

IPs診断と治療の手引き・IPF治療ガイドライン部会報告

研究分担者 坂東政司（自治医科大学教授）、本間栄（東邦大学教授）

研究要旨

【背景と目的】本部会の任務は、2018年9月にATS/ERS/JRS/ALATによる特発性肺線維症（IPF）の診断に関する実臨床ガイドライン（GL）が改訂されたことを踏まえ、現在わが国で使用されている「特発性間質性肺炎（IIPs）診断と治療の手引き改訂第3版」の改訂作業を支援するとともに、新しい臨床試験やリアルワールドデータなどのエビデンスを創出・評価し、「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」の改訂準備作業を行うことである。【結果】今年度は、主に以下の3項目に関する調査研究を行った。患者勉強会におけるアンケート調査（GL認知度に関する実態把握）、IIPs診断と治療の手引き改訂第4版作成に向けた日本呼吸器学会（JRS）びまん性肺疾患診断・治療GL作成委員会への提言、IPFの治療GL改訂に向けたわが国のリアルワールドエビデンスの創出（IPFに対する抗線維化薬2剤併用療法の有効性および安全性に関する多施設共同アンケート調査研究）【結論】本部会では、「IIPs診断と治療の手引き」および「IPFの治療GL」の改訂準備作業を行うことにより、治療GLを普及させ、指定難病であるIIPsの実臨床における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進した。治療GLは徐々に普及してきており、今後も患者および家族とともに非専門医や医療スタッフへの普及・啓蒙活動の継続が重要であると考えられた。

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は、一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な組織変化をきたす予後不良な疾患である。IPFの標準的な治療戦略は依然確立されていないが、抗線維化薬であるピルフェニドンおよびニンテダニブが薬物療法の中心的役割を果たしている。

わが国では、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎（IIPs）の診療現場における意思決定を支援する解説書として、日本呼吸器学会（JRS）作成の「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」が2004年に刊行され、2016年12月に改訂第3版が刊行された<sup>1)</sup>。また2017年2月には、本調査研究班により国際治療ガイドライン（GL）<sup>2)</sup>を遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理法を提示することを目的とした「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」が刊行された<sup>3)</sup>。

本部会の目的は、2018年9月にATS/ERS/JRS/ALATによるIPFの診断に関する実臨床GLが改訂<sup>4)</sup>されたことを踏まえ、現在わが国で使用されている「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂第3版」（JRS作成）の改訂作業を支援するとともに、新しい臨床試験やリアルワールドデータなどのエビデンスを創出・評価し、「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」の改訂準備作業を行うことである。また、治療GLを普及させ、難治性びまん性肺疾患であるIPFの実臨床における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することも本部会の重要な役割の1つである。

B. 研究方法

今年度は、患者勉強会におけるアンケート調査（GL認知度に関する実態把握）、IIPs診断と治療の手引き改訂第4版作成に向けたJRSびまん性肺疾患診

断・治療GL作成委員会への提言および、IPFの治療GL改訂に向けたわが国のリアルワールドエビデンスの創出（IPFに対する抗線維化薬2剤併用療法の有効性および安全性に関する多施設共同アンケート調査研究）を行った。

C. 結果

1. 患者勉強会におけるアンケート調査（GL認知度に関する実態把握）

2019年11月3日に行われた第8回間質性肺炎/肺線維症勉強会（横浜）において、IPFの治療GLの普及・認知度に関するアンケート調査を行った。これまでに実施した5回のアンケート調査における回答者数と回答者の内訳、診療満足度を表1に示す。毎年約150～250名の参加者から回答が得られ、関東・関西ともに経年的に患者の診療満足度は改善していた。図1に過去3年間の本GLの認知度を示す。今回の勉強会に参加したIPF患者42名および患者の家族・友人31名の中で本GLを知っていたのは、それぞれ13名（31.0%）、6名（19.4%）であった。本GLの認知度は依然低いものの、これまでと比べ今回は増加していた。本GLの情報の入手経路は、インターネットからの情報入手が多かったが、診療を担当する医療機関の主治医や医療スタッフ、患者勉強会から情報を入手したとの回答もあった。

2. IIPs診断と治療の手引き改訂第4版作成に向けたJRSびまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会への提言

本調査研究班の班員を対象に実施した改訂第3版の加筆・修正すべき点に関するメールアンケート調査結果を踏まえ、IPF診断のフローチャートの改訂とともに、progressive fibrosing interstitial lung diseases（PF-ILDs）と緩和ケアの項目を新設し、working diagnosisやMultidisciplinary

discussion (MDD)、クライオバイオプシーなどについても詳しい解説を加えることを、JRS びまん性肺疾患診断・治療 GL 作成委員会に提言した。2019 年 10 月に JRS 理事会で改訂作業が承認され、直ちに執筆依頼を開始し、2020 年 12 月に「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 2021 (改訂第 4 版)」として刊行予定である。

3. IPF の治療 GL 改訂に向けたわが国のリアルワールドエビデンスの創出 (IPF に対する抗線維化薬 2 剤併用療法の有効性及び安全性に関する多施設共同アンケート調査研究)

「IPF の治療ガイドライン 2017」では、CQ7 で「IPF 患者にピルフェニドンとニンテダニブの併用を行うべきか？」に対して、「推奨は、現時点では結論づけられない」と記述されており、今回、わが国のリアルワールドエビデンスの創出を目的とし、IPF に対する抗線維化薬 2 剤併用療法に関する有効性及び安全性に関する多施設共同アンケート調査研究を行った。本調査研究班に所属する 14 施設から 46 例の回答があった。表 2 に併用療法開始時の患者背景 (43 例) を示す。平均年齢は 66.4 歳で、男性が 32 例 (74%) であった。平均%FVC は 59.4%、平均%DLco は 46.2% で、重症度 IV が最も多かったが、重症度 I/II も 10 例含まれていた。併用療法の開始理由は、1 剤目の効果不十分が最も多く 35 例 (81.4%) で、ピルフェニドンからニンテダニブへの変更が 33 例 (76.7%) であった。有害事象では、肝酵素上昇が 45.7%、下痢が 34.8%、食欲低下が 28.3%、悪心が 21.7% に認められた。本研究の解析結果は、2020 年の欧州呼吸器学会で発表予定である。

また、2017 年以降に報告された新たな臨床試験などのエビデンスについて、スコーピングサーチを継続中であり、次回改訂の基礎資料とする予定である。

#### D. 考察

今回、日本の実情にあった治療・管理に特化した形式で刊行された「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」の認知度について、これまでと同様、患者勉強会への参加者にアンケート調査を行った。診療 GL とは、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨を含む文書で、患者と医療者を支援する目的で作成されており、臨床現場における意思決定の際に、判断材料の 1 つとして利用できる<sup>6)</sup>。本 GL も、IPF 患者ケアの向上、診療体制の構築、臨床研究の推進に向けた起点として活用されることを期待して作成された。刊行から約 3 年経過しても本 GL の認知度は依然低いものの、徐々に認知度は増加しており、今後も引き続き、難治性びまん性肺疾患である IPF の臨床現場における医療の質のさらなる向上を図り、国民への研究成果の還元を一層促進させるために、呼吸器専門医のみならず、非専門医やかかりつけ医、医療スタッフに情報提供を行うことが重要であると考えられた。また、患者ならびに

その家族に対して本 GL に関する情報提供を積極的に行うためには、患者・家族のための患者勉強会の開催や GL 簡略版の作成などの対策が重要であると考えられた。

また今回、IPF の治療 GL 改訂時におけるわが国のリアルワールドエビデンスの創出を目的とし、IPF に対する抗線維化薬 2 剤併用療法の有効性及び安全性に関する多施設共同アンケート調査研究を行った。IPF に対する薬物療法として、2 つの抗線維化薬 (ピルフェニドンおよびニンテダニブ) が適応承認され、実臨床の現場で使用されている。しかし、抗線維化薬単剤療法での治療効果不十分例や無効例も経験され、2 剤併用療法が治療選択肢の 1 つとなりうる。一方、現在わが国の IPF 治療は、2017 年に刊行された IPF 治療 GL を参考に、方針が決定されているが、ピルフェニドンとニンテダニブの併用療法に関しては、推奨できるエビデンスが乏しいとの理由により、推奨は結論づけられないと記述されている。また、2018 年には海外から第 IV 相臨床試験として、2 剤併用療法の安全性が報告<sup>7,8)</sup>されたが、国内では第 IV 相臨床試験を行う予定はなく、また国内外でピルフェニドンの承認用量が異なることから、日本人集団における安全性は依然不明である。本研究結果から、わが国の実臨床においても一部の施設では 2 剤併用療法が実施され、限られた症例数ではあるものの安全性に新たなシグナルは認めなかった。

#### E. 文献

- 1) 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 3 版 南江堂 東京 2016 .
- 2) Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3-e19.
- 3) 日本呼吸器学会 (監修), 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会 (編) : 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017 南江堂 東京 2017 .
- 4) Raghu G, et al. Diagnosis of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: e44-e68.
- 5) Homma S, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig 2018; 56:268-291.
- 6) 小島原典子, 他 . Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 ([http://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance\\_2017](http://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017))
- 7) Vancheri C, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.

Results of the INJOURNEY trial. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 356-363.

8) Flaherty KR, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2018; 52:1800230.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

	2015年(関東) 249名	2016年(関西) 174名	2017年(関東) 230名	2018年(関西) 206名	2019年(関東) 150名
年齢 ※ ( )内は回答率	60.84(90.7)	57.68(92.0)	56.15(90.9)	61.09(97.6)	59.4(98.0)
性別 男性/女性	101/128(92.0)	71/91(93.1)	87/134(96.1)	88/115(98.5)	69/79(98.7)
立場 患者/非患者	114/104(87.6)	79/81(92.0)	94/129(97.0)	93/110(98.5)	82/64(97.3)
IPF	60	23	39	33	45
IPF以外のIPFs	16	17	13	24	8
その他のIP	31	30	26	30	21
他疾患	7	8	9	3	5

Q. これまで受けてきた診療に満足していますか？

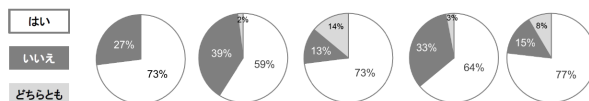


表 2

併用療法開始時患者背景

Patients	43
Male	32 (74.4)
Age, years	66.4 ± 10.3
Weight, kg	60.4 ± 15.7
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.7 ± 5.3
FVC, % predicted (n=37)	59.6 ± 18.3
DLCO, % predicted (n=31)	46.2 ± 16.3
Severity (I/II/III/IV/undetermined)	9/ 1/ 7/ 18/ 8
GAP stage (I/II/III/undetermined)	10/ 19/ 5/ 9
Duration of previous treatments, months	27.4 ± 22.9
Home oxygen therapy	21 (48.8)
Treatments	
Prednisolone or methylprednisolone	17 (39.5)
Immunosuppressants	5 (11.6)
NAC	2 (4.7)
None	25 (58.1)

Mean ± standard deviation or number (%)

図 1

Q. 2017年に作成された日本のIPFの治療ガイドラインの存在をご存知でしたか？

