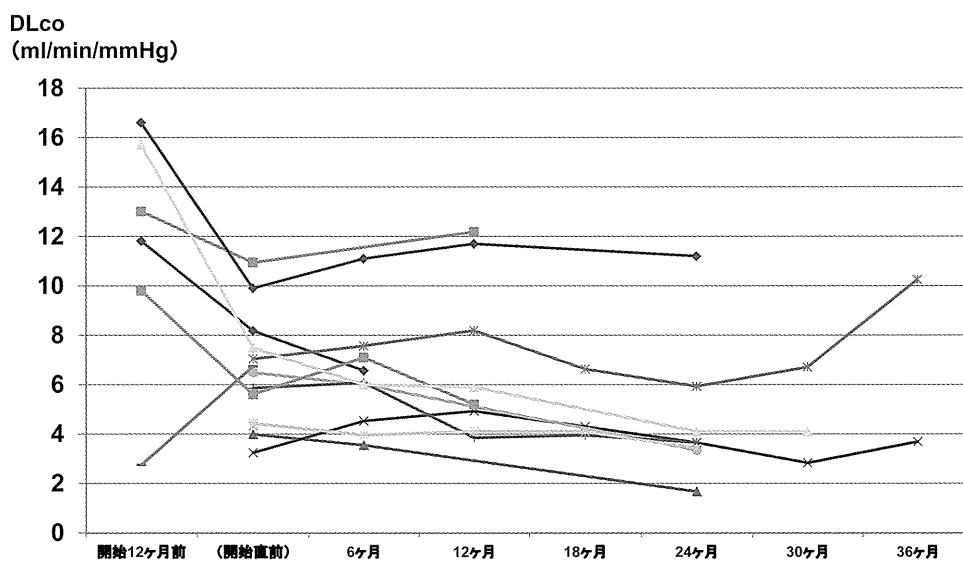


図3B ピルフェニドン投与時のIPF重症度IVかつピルフェニドン2年以上継続できた症例のDLco変化(n=8)

象：安静時SpO<sub>2</sub>と労作時SpO<sub>2</sub>最低値の差 $\geq$ 5%、労作時SpO<sub>2</sub>最低値 $\geq$ 85%)および北米・欧州を中心とした第III相試験<sup>9)</sup>(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<sup>9)</sup>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SpO<sub>2</sub>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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>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: resulta 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*