

研究報告

I. 特発性間質性肺炎分科会報告

(1) エビデンスに基づいた IPF 新治療戦略

- ① 慢性増悪期の新治療戦略検討部会
- ② 急性増悪期の血液浄化療法検討部会
- ③ IPF 合併肺癌の治療関連急性増悪予防戦略検討部会
- ④ 肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略検討部会
- ⑤ 新重症度分類策定に基づく治療戦略検討部会

特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよび ピルフェニドン + N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究

坂本 晋¹、杉野 圭史¹、本間 栄²

1 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森) 講師

2 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森) 教授

研究要旨

【背景】 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン (pirfenidone) は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されつつある。

一方、N-アセチルシステイン (N-acetylcysteine; NAC) は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでない。

【対象と方法】 今回、ピルフェニドンと NAC 吸入療法の併用を行い、その上乗せ効果の有用性を検討することを目的とし、ピルフェニドン単独療法下で FVC が低下する症例に対して、ピルフェニドン単独療法群を対照として、NAC 吸入療法併用の有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する臨床試験を計画した。本研究は、難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。

【現在の準備状況】 2014 年 8 月に臨床研究実施計画書、同意説明文書を作成し、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会に本研究の倫理審査を依頼し、2014 年 9 月 30 日に承認を得た。その後、全国のびまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班の研究分担者、研究協力者に臨床研究実施計画書、同意説明文書を送付し、これをもとに各施設の倫理委員会の承認を得ている段階である。

また NAC 吸入に使用するネブライザーの効率について検討し、霧化率、吸入アドヒアランスなどの観点から、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U07、オムロン) を用いることとし、全国の各施設への配送を手配した。

これと並行して、データセンターへの臨床情報登録システムや画像評価システムを構築し、2015 年 1 月から試験を開始する。

緒言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン (pirfenidone) は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されつつある。

一方、N-アセチルシステイン (N-acetylcysteine; NAC) は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでない。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (IPF) を対象とし、ピルフェニドン (PFD) と N-acetylcysteine (NAC) の併用を行い、その上乘せ効果の有無を検討するために、ピルフェニドン単独療法を対照としてその有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する。

B. 研究方法

実施予定期間：

2015 年 1 月～2015 年 12 月 (エントリー期間)、
2016 年 12 月最終解析

試験デザイン：

中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験

対象：

下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない IPF 患者。

選択基準：

ATS/ERS/JRS/ALAT の guideline に基づき HRCT を中央判定し UIP and/or possible UIP と診断された患者、または病理組織学的に IPF/UIP と確定診断された患者

- (1) 同意取得時の年齢が 40 歳以上である患者
- (2) 性別：不問
- (3) PFD 単独 (1200-1800mg/日) で 3 ヶ月以上継続治療し、3 か月～6 か月の期間で FVC

が 5% 以上低下した患者

- (4) %FVC \geq 50%, %DLco \geq 35%, FEV1% >70%, 重症度、労作時 desaturation の有無を問わない。

- (5) 入院 / 外来：不問

- (6) 試験参加の同意を患者本人から文書にて取得

- (7) 過去 3 ヶ月以内に NAC 吸入療法歴のない患者

除外基準：

- (1) 高度の心疾患を有する患者

- (2) ALT、AST のいずれかが施設基準値上限の 2.5 倍を超える患者

- (3) 血清クレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍を超える患者

- (4) 抗腫瘍化学療法又は胸部に対する放射線治療の既往がある患者

- (5) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性

- (6) 呼吸機能検査が実施できない患者

- (7) 肺移植の確実な候補者として挙げられている患者

- (8) 登録前 6 ヶ月以上と比較して、画像や肺機能検査の結果を基に病勢の改善がある患者

- (9) 登録前 3 ヶ月以内に、ステロイド剤 (外用薬を除く) をプレドニゾン換算量として 20mg/day を超過する用量で使用している。もしくは登録前 3 ヶ月以内に、NAC, Nintedanib を使用している患者

- (10) 免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロホスファミド、ペニシラミン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物等) の使用歴がある患者

- (11) 登録時に下記疾患を合併していることが判明している患者

肺動脈性肺高血圧症、気管支喘息、サルコイドーシス

気管支拡張症、悪性新生物 (肺癌術後、完全切除例で術後補助療法が不要な症例は参加可能であるが再発時は脱落)、呼吸器感染症

- (12) 過去 3 ヶ月以内に他の臨床試験あるいは治験に参加した患者

- (13) その他の試験責任（分担）医師が被験者として不適当と判断した患者

予定症例数：

PFD 単独群（P 群）：75 例

PFD +NAC 併用群（P+N 群）：75 例

試験薬剤、用法用量、投与期間：

- ・ PFD 単独群（P 群）：PFD 1200-1800mg/day を内服する。
- ・ PFD +NAC 併用群（P+N 群）：PFD 1200-1800mg/day を内服しこれに NAC（ムコフィリン）吸入液：20%、2mL を生理食塩水 6ml で希釈し超音波ネブライザー：NE-U07（オムロン）で 1 日 2 回吸入を併用する。投与期間は 48 週間。

評価項目：

【主要評価項目】

努力肺活量（FVC）の変化量、変化率

【副次評価項目】

- (1) 6 分間歩行試験における歩行距離及び SpO₂ 最低値の変化量、変化率
- (2) 肺活量（VC）、%VC、TLC、%TLC、DL_{CO}、%DL_{CO} の変化量、変化率、FVC および VC で 5% 以上の悪化、改善、5% 以内の安定の 3 つのカテゴリ解析
- (3) 血清マーカー（KL-6、SP-D、SP-A）の変化量
- (4) HRCT 上、肺野のすりガラス陰影の消長・蜂巣肺の出現ないし増加もしくは不変
- (5) 自覚症状（呼吸困難：mMRC の変化）
- (6) 健康関連 QOL の評価：CAT score
- (7) 安全性
- (8) 急性増悪の発現率
- (9) 無増悪期間の分布
- (10) 生存期間

中止基準：

下記の基準に該当する場合は試験薬の投与を中止する。

- (1) 原疾患が悪化し、本試験薬の投与継続が困難もしくは別の治療に代える必要があると試験責任（分担）医師が判断した場合
- (2) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、投与を中止すべきであると試験責任（分

担）医師が判断した場合

- (3) 有害事象が 2 週間経過しても回復せず、試験薬の再開が困難であると判断した場合
- (4) 上記の (3) を除く、試験薬の関連が否定できない Grade2 の有害事象（有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO（以降 CTCAEv4.0）による）が発現した場合（腹部症状については、Grade2 までの場合、ピルフェニドン 1800mg から 1200mg に減量し継続投与可能）。休薬可能期間は両薬剤とも総計 4 週間までとする。
- (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
- (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
- (7) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任（分担）医師が判断した場合
- (8) 被験者が同意を撤回した場合
- (9) 本試験中に妊娠が確認された場合
- (10) 本試験全体の中断、中止が決定した場合

以上の中止基準により試験薬の投与を中止した場合でも、呼吸機能やその他の副次的評価項目は継続して測定を行う。

併用禁止薬：

- (1) プレドニゾロン換算量として 20mg/day を超過する用量のステロイド剤、免疫抑制剤
- (2) 抗線維化薬（Nintedanib、コルヒチン、インターフェロン、プロスタグランジン E₂ 等）
- (3) 1 ヶ月以上の 14、15 員環マクロライド系およびケトライド系抗生物質の投与
- (4) 好中球エラスターゼ阻害剤
- (5) 治験薬及び未承認薬

C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

現在の準備状況：

2014 年 8 月に臨床研究実施計画書、同意説明文書を作成し、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会に本研究の倫理審査を依頼し、2014 年 9 月 30 日に承認を得た。その後、全国のびまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的

研究班の研究分担者、研究協力者に臨床研究実施計画書、同意説明文書を送付し、これをもとに各施設の倫理委員会の承認を得ている段階である。

また NAC 吸入に使用するネブライザーの効率について検討し、霧化率、吸入アドヒアランスなどの観点から、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U07、オムロン) を用いることとし、全国の各施設への配送を手配した。

これと並行して、データセンターへの臨床情報登録システムや画像評価システムを構築し、薬事戦略相談 (PMDA) の元に 2015 年 3 月から試験を開始する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Homma S, Sugino K, Sakamoto S. The usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respiratory Investigation*, in press, 2014
2. Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology*, 19:239-245, 2014
3. 坂本 晋、本間 栄 :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 -. 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調査研究平成 25 年度研究報告書 ,p53-57,2014
2. 学会発表
1. S Homma, S Sakamoto K Sugino, et al. Efficacy of pirfenidone combined with N-acetylcysteine therapy in patients with advanced idiopathic

pulmonary fibrosis. American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5

2. T Isshiki, S Sakamoto, S Homma, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
3. A Suzuki, K Sato, S Sakamoto, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive interstitial pneumonia. American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
4. K Sugino, M Kobayashi, S Homma, et al. Clinicopathological characteristics of carcinogenesis of lung cancer and postoperative acute exacerbation in patients with CPFE/UIP And IPF/UIP. American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
5. Y Nakamura, K Sugino, S Homma, et al. Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography may predict postoperative pulmonary function in patients with primary lung cancer. American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
6. K Furuya, S Sakamoto, S Homma, et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after surgery other than the lung. American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

特発性肺線維症の急性増悪患者に対する トレミキシンを用いた血液浄化療法（PMX療法）の 有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール

國保 成暁¹、阿部 信二^{1,3}、神尾 孝一郎¹、弦間 昭彦¹、早坂 明哲¹、竹内 正弘⁴、
谷口 博之⁵、迎 寛⁶、坂東 政司⁷、本間 栄⁸、馬場 智尚²、小倉 高志²、吾妻安 良太¹

1 日本医科大学	2 神奈川県立循環器呼吸器病センター
3 都立広尾病院	4 北里大学薬学部臨床医学
5 公立陶生病院	6 産業医科大学
7 自治医科大学	8 東邦大学

【研究要旨】

近年、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）の急性増悪に対するPMX（ポリミキシンB固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMXによる血液浄化）療法の有効性が報告されている。当療法における研究は2004年7月頃から始められ、PMX療法に関する有効性及作用のメカニズムが報告され始めた。これまでの報告はいずれも単一施設の小規模な臨床研究で大規模な報告はなかったが、その後の2009年には厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究が始められるようになった。本研究班では、PMX療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行い、IPF急性増悪73例でPMX療法施行により有意な酸素化（P/F比）の改善と末梢白血球数の低下、更には急性増悪後4週間での生存率も70.1%と既報より良好な結果であったことを平成22年度の研究会で報告している。

それらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用してIPF急性増悪例に対するPMX療法の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコールを作成した。その後、厚生労働省医政局研究開発振興課による照会事項に沿ってプロトコールの一部修正を行い、平成25年12月27日に先進医療としての告示を得た。先進医療にかかる自己負担分の減免などの調整を行い、既に日本医科大学・神奈川循環器呼吸病センターにおいて該当する候補被験者の同意取得を進めている。そして現時点で神奈川循環器呼吸器病センターにおいて1例目がエントリーしている。

【研究の目的】

IPFの急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与（ステロイド大量療法+好中球エラスターゼ阻害薬+免疫抑制剤投与）による治療に、PMX療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。

【研究デザイン】

単群（シングルアーム）、非対照、非盲検（オープン）、多施設共同試験として実施。

【設定根拠】

本対象疾患は急性増悪を引き起こす頻度が高く、予後不良であり有効な治療法は確立していない。そこで、本臨床研究では現在適用されている

ステロイドパルス療法を中心とした薬剤治療に PMX 療法を上乗せし、臨床的意義のある治療効果の検証及び安全性の確認を目的とした探索的試験とする。

【対象】

急性増悪時の IPF 患者（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集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じる）

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
- 3) IPF 経過中に 1 ヶ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
 - － 呼吸困難の増強
 - － 胸部画像（原則として HRCT 所見）で蜂巢肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
 - － PaO₂ の低下（同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上）
- 4) 登録時の P/F 比が 300 未満の患者*
- 5) 同意取得以前に、PMX 療法の施行経験がない患者

*4) については、厚生労働省医政局より 2013 年 5 月 9 日付け照会事項があり、具体的な酸素化の基準を追記した。

【除外基準】

- 1) 同意取得時の年齢が 80 歳以上の患者
- 2) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 3) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 4) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験

に参加している、もしくは治験終了後 3 ヶ月を経過していない患者

- 5) 末期癌、慢性腎不全、7 日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 6) エンドトキシン血症の患者
- 7) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 8) その他、研究責任者が不相当であると判断した患者

【中止・脱落基準】

- 1) 試験期間中に合併症の悪化による危険があると判断された場合
- 2) 重篤な有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 3) 有害事象が発現し、研究責任者が継続不可能と判断した場合
- 4) 被験者自身または代諾者から同意の撤回、あるいは参加中止の申し出があった場合
- 5) 本試験実施期間中に被験者が除外基準に該当する状態となった場合、あるいは除外診断に該当していた事が確認された場合
- 6) その他の研究席責任者が継続不可能であると判断した場合

【研究対象機器】

製品名「トレミキシン」20R（東レ製）

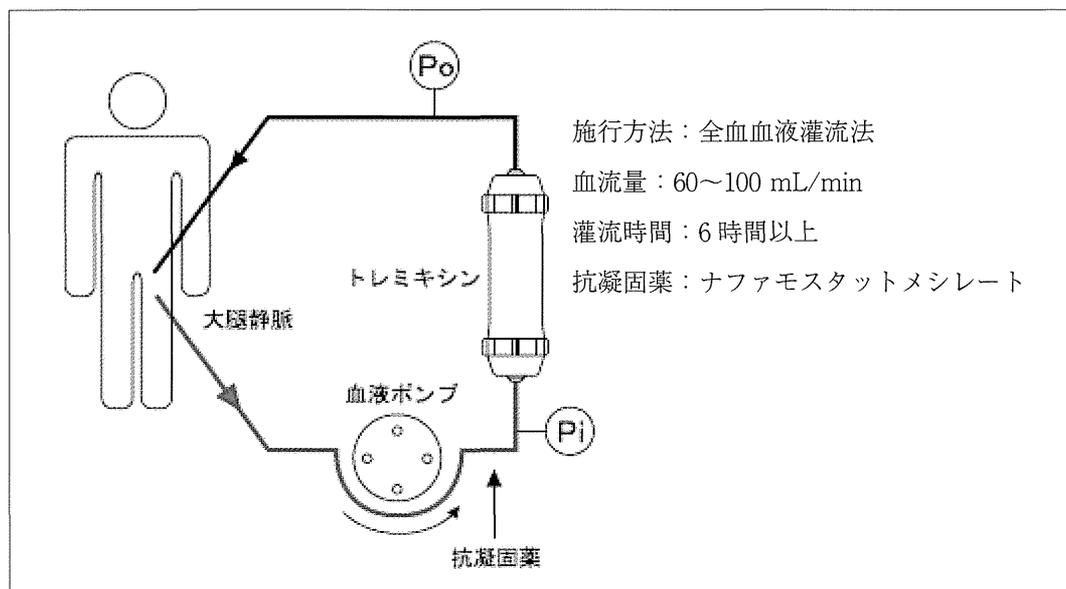
ポリミキシン B が固定化されたポリスチレン誘導体繊維を充填した血液浄化器

【作用機序（原理）】

本品は、ポリミキシン B とエンドトキシンとの親和性を応用して、エンドトキシンを選択的に吸着除去する目的に開発されているが、本品の IPF 患者における作用機序は不明な点が多い。

急性増悪をきたした間質性肺炎患者に対する PMX 療法により、炎症性サイトカイン

(MCP-1) や蛋白分解酵素 (MMP-9) の減少が認められ、単球や好中球等の白血球の活性化が抑制されるといった報告がある^{1,2)}。MCP-1 はケモカインの β (CC) サブファミリーのメンバーで、



トレミキシシンの臨床施行例

単球にとって特異的な遊走活性を示し、また単球表面の接着分子の発現に参与しているため、炎症局所への単球の遊走、内皮細胞との接着及び内皮下への浸潤に深いかかわりを持つといわれている。また、MMP-9 は好中球活性に由来した蛋白分解酵素であり、肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起するといわれている。PMX が活性化した好中球や単球を選択的に吸着除去することで、産生されるこれらの因子に効果をもたらす作用機序を想定している。

【操作方法及び使用方法】

- 1) 体外循環用装置（血液ポンプ、抗凝固薬注入ポンプ、本品の入口圧と出口圧の動脈圧・静脈圧のモニター）の準備
- 2) 使用前注意（外装の点検、滅菌有無の確認）
- 3) 洗浄・プライミング操作
- 4) 循環操作
 - (1) ブラッドアクセス部位として患者の大臍静脈又は内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入する。
 - (2) 血液ポンプを用いて、流量は 60 ～ 100 mL で患者の状態に合わせて決定し、全血血液灌流で行う。

- (3) 本品を使用するにあたり、浄化器内での血液凝固を防止する目的で、抗凝固薬（ナファモスタットメシレート）を脱血側血液回路から持続注入で投与する。
- (4) 体外循環時間は、本品 1 本につき 6 時間以上とする。
- (5) 本品の最高使用圧力は 66 kPa (500 mHg) である。血栓形成等による本品内の目詰まりにより、本品入口と出口の圧力差が大きくなることがあるので注意する。

5) 終了操作

返血時には本品を反転し、血液を上から下へ流す。その際、生理食塩液又は 5% ブドウ糖液 200 ～ 300 mL を患者の状態を見ながら低流量で流して、本品内及び血液回路内の血液を患者に戻す。

【実施方法】

本研究に組み入れた全ての患者に対し、

- (1) 薬物療法
 - ① ステロイド大量療法¹⁾
 - ② 免疫抑制剤²⁾
 - ③ 好中球エラスターゼ阻害薬³⁾
 併用療法に加え、
 - ④ トレミキシシンを用いた PMX 療法 を施行

(2) PMX 療法⁴⁾

- ① 抗凝固薬(ナファモスタットメシレート)投与下
- ② 流量 60 ~ 100 mL/分
- ③ トレミキシシ 1 本につき 6 時間以上 (24 時間まで)
- ④ 最低 2 本 (最大 3 本) を使用
- ⑤ PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察

【施行期間 (集中治療法)】

1. ステロイド大量療法としてメチルプレドニゾロン (mPSL) を

- ① 500 mg/日を 3 日間
- ② 250 mg/日を 3 日間
- ③ 125 mg/日を 3 日間とし、

以後プレドニゾロン (PSL) を 0.5 mg/kg/日より漸減し、ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬 (シベレスタット) を 4.8 mg/kg/日投与する。また、原則としてステロイド大量療法開始後 5 日以内にシクロホスファミド 500 mg/m² を投与し、その後 7 日以内に、シクロスポリン (100 ~ 150 mg/日) 投与を追加する。広域抗生剤併用も可とする。なお、これらの免疫抑制剤は実施責任医師又は分担医師の医学的判断により投与を取り止めることができる。

2. ステロイド大量療法開始後原則として 5 日以内に PMX 療法を開始する。PMX 療法開始後 6 時間で肺酸素化能評価を行い、トレミキシシ 2 本目終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX 療法を終了する。トレミキシシは 1 本目終了後、24 時間以内に 2 本目の施行を行う。3 本目の使用に関しては、2 本目終了後、72 時間以内に施行とする。PMX 療法施行中は、酸素流量や人工呼吸器設定は変更しない。ただし、実施責任医師又は分担医師の医学的判断により変更できるものとする。

【経過観察期間 (PMX 療法開始後 12 週間) (維持療法)】

PMX 療法終了後の薬物治療として、急性増悪期のステロイド大量療法から引き続いたステロイ

ド減量法、並び免疫抑制剤 (シクロスポリン) 及び好中球エラスターゼ阻害薬 (シベレスタット) との併用療法を用いる。なお、免疫抑制剤及び好中球エラスターゼ阻害薬による治療は、実施責任医師又は分担医師の医学的判断により取り止めることができる。

【併用薬・併用療法】

IPF の急性増悪時の従来治療として、下記 1)、2) 及び 3) の薬剤を用いる。PMX 療法施行時は 4) の投与下にて実施する。5) は併用可とする

- 1) ステロイド剤 (メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン)
- 2) 免疫抑制剤 (シクロホスファミド、シクロスポリン)
- 3) 好中球エラスターゼ阻害薬 (シベレスタット)
- 4) 抗凝固薬 (ナファモスタットメシレート)
- 5) 広域抗生剤

【評価項目】

短期効果:

PMX 療法開始時から終了後 1 週間まで

中期効果:

PMX 療法終了後 4 週間及び 12 週間

【主要評価項目】

PMX 療法開始後 4 週間の生存率 (Kaplan-Meier 法)

* 厚生労働省医政局より 2013 年 5 月 9 日付け照会事項があり、主要評価項目を一つに設定し、残りは副次評価項目に移行した。

【副次評価項目】

- 1) 肺酸素化能の短期効果
 - ・ P/F 比
 - ・ AaDO₂
- 2) 胸部画像の短期及び中期効果
 - ・ X 線画像又は HRCT 画像
- 3) 血中 CRP の短期効果

- 4) 肺酸素化能の中期効果
- ・ P/F 比
 - ・ AaDO₂
- 5) 人工呼吸器の使用期間
- 6) PMX 療法開始後 12 週間の生存率 (Kaplan-Meier 法)

【探索的評価項目】

PMX 療法開始時と 2 本終了後のバイオマーカー及びサイトカインの変化

バイオマーカー：

KL-6、SP-D、SP-A

サイトカイン：

IL-6、IL-8、IL-10、IL-1beta、IL-17

【安全性に関する項目】

PMX 療法開始 (トレミキシン使用開始) 時点から経過観察期間終了時まで発現した有害事象 (バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む) について、内容、重症度、トレミキシンの因果関係、発現頻度等を調査する。

安全性の検査・観察項目

・診察	身体的異常所見
・血液ガス検査：	PaO ₂ 、PaCO ₂ 、pH、HCO ₃ ⁻ 、AaDO ₂ 、PF 比
・免疫血清学的検査：	CRP、KL-6、SP-A、SP-D、サイトカイン (IL-6、IL-8、IL-10、IL-1beta、L-17 等)
・血液学的検査：	赤血球数、赤血球指数 (MCV、MCH、MCHC)、白血球数、白血球分画 (異常白血球を含む)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球、BNP、D ダイマー
・生化学的検査：	AST、ALT、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿酸、BUN、(空腹時) 血糖、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、リン (P)、カルシウム (Ca)、鉄 (Fe)、総鉄結合能、フェリチン、LDH
・尿検査：	糖、蛋白、ケトン体、pH、ウロビリノーゲン、潜血
・バイタルサイン：	血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベル

【検証的試験への移行の判断】

本臨床研究における生存率の信頼区間の下限

(39%) が、報告されている既存の治療法の生存率上限 (実測値、40%) と同等以上とする。ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。

* 厚生労働省医政局より 2013 年 10 月 16 日付け照会事項があり、治験に進階する基準の数値化を記載した。

【目標症例】

登録患者数として :100 症例

解析対象患者数として :20 症例

【試験実施期間】

2014 年 1 月 (承認) ~

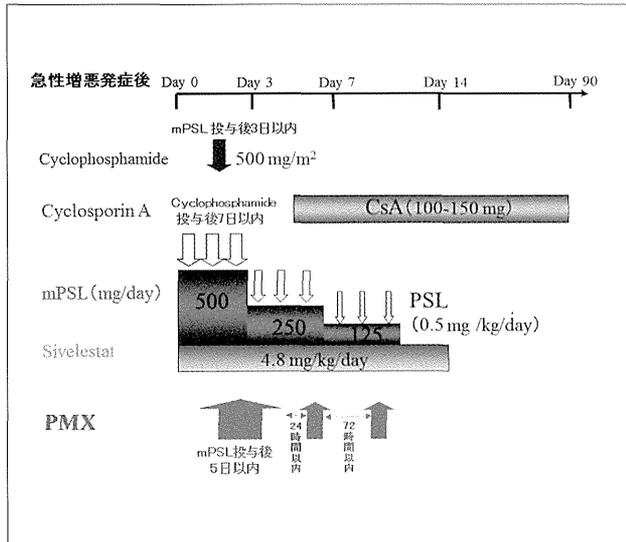
2015 年 12 月予定 (2 年予定)

【実施医療機関】

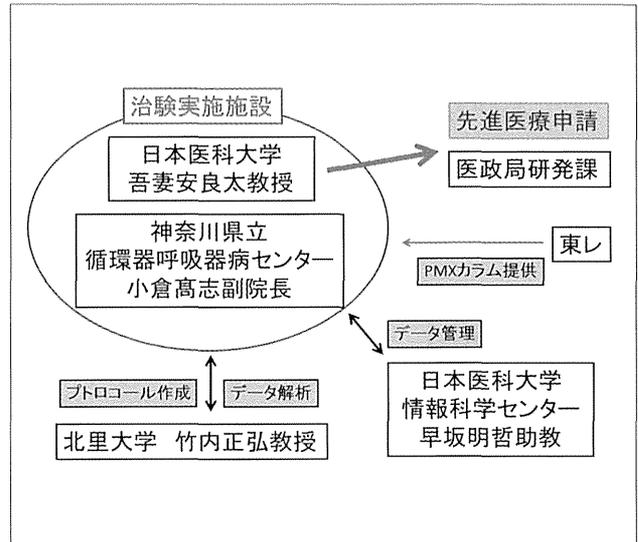
日本医科大学付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター

【参考文献】

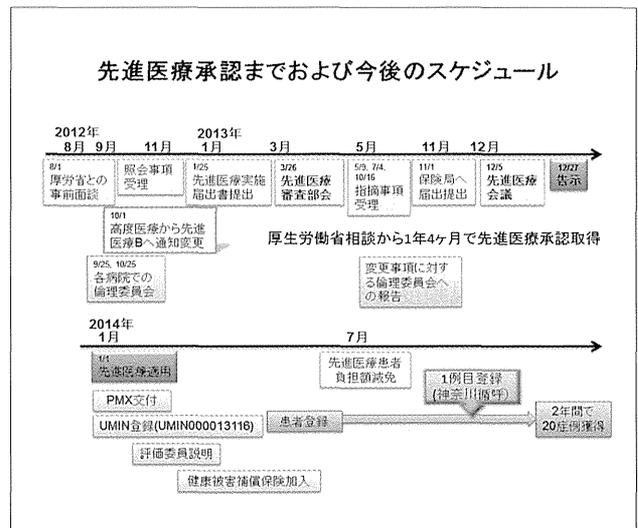
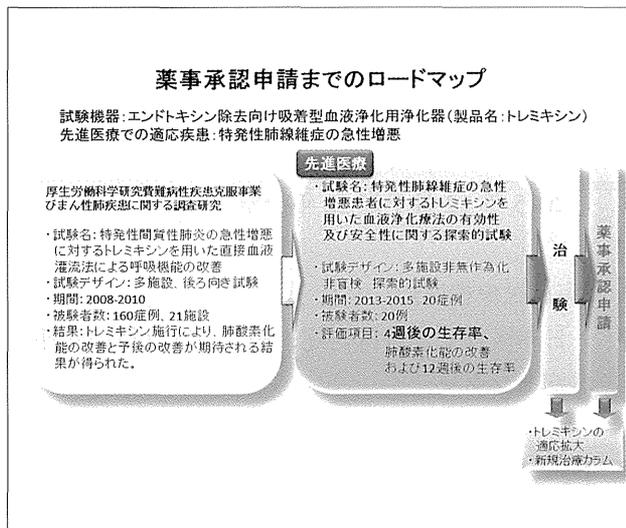
- 1) Seo Y ら : Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Internal Medicine 45, 1033-1038, 2006
- 2) Abe S ら : Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purification 29, 321-326, 2010
- 3) Abe S ら : Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Internal Medicine 51 (12) :1487-91.2012



プロトコール



実施組織図



IPF 合併肺癌の治療関連急性増悪予防戦略に関する研究

伊達 洋至¹、岸 一馬²

1 京都大学大学院医学研究科呼吸器外科 教授

2 虎の門病院呼吸器センター 部長

研究要旨

IPF は経過中、高率に肺癌を合併し、その外科治療を契機に間質性肺炎が急性増悪を起こすことがあり、ひとたび発症すると死亡率は約 50%にも達する。急性増悪予防戦略の確立は急務と言える。外科治療に際して7つのリスク因子が同定され、それぞれのリスク因子の重みを勘案したリスクスコアを作成した。これにより、急性増悪発症リスクの高い症例では、解剖学的切除から部分切除に切り替えるなどの治療戦略の変更の客観的判断が可能となった。

A. 研究目的

IPF は経過中、高率に肺癌を合併し、その治療を契機に間質性肺炎が急性増悪を起こすことがあり、ひとたび発症すると死亡率は約 50%にも達する。急性増悪予防戦略の確立は急務と言える。そこで、日本呼吸器外科学会学術委員会がびまん班と協力しリスク因子の同定と、リスクスコアの作成を試みた。

B. 研究方法

日本呼吸器外科学会学術委員会とびまん班が協力し 2000 年から 2009 年の間質性肺炎合併肺癌手術症例 1,763 例を集積した。各症例より 82 項目諸因子を調べ、多変量解析でリスク因子の同定と、それぞれのリスク因子の重みを勘案したリスクスコアを作成した。

C. 研究結果

1763 例の間質性肺炎合併肺癌手術症例が集積され、急性増悪発症が 9.3%、その死亡率が 43.9%であった。多変量解析の結果、男性、急性増悪の既往、術前ステロイド使用、KL-6>1000U、%VC<80%、UIP pattern、区域切除以上の解剖学的切除の7つのリスク因子が同定された。

すべての因子データがそろっている 1,022 例を対象とした。この患者群と元の 1,763 例の背景因子に差を認めなかった。ロジスティック回帰モデルを用いて上述の7因子を用いたリスクスコア (RS) を作成した。

術前AEの既往あり:5点、術式部分切除以外:4点、CT上 UIP パターン:4点、男性:3点、術前にステロイド使用:3点、術前 KL-6 >1000:2点、%VC < 80:1点とし、点数合計をリスクスコア (RS) とした。低リスク群 (RS 0~10: AE 発症リスク 10%以下、n=439)、中等度リスク群 (RS 11~14: AE リスク 10%以上 25%未満、n=559)、高リスク群 (RSE) 15~22: AE リスク 25%以上、n=24) の3群を対象を層別化した。このモデルの Hosmer-Lemeshaw 検定による適合度は p=0.907 であった。

D. 考察

手術対象となる肺がん患者の5%に間質性肺炎が合併するといわれている。今回提案するリスクスコアシステムにより、致命的な急性増悪の術前リスク評価が可能となる。肺癌診療に携わる呼吸器外科医・腫瘍内科医・放射線治療医のみならず、患者に対しても治療法の選択を判断する重要な判断材料を提供することができる。

E. 結論

リスクスコアにより、急性増悪発症リスクの高い症例では、解剖学的切除から部分切除に切り替えるなどの治療戦略の変更の客観的判断が可能となった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, Fujii Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Maniwa T, Suzuki K, Kataoka K, Sugiyama Y, Kondo T, Date H; for the Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Throat Cardiovasc Surg* 147(5):1604-11, 2014
2. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014 (Epub ahead of print)
3. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, Matsumoto K, Marutsuka T, Shinohara H, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Meinoshin O, Date H: Japanese Association for Chest Surgery. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 (Epub ahead of print)

2. 学会発表

1. 94th Annual Meeting of American Association for Thoracic Surgery (April 26-30, Toronto) Long-term results after surgical treatment for 1,763 lung cancer patients with interstitial lung diseases – should it be done? Hiroshi Date,

Toshihiko Sato, Satoshi Teramukai, Atsushi Watanabe, Kazuma Kishi, Masahito Ebina, Yukihiro Sugiyama, Haruhiko Kondo, The Japanese Association for Chest Surgery.

2. 第 55 回日本肺癌学会総会（平成 26 年 11 月 14-16 日 京都）シンポジウム「肺がんの背景に見られる間質性肺炎をどう診断しマネージするか？」外科的立場から 伊達洋至、佐藤寿彦、手良向 聡、岸 一馬、海老名雅仁、近藤晴彦、渡辺 淳、杉山幸比古

肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略検討

谷口 博之、杉野 圭史、海老名 雅仁、坂東 政司、巽 浩一郎、瀬戸口 靖弘

肺線維症に合併した肺高血圧症の意義

過去の呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の定義は報告によって異なっていたが、2008年のダナポイント会議において、すべての肺高血圧症が、右心カテーテル検査における安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上と定義された¹⁾。しかし日本呼吸器学会の認定施設を対象とした調査では、肺高血圧症の診断に右心カテーテル検査を用いているのは36%であったと報告されている²⁾。

特発性肺線維症 (IPF) において、種々の頻度で肺高血圧症の合併が報告されており、予後との関連が注目されている³⁻⁷⁾。陶生病院において安定期 IPF 症例 101 例を対象とし右心カテーテル検査を用いた後ろ向きの研究では、多変量解析で努力肺活量の予測値に対する割合 (HR=0.965) 及び平均肺動脈圧 (HR=1.064) が有意な予測因子と報告している⁶⁾。

2013年のニース会議では、肺高血圧合併肺線維症に対する世界的な指針が示された⁸⁾。この中で IPF は肺活量の予測値に対する割合の70%以上か未満かで群分けされ、さらに平均肺動脈圧が25mmHg以上の肺高血圧症例と35mmHg以上の重症肺高血圧症例に分けた管理が提唱されている。しかし、これについての検証がなされていない。

肺高血圧合併肺線維症に対する PAH 治療薬の効果

ニース会議では、努力肺活量が予測値の70%以上の IPF 症例に合併した肺高血圧の治療については、PAH 治療ガイドラインに従うことを検討とされた。しかし IPF に合併した肺高血圧症に対する PAH 治療薬の効果については、まだ十分なエビデンスはない状況である⁸⁾。

PAH 治療薬のうち、phosphodiesterase-5 (PDE-

5) 阻害薬であるシルデナフィルの IPF に対する効果を検討した STEP-IPF では、主要評価項目である6分間歩行距離は改善しなかったが、副次評価項目である呼吸困難・健康関連 QOL、PaO₂、DLco の改善が報告された⁹⁾。また STEP-IPF の症例の中で、心エコーで右室収縮機能の低下がある症例では6分間歩行距離に対する効果も報告されている¹⁰⁾。抗線維化作用を期待されて軽症から中等症の IPF を対象としたエンドセリン受容体拮抗薬の試験では、ボセンタン¹¹⁾、アンブリセタン¹²⁾、マシテンタン¹³⁾ のいずれも有効性は証明されず、アンブリセタンに関してはむしろ有害であったという結果であった。ただし、これらの試験では肺高血圧を合併した症例のみを対象としたものではなかった。

ボセンタンでは IPF または NSIP に合併した肺高血圧症に対する効果についても検討されたが、主要評価項目の肺血管抵抗の低下は見られなかった¹⁴⁾。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアートは間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対し心拍出量や肺血管抵抗の改善効果が報告されている¹⁵⁾。リオシグアートは現在第三相試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02138825) が実施中で、その結果が待たれる。

今後の方針

実際に肺高血圧を合併した IPF 患者の背景やマネージメントがどのようになされていて、経過や予後がどのようなものであるか、に関しては十分なデータが不足している。現在本邦では、呼吸不全に関する調査研究班主導の、「呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同前向き症例登録研究 (Japan Respiratory PH Study:JRPHS、UMIN000011541)」による症例登録が進行中である。この研究では、

右心カテーテル検査で診断した呼吸器疾患に伴う肺高血圧症を対象とし、診断時の患者背景やデータ、呼吸器疾患の詳細についても Web 上のデータベースに入力することができる。さらに治療内容や肺動脈圧などのデータもフォローアップし、そこから得られる全日本施設での動向、多数症例の治療経過をもとに、本病態にどのように取り組むべきかを見出すというものである。肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略を検討する上で、この研究に参加する施設を増やし症例登録を促進することにより、全日本の代表施設を網羅した研究として発展させたいと考えている。

今後、この前向き症例登録である JRPHS のデータを用い、IPF と f-NSIP との違い、今後使用が予想される Nintedanib の肺高血圧への影響、長期酸素療法導入の肺高血圧への効果などの研究が行うことができると期待される。

参考文献

- 1) Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al: Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am CollCardiol.* 2009; 54: S55-S66.
- 2) Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2014;52:167-72.
- 3) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.
- 4) Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007 ;30:715-21.
- 5) Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, et al. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2012 ;106:1613-21.
- 6) Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2013;85 :456-63.
- 7) 谷口博之, 八木光昭, 木村智樹, 他:呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 24 年度報告書 2013:285-291
- 8) Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013 ;62 :D109-16
- 9) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:620-628.
- 10) Han MK1, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013 ;143:1699-708.
- 11) King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ;184:92-9.
- 12) Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 ;158:641-9.
- 13) Raghu G1, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013 ;42:1622-32.
- 14) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ;190:208-17.
- 15) Hoepfer MM1, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J.* 2013 ;41:853-60.

新重症度分類策定に基づく治療戦略

Therapeutic strategy based on a new severity classification.

高橋 弘毅¹、谷口 博之²、近藤 康博²、千葉 弘文¹、
井上 義一³、小倉 高志⁴、喜舎場 朝雄⁵、本間 栄⁶

Hiroki Takahashi¹, Hiroyuki Taniguchi², Yasuhiro Kondoh², Hirofumi Chiba¹, Sakae Homma³

1 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

2 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

3 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

4 神奈川県立循環器呼吸器センター

5 沖縄県立中部病院呼吸器内科

6 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野

1 Sapporo Medical University School of Medicine 2 Tosei General Hospital

3 Toho University Omori Medical Center

【背景】 特発性肺線維症 (IPF) の重症度と予後は患者間で大きく異なり、それらの正確な判定は臨床上極めて重要である。国内で用いられている重症度分類 (国内分類) は低酸素血症と運動耐容能からなる日常生活動作 (ADL) を重視した独自の評価法である。一方、国際的には肺移植適応判定を意識し提唱された GAP スコアに基づく病期分類 (GAP 分類) が用いられている。

【目的】 国内分類と GAP 分類を ADL 評価能と予後予測能の面から比較検討する。

【方法】 2003 年から 2007 年に IPF と認定された北海道在住患者 553 名の患者データを使用し、両分類間における予後予測への精度を比較した。

【結果】 国内分類による患者数内訳は I 度 185 例 (37%)、II 度 59 例 (12%)、III 度 122 例 (24%)、IV 度 136 例 (27%)、GAP 分類では stage I 140 例 (53%)、stage II 113 例 (42%)、stage III 13 例 (5%) であった。両分類間には弱い正相関 ($r=0.385$, $p<0.001$) がみられたが、乖離例が少なからず存在し、ADL 評価においては国内分類が優っていた。国内分類と GAP 分類の重症度・病期と予後の間に有意な相関を認めしたが、予後因子の多変量解析においては GAP 分類のほうが精度において優っていた。

【結論】 ADL の程度と予後予測の両方を正確に判定するためには、国内分類と GAP 分類を参考に新重症度分類を策定する必要がある。

【Background】 The precise assessment of severity and prognosis in each patient with IPF is very important because their clinical courses are widely variable. Japanese severity classification of IPF is domestic and reflects ADL assessed by hypoxemia and exercise tolerance.

【Objective】 We compared Japanese severity classification with GAP classification applied internationally in the assessment of prediction of prognosis.

【Design】 Hokkaido prefecture as the cohort of IPF among Japanese was selected. On the basis of the clinical records of 553 patients who were diagnosed IPF between 2003 and 2007, we conducted a retrospective prognostic analysis.

【Results】 The Japanese severity classification showed that there were 185 (37%) patients with stage I, 59 (12%) with stage II, 122 (24%) with stage III, and 136 (27%) with stage IV. GAP

classification showed that there were 140 (53%) patients with stage I , 113 (42%) with stage II , and 13 (5%) with stage III . A week correlation was observed between the classifications ($r=0.385$, $p<0.001$). However, there were more than a few patients who showed discrepancy in grade between the classifications. Both classifications showed the correlation with prognosis. Multivariate analysis showed the superiority of GAP classifications to Japanese severity classification in sensitivity.

【Conclusion】 To assess both of ADL and the prediction of prognosis with precision, it is necessary for a new disease severity classification to be developed in reference to domestic classification and GAP classification.

A. 研究目的

特発性肺線維症 (IPF) の臨床経過には個人差があり、長期安定している例から急速な経過をたどる例までさまざまである。したがって、患者毎の確度の高い重症度判定と予後予測が臨床重要である。国内の重症度分類 (国内分類) は安静時動脈血ガス分析と 6 分間歩行試験の経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 最低値を組み合わせ、低酸素血症と日常生活動作 (ADL) を重視した日本独自のものであり、これまで予後予測面でのエビデンスに乏しかった。一方、欧米では、Ley らが GAP (gender-age-lung physiology) スコアに基づく病期分類 (GAP 分類) を提唱し予後予測に有用と報告している¹⁾。この分類は肺移植適応判定にも適合するように設定されている。我が国においても、国際標準化にも対応可能な新重症度分類の策定が必要と考える。しかしながら、IPF の疫学データに関しては、欧米とアジアでの地域・人種間差

が指摘されており²⁾、欧米の GAP 分類がそのまま適用できるかについては疑問も残る。今回、我々は新重症度分類策定の前段階として、低酸素症を重視した国内分類の予後予測能を評価し、欧米の呼吸機能を重視した GAP 分類と比較検討した。

B. 研究方法

2003 年から 2007 年に北海道で特定疾患申請を受理された IPF 患者 553 名を対象とした予後調査 (北海道コホート)³⁾ において、申請元の各施設より予後調査票が回収できた 502 名の各種臨床パラメーターを分析した。そのうち、DLCO 未記載例を除く 266 例において GAP 分類での検討が可能であった。GAP 分類¹⁾ を用い、性別、年齢、努力性肺活量 (%FVC)、肺拡散能 (%DLCO) の 4 つのパラメーターに重み付けをして算出されるスコアを元に対象患者を 3 つの病期 (stage I, II, III) に区分した。1) 国内分類と GAP 分類の重症

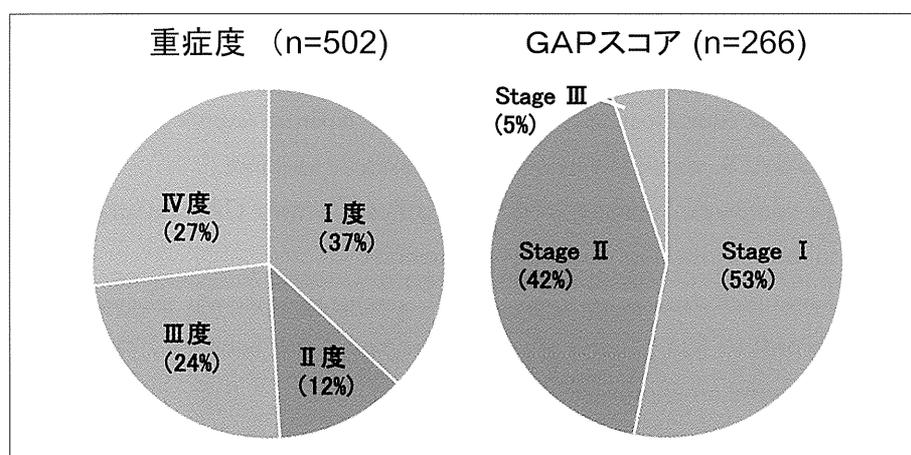


図 1 申請時重症度および GAP モデルの症例分布

度別患者分布、2) 両分類の患者分布の一致に関する相関解析、3) Cox 比例ハザードモデルを用いた両分類の予後予測能に関する比較を行った。

C. 研究結果

1) 国内分類と GAP 分類上の患者分布

特定疾患申請時において、国内分類による重症度別内訳は I 度 185 例 (37%)、II 度 59 例 (12%)、III 度 122 例 (24%)、IV 度 136 例 (27%) であり、軽症例 (I 度 + II 度) と重症例 (III 度 + IV 度) の割合はほぼ等しかった。一方、GAP 分類による病期別内訳は、stage I 140 例 (53%)、stage II 113 例 (42%)、stage III 13 例 (5%) で、stage I の軽症例が約半数を占めた。(図 1)

2) 両分類の患者分布の一致に関する相関解析 (表 1)

表 1 日本における重症度分類と GAP モデルの比較

GAP \ 重症度	重症度			
	I 度	II 度	III 度	IV 度
Stage I	77	24	32	15
Stage II	31	11	37	39
Stage III	2	0	3	10

Pearson の相関係数: $r=0.385$ $p<0.001$

表 2 Cox ハザード分析 (多変量解析)

独立変数	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
年齢	1.012	0.990-1.034	0.281
性別			
男性	1.000		
女性	0.975	0.618-1.538	0.913
喫煙歴			
なし	1.000		
あり	1.128	0.739-1.720	0.576
安静時 PaO ₂	0.997	0.990-1.005	0.482
%VC	1.002	0.996-1.007	0.549
%D _{LCO}	0.997	0.990-1.005	0.470
重症度	1.296	1.053-1.594	0.014
GAP スコア	1.618	1.131-2.313	0.008
パチ指			
なし	1.000		
あり	0.858	0.600-1.227	0.401

強制投入法: 単変量解析で p 値 < 0.1 の独立変数と临床上重要な独立変数を投入

両分類間に弱い正相関を認めた ($r=0.385$, $p<0.001$)。しかし、stage I 148 例のうち、重症例 (III 度 + IV 度) が 32% (32+15 例) を占め、病期と重症度との乖離例が少なからず存在し、ADL を反映する評価法としては国内分類のほうが優れていた。

3) Cox 比例ハザードモデルを用いた両分類の予後予測能に関する比較

図 2、3 に国内分類上の重症度別、GAP 分類上の病期別の生存曲線を示す。いずれも、ログランク検定で有意差を認めた。申請時の各臨床パラメーター、重症度、病期を独立変数とした多変量解析では、重症度と病期が予後を反映する有意な因子として残り、ハザード比は病期のほうが大きかった (表 2)。

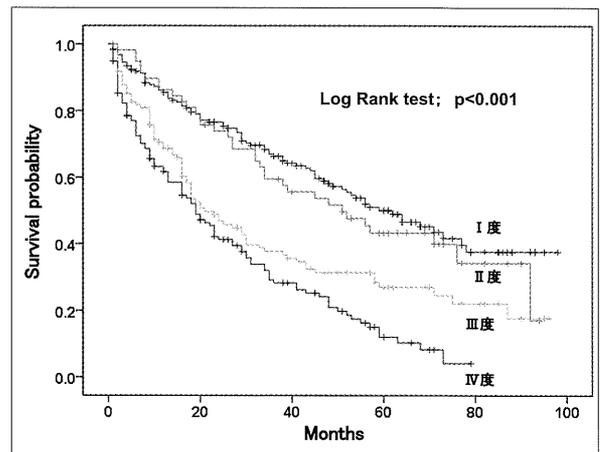


図 2 日本における重症度 生存曲線

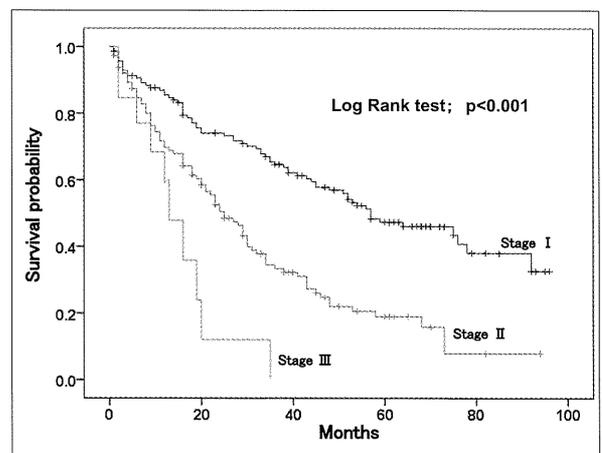


図 3 GAP モデル 生存曲線

D. 考案

日本の重症度分類は、安静時動脈血ガス分析と 6 分間歩行試験という、どこの施設でもすぐに計測できる簡便なパラメーターからなり、現状の ADL を反映しており、日常臨床においても有用な分類である。しかしながら、重症度 I 度で労作時 desaturation の有無が問われておらず、一部で予後不良の重症例が看過されている可能性があることや、日本独自の分類であり国際的に認知されていない等の問題点もある。

一方、米国から 2012 年に提唱された GAP 分類¹⁾は、性別、年齢、努力性肺活量、肺拡散能の 4 パラメーターを元に 3 つの病期に区分されるもので、予後予測に優れており、また、病期毎に推奨される診療指針（モニター間隔、肺移植の必要度等）が設定されている点が特筆される。ただし、欧米とアジアでは IPF の疫学上の違いが指摘されており²⁾、この分類がそのまま日本人にも適合するとは限らない。

今回の北海道コホートに基づく検討によって、GAP 分類は日本人においても予後予測に有用であることが判明した。ただし、臨床調査個人票に GAP 分類に必要な %DLCO が記載されていないため、GAP スコアを算出できない症例が数多く存在した。その理由として、著しい肺活量低下のため DLCO 測定不能患者であった可能性と機器未整備のため DLCO 測定不能施設であった可能性が示唆される。また、今回の検討では病期と重症度との乖離例が少なからず存在しており、したがって、GAP 分類だけで重症度評価を行うと、ADL が明らかに低下した重症患者を登録外とってしまうリスクを生むことが判明した。新たに策定する重症度分類は、欧米の基準とのダブルスタンダードにならないこと、簡便なパラメーターから構成されること、日本人の ADL と予後をよく反映することを目指して検討していく必要がある。

E. 結論

ADL の程度と予後予測の両方を正確に判定するためには、国内分類と GAP 分類を参考にして、

簡便でかつ日本人の ADL と予後をよく反映した新重症度分類の策定が必要である。

参考文献

- 1) Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684-691.
- 2) Natsuizaka M, Chiba H, Kudo K, et al. Epidemiological Survey of Japanese Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Investigation of Ethnic Differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:773-9.
- 3) 千葉弘文、夏井坂元基、高橋弘毅：北海道における臨床個人調査票に基づく特発性肺線維症の疫学調査（北海道 study）. 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 25 年度研究報告書 :131-136.

研究報告

I. 特発性間質性肺炎分科会報告

(2) 慢性進行性肺線維化症例の疫学・治療法検討部会