



2012年4月25日放送

## 「特発性肺線維症の診断と治療、今後の展望」

自治医科大学 呼吸内科教授  
杉山 幸比古

### はじめに

特発性肺線維症（以降 IPF と略します）は、原因不明の間質性肺炎の中でも最も患者数が多く、かつ予後がきわめて悪い疾患です。最近の我々の厚労省研究班での疫学調査では、全国に約1万数千人の患者さんがいると考えられています。そして厚労省より難病の一つとして指定されています。

### 疫学調査・北海道Study

札幌医科大学・高橋弘毅教授

・特発性間質性肺炎の有病率(2008年8月)

**10万人 対 11.8人**

日本全体では最も少なくみつもって  
**約15000人**

(特発性肺線維症 約1万数千人)

### IPF の診断

それでは、まず最初に IPF の診断についてお話ししたいと思います。IPF は慢性の疾患で、数年間の病歴があるのが普通ですが、最近では CT 健診で発見される無症状の初期例もあります。年齢的には 65 歳以上の高齢者に多く、圧倒的多数の方が喫煙者です。職業との関連もみられ、鉄工所、鉄道関係、解体業など何らかの粉塵暴露がみられる方が多いようです。自覚症状としては、徐々に進行する労作時の息切れですが、乾性咳嗽を伴う方もおられます。同じ高齢者 smoker で労作時息切れを主訴とする疾患に COPD がありますが、日本人の COPD は肺気腫型の為、ヤセが目立ちますが IPF の患者さんの多くは、太った方が多いという特徴があります。パチ状指がみられる方も多く、聴診しますと背中の方で、きわめて特徴的なパリパリという捻髪音、fine crackles が聴取できます。血液検査所見では、KL-6、SP-D といった新しい間質性肺炎マーカーの上昇がみられます。KL-6 は通常 1000 前後の例が多く、4000 とか 5000 を越える例では、慢

性過敏性肺炎をむしろ疑う必要があります。呼吸機能検査を行うと、通常、肺活量 (VC) の低下、一秒量・一秒率は正常、肺拡散能 (DLco) の低下がみられます。

診断に役立つのはやはり、画像所見であり、胸部単純写真では肺野の縮小と横隔膜上部、肺の辺縁部での網状影・すりガラス影といった、間質性の陰影がみられます。最も診断に有用なのは、HR-CT 所見で、末梢優位、下肺野背側優位の間質性陰影がみられ、蜂巣肺 honeycomb lung と呼ばれる所見が見られ、他の疾患を示唆する所見がなければ、HRCT で IPF と診断することも可能です。典型的な HR-CT 所見が得られない特発性間質性肺炎例では、さらに胸腔鏡下肺生検などの外科的肺生検を行って、病理学的に usual interstitial pneumonia (UIP) という病理組織像が確認されると、IPF の確定診断ということになります。特発性間質性肺炎には7つの病型が現在含まれていますが、特に鑑別として問題となるのは非特異性間質性肺炎 (NSIP) で、NSIP はステロイドが効果を示す疾患で治療法が異なってくるため、診断が重要となります。他に、慢性過敏性肺炎や、膠原病に合併する間質性肺炎の可能性を慎重に診断していく必要があります。

## 治療

それでは次に、IPF の治療についてお話ししたいと思います。IPF に対しては、従来、明らかに予後を改善する治療薬はなく、安定している例では無治療で経過をみる場合もあります。ステロイドさらには免疫抑制剤の投与も実際には行われてはいますが、効果は否定的です。そういった中で、近年新しく導入された薬剤として N-アセチルシステイン (NAC) の吸入があります。元々、去痰薬として認可されている薬ですが、抗酸化作用があり、IPF 患者の一部で有用性が示されています。NAC の利点は、副作用が殆どない点ですが、超音波ネブライザーを購入して頂く必要があるのと、吸入で 20 分位かかるということがあげられます。

近年最も注目されているのは、有効な治療薬のなかった中で、世界初の抗線維化薬として日本で治験が行われ成功した、ピルフェニドンです。ピルフェニドンには抗炎症作用と共に抗線維

### N-アセチルシステイン(NAC)

- ・グルタチオンの前駆物質として抗酸化作用
- ・直接、活性酸素のスキャベンジャーとしても作用
- ・炎症性サイトカイン産生を抑制
- ・肺胞上皮細胞における上皮-間葉転換(EMT)抑制

### わが国でのPirfenidone治験

- (1)第Ⅱ相試験(2000年12月~); 107名
- ・特発性間質性肺炎慢性型
  - ・安静時PaO<sub>2</sub> ≥ 70 Torr、労作時SpO<sub>2</sub> ≤ 90%
  - ・Primary endpoint  
トレッドミルを用いた6M定速歩行時の lowestのSpO<sub>2</sub>変化、Δ SpO<sub>2</sub> area

化作用があり、日本での第Ⅱ相に続く第Ⅲ相試験により、投与開始から 52 週時点での肺活量の低下抑制と無増悪生存期間の延長が示されました。この結果は、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・改善に至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、世界に先駆け 2008 年 10 月に承認され、12 月に発売されました。現在、ピルフェニドンは実地医療で広く使用可能となり、その使用経験の検討も積み重ねられてきています。ピルフェニドンは軽・中等症での効果が期待できますが、中には在宅酸素療法を行っていたような重症例での著効例の報告もあり、ピルフェニドンが著効する IPF のサブグループの存在も示唆されるところです。今後のさらなる症例の集積と、適切な投与のタイミングの検討も必要でしょう。当初懸念された日光過敏症については、帽子等の防御、サンスクリーン薬の塗布で殆ど問題なく、むしろ胃腸障害が問題となる例が多いようです。この場合、投与量の減量や、各種の胃腸薬の投与で対応可能な場合も多いようです。効果がみられた例では、中断せずに続けることが重要です。ピルフェニドンは作用機序として、炎症性サイトカインや活性酸素種の抑制とともに、線維化に関与する TGF- $\beta$ 、PDGF などのサイトカインの産生抑制、コラーゲン生合成抑制、線維芽細胞の増殖抑制といった多彩な作用を有していることが判ってきています。

さらに現在、線維化に関与する 3 つのサイトカインのキナーゼを阻害する、全く新しい薬剤の BIBF1120 が開発され日本を含む全世界において治験が進行中です。BIBF の第Ⅱ相試験の結果では、肺活量の低下抑制と共に、急性増悪の頻度抑制が dose dependent

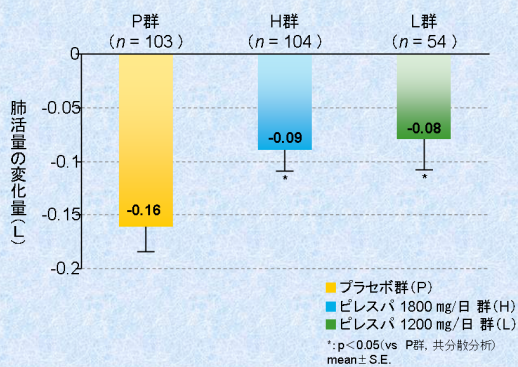
## (2)第Ⅲ相試験(2004年7月～);267名

- ・IPF
- ・6MWT(定速)SpO<sub>2</sub>最低値 $\geq$ 85%かつ  
安静時SpO<sub>2</sub>との差が5%以上
- ・Primary endpoint 肺活量の変化( $\Delta$ VC)
- ・secondary (1)無増悪生存期間  
(2)6MWT  $\Delta$  lowest SpO<sub>2</sub>

## 第Ⅲ相の結果

- ・ $\Delta$ VC — 低下を抑制
- ・層別解析 — 投与前の%肺活量が  
70%以上という比較的軽症例で効果が著明
- ・無増悪生存期間 — 高用量群で有意に延長
- ・ $\Delta$  lowest SpO<sub>2</sub>、AE頻度 — 3群間で有意差なし  
(Taniguchi, Eur Respir J 2010)

## 肺活量の変化量(FAS):52週



に認められた点も注目される所です。その他、レシチン化したスーパーオキシド・デイスミッターゼ (PC-SOD) の吸入の治験も現在進行中です。今後は例えば NAC+ピルフェニドンやさらに BIBF などの併用療法といったものも検討されていくでしょう。

## 今後の展望

最後に、この難治性疾患 IPF の今後の展望について少しお話ししたいと思います。IPF の経過を観察していく上で、きわめて重要なポイントとして高率の肺癌の合併がおきてくる点と、多くの例での予後規定因子となる急性増悪の問題とがあります。IPF 患者では、30%以上の高率に肺癌が合併するとされ、特に喫煙者の IPF では大きな問題です。IPF 合併肺癌では治療上の問題が様々にあり、手術時の IPF 急性増悪の問題、化学療法時のやはり急性増悪の問題が重大です。我々のびまん性肺疾患に関する調査研究班では、この問題を重点項目としてとらえ、外科手術の問題については呼吸器外科学会と合同で、そのリスク因子の洗い出しを行っています。化学療法についても、全国の症例の検討から、現時点では、カルボプラチン+パクリタキセルが比較的安全なメニューであることを報告しています。

急性増悪については、従来から有効な治療法がなく、ステロイドパルス療法に免疫抑制剤を加えるといった治療法でしたが、近年、ポリミキシン B を用いたカラム (PMX) を使って、直接血液浄化を行う治療法が試みられ、有効であった例の報告がいくつかされています。現在、こういった例のまとめを行うと共に、新たな前向きのプロトコルを用いた試験の企画が進行しています。また、大きな課題として世界初の抗線維化薬ピルフェニドンをどのように使ったらよいか、併用療法はどうなるのかといった課題があります。創薬と共に薬を育てる育薬といった観点が求められると考えます。また、新たな薬剤を創薬していく基盤としての病態の研究も重要であり、肺の線維化に対する基礎研究の推進も必要でしょう。

近年、再注目されている病態として、上肺野に気腫があり、下肺野に線維化が進行する気腫合併肺線維症があります。本病態については、古くから日本では非定型例 B 群としてすでに認識されていましたが、近年ヨーロッパから、combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) として報告され再注目されています。この病態では、VC や一秒量が比較的保たれる一方、DLco が著明に低下するといった肺機能上の特徴や、高率に肺癌を合併するのではといった報告もあります。私達の厚生労働省「びまん性肺疾患に関する調査研究」班ではさらに、患者さんやその御家族の日常の苦痛を少しでも減らし、QOL 改善を目指して、情報交換なども含めた患者会の創設を現在、企画している所です。難病である IPF について現状をお話しさせていただきました。