

特集

特発性肺線維症の診断と治療

片岡 健介*

I. 特発性肺線維症の診断

IPF (idiopathic pulmonary fibrosis；特発性肺線維症)は原因をまったく有さない特発性間質性肺炎の一病型であり、特発性間質性肺炎の中では最も高頻度にみられ、半数以上を占めている。IPFの臨床経過は、通常、慢性かつ進行性であり、不可逆的な肺の線維化病変の拡大につれて、拘束性の呼吸機能障害が進行する。

びまん性肺疾患のなかの特発性間質性肺炎は、疾患分類や診断基準についても時代的な変遷があり、診断学についても進歩し続けている。わが国では2004年に第1版が発行されて以来、診断における着実な進歩を反映しながら改訂が繰り返され、2022年に「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂第4版」¹⁾が出版された。現在、IPFの診断については、臨床情報を扱う呼吸器内科医、HRCT (high-resolution computed tomography；高分解能CT)を読影する放射線診断医、病理組織所見を検鏡する病理診断医の多分野の相互議論による合議診断がゴールドスタンダードとなっている。IPFの病理組織所見は、UIP (usual interstitial pneumonia；通常型間質性肺炎)を呈するが、病理組織学的な検査が行えなくても、HRCTにて、画像パターンで定義されたUIPパ

ターンが確認される場合には、臨床情報を組み合わせてIPFと診断確定される。

II. 特発性肺線維症の治療

1. 最新ガイドラインについて

IPFは特発性間質性肺炎のなかでも、予後不良な一群であるが、進行経過には個人差が大きく、また個々の症例においても、進行スピードは一定でなく、およそ4割の死因を占める急性増悪を発症することもあるため、予後の予測が難しい。

日本では、2023年に、IPF治療の新たなエビデンスを集積して、6年ぶりの改訂となる「特発性肺線維症の治療ガイドライン2023改訂第2版」²⁾が発刊された。本稿では、この治療ガイドラインの主要ポイントをピックアップし、臨床の現場に応用する際の留意点やガイドラインの限界、さらにIPF診療に関する将来展望を含めて述べる。

「特発性肺線維症の治療ガイドライン2023改訂第2版」は、IPF患者の合理的な治療法、処置の概説を行うことを主眼としている。CQ (clinical question)としては慢性期9つ、急性増悪7つ、合併肺癌5つ、肺高血圧症1つの合計22個が挙げられており、それぞれについて、GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation)システムに則った推奨の強さが提示されている(表1, 2)。これに加えて進行期の2つのCQについては、根拠となるような比較試験がなく、エビデンスレベルの言及が困難なため、エキスパートコンセンサスに基づいてアドバイスコメントとして提示されている。

— Key words —

抗線維化薬, ガイドライン, ステロイド, 免疫抑制薬

* Kensuke Kataoka：公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 部長

表1 エビデンスの強さ

エビデンスの強さ	記号
高	A
中	B
低	C
非常に低	D

2. 慢性期治療

(1) 抗線維化薬

現在、使用可能な抗線維化薬であるピルフェニドンとニンテダニブはそれぞれについて、複数の RCT (randomized controlled trial; 無作為化比較試験) によりプラセボに対する有効性が証明されており、現在、慢性期 IPF 治療の第一選択と考えられている^{3, 4)}。RCT の統合解析や市販後の使用経験も蓄積され、生命予後延長効果も報告されており、CQ4 と CQ5 にて、投与することを提案されている(エビデンスの強さ B)。この 2 剤の差異や使い分けについての詳細は記載されていない。両剤は作用機序が異なるものの、主要評価項目とされる努力性肺活量低下抑制効果は、およそ同等と考えられている。実臨床においてはそれぞれの有害事象のプロファイル(ピルフェニドンでは 51.7 % に光線過敏症、ニンテダニブでは 56.1 % に下痢)を加味して選択されることが多い。また、ガイドラインでは、CQ7 として、これら 2 剤の併用療法は行わないことを提案されている(エビデンスの強さ D)。作用点異なるこの 2 剤のコンビネーションは、概念的には、相加もしくは相乗的効果を発揮する期待もあり、複数の試験が行われているが、治療効果に関するエビデンスは不十分であり、併用療法は臨床でも一般には使用されていない⁵⁾。

(2) ステロイドと免疫抑制薬

IPF 以外の特発性間質性肺炎では、薬物療法の主軸とされているステロイドに関連して、ステロイド単独療法(CQ1)、ステロイドと免疫抑制薬

表2 推奨の強さの用語

推奨の強さ	表現
強い推奨	～する／しないことを推奨する
弱い推奨	～する／しないことを提案する

の併用療法(CQ2)の 2 つが挙げられており、これら双方とも慢性期 IPF には行わないことが推奨されている(エビデンスの強さ D と C)。ステロイドによる抗炎症治療は、抗線維化薬登場前の 2004 年の診断と治療の手引き(初版)⁶⁾では慢性期 IPF の薬物治療として例示されていた。しかしながら慢性期 IPF に対するステロイドによる抗炎症療法はエビデンスが乏しく、近年では感染を助長する懸念もあり、一転して、「行わないこと」が推奨されるようになった。一方で、純粋な IPF でなく膠原病合併が否定しきれない、または他の間質性肺炎パターンが混在する分類不能型間質性肺炎の場合には、抗炎症治療が選択肢となりうる。紙一重の診断の差異により、治療推奨が真逆になるという点は、間質性肺炎診療における大きな課題のひとつである。

(3) N-アセチルシステイン吸入

NAC (N-acetylcysteine; N-アセチルシステイン)は、抗酸化活性効果を有するグルタチオンの前駆物質であり、日本では慢性気管支炎や気管支拡張症などに対する吸入薬として用いられている。この、わが国独自の治療法については、本ガイドラインでは NAC 吸入単独療法(CQ3)、ピルフェニドンと NAC 吸入の併用療法(CQ6)の 2 つに取り上げられている。2021 年に公表された最新の RCT⁷⁾の結果をふまえ、NAC 吸入の単独療法は行わないことを提案(エビデンスの強さ C)、ピルフェニドンとの併用療法も行わないことを提案(エビデンスの強さ B)されている。

(4) 非薬物療法

慢性期 IPF に対する非薬物療法として、ガイドラインでは酸素療法(CQ8)と呼吸リハビリテーション(CQ9)について記載されている。安静時の低酸素を伴う慢性期 IPF に対しては酸素療法を行うことを推奨(エビデンスの強さ D)、労作時低酸素を伴う場合には酸素療法を提案(エビデンスの強さ C)となっている。一方の呼吸リハビリテーションは専ら COPD を対象としてエビデンスが構築されてきたが、近年、慢性期 IPF を対象として有効性のエビデンスが蓄積されてきており、エビデンスの強さ B で行うことが提案されている。

3. 急性増悪治療

(1) ステロイドと免疫抑制薬

パルス療法を含めたステロイド療法(CQ10)は提案されているものの、エビデンスの強さは D と非常に低い。科学的に有効性を検証する RCT は存在しないが、現在わが国では IPF 急性増悪に対して 90 % 以上の施設で高用量ステロイド療法が行われており、臨床医の期待度は非常に高い。こういった実情を加味すると、将来的にもステロイド非使用群を対照とした検証試験実行は容易ではなく、エビデンスレベルの向上も困難と考えられる。一方で、免疫抑制薬(CQ11)は投与しないことを提案(エビデンスの強さ C)されている。通常、免疫抑制薬はステロイド療法に併用して使用され、代表的な薬剤としては、シクロスポリン A、タクロリムス、シクロホスファミドなどが挙げられる。これまでに、ステロイド単独群と免疫抑制薬併用群を比較する RCT は行われておらず、後方視的研究や DPC (diagnosis procedure combination：入院診療費)データ研究をもとに集計すると、一貫した有効性は見出せないため、投与しない提案となっている。ただし注釈として、ガイドライン作成の文献レビュー対象期間後の 2021 年 9 月に公表されたシクロホスファミドパルス療法に関する世界初の RCT⁸⁾では、シクロホスファミド併用により 3ヶ月死亡率が高くなる可能性が示唆されており、次改訂の

ガイドラインではこの試験結果も反映されると思われる。

(2) リコンビナントトロンボモジュリン

2019 年以前に複数の観察研究により生存率の改善効果が報告された rTM (recombinant thrombomodulin；リコンビナントトロンボモジュリン)(CQ14)は、国内で行われた多施設共同 RCT⁹⁾にて有用性が否定されたため、このガイドラインでは投与しないことを提案(エビデンスの強さ B)されている。

4. 合併肺癌

IPF を含む間質性肺炎合併肺癌の手術や化学療法についての CQ に対する推奨が簡潔にまとめられている。

5. 肺高血圧

近年、複数薬剤が市販されている肺血管拡張薬は、肺動脈性肺高血圧症に保険適用がある。これらの薬剤はそれぞれの作用機序を有するが、CQ22 にて、いずれの選択的肺血管拡張薬も IPF に合併した肺高血圧症に対して投与しないことを提案(エビデンスの強さ A)されている。ただし注釈として、ガイドライン作成の文献レビュー対象期間に間に合わなかったが、2021 年 1 月に公表されたトレプロスチニル吸入の RCT¹⁰⁾では対照に比してトレプロスチニル吸入群において、運動耐容能の改善が報告されており、この薬剤は近日中に保険収載される見込みである。

6. 進行期

本ガイドラインにおいて、「呼吸困難を伴う IPF 患者の症状緩和にオピオイドは推奨されるか？」という CQ23 に対しては、十分なエビデンスがないためエキスパートコンセンサスという形式で、「適応・効果判定・副作用対策に十分に留意したうえでの使用を助言する」とのアドバイスコメントが提示されている。参考として、経口モルヒネ速放製剤、徐放製剤、持続注射の具体的な処方例が記されている。

おわりに

治療ガイドラインは、文献レビュー対象の2020年までのエビデンスに基づいた推奨が的確にまとめられている。前述以外にも、ベッドサイド診療の際に早速役立つCQが挙げられており、IPF診療におけるランドマーク的存在といえる。ただし、IPFおよび間質性肺炎に関する臨床研究は着実に進歩しており、ガイドライン作成のレビュー期間後の2年余りで、大規模なレジストリー研究などによる新たなエビデンスも上積みされているため、最新の文献にも目を向ける必要がある。

利益相反

筆者は本論文について、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社において、利益相反を有している。

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：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2022 改訂第4版. 東京, 2022.
- 2) 「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023 改訂第2版. 東京, 2023.
- 3) Taniguchi H, et al : Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 821-829.
- 4) Richeldi L, et al : Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J med* 2014 ; 370 : 2017-2082.
- 5) Sakamoto S, et al : Pirfenidone plus inhaled N-acetylsysteine for idiopathic pulmonary fibrosis : a randomized trial. *Eur Respir J* 2021 : 57 : 2000348.
- 6) 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：突発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 東京, 2004 ; 35.
- 7) Hisata S, et al : Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis : A multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig* 2021 ; 59 : 819-826.
- 8) Naccache JM, et al : Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022 ; 10 : 26-34.
- 9) Kondoh Y, et al : Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201 : 1110-1119.
- 10) Waxman A, et al : Inhaled Treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 325-334.