

第39回MSGR

トピック : IPF, PH

発表者 : 川口諒 (研修医)

コメンテーター : 本多隆行 (呼吸器内科)

文献 :

A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis

N Engl J Med 2010; 363: 620-628

2012年 5月14日

特発性間質性肺炎

(Idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)

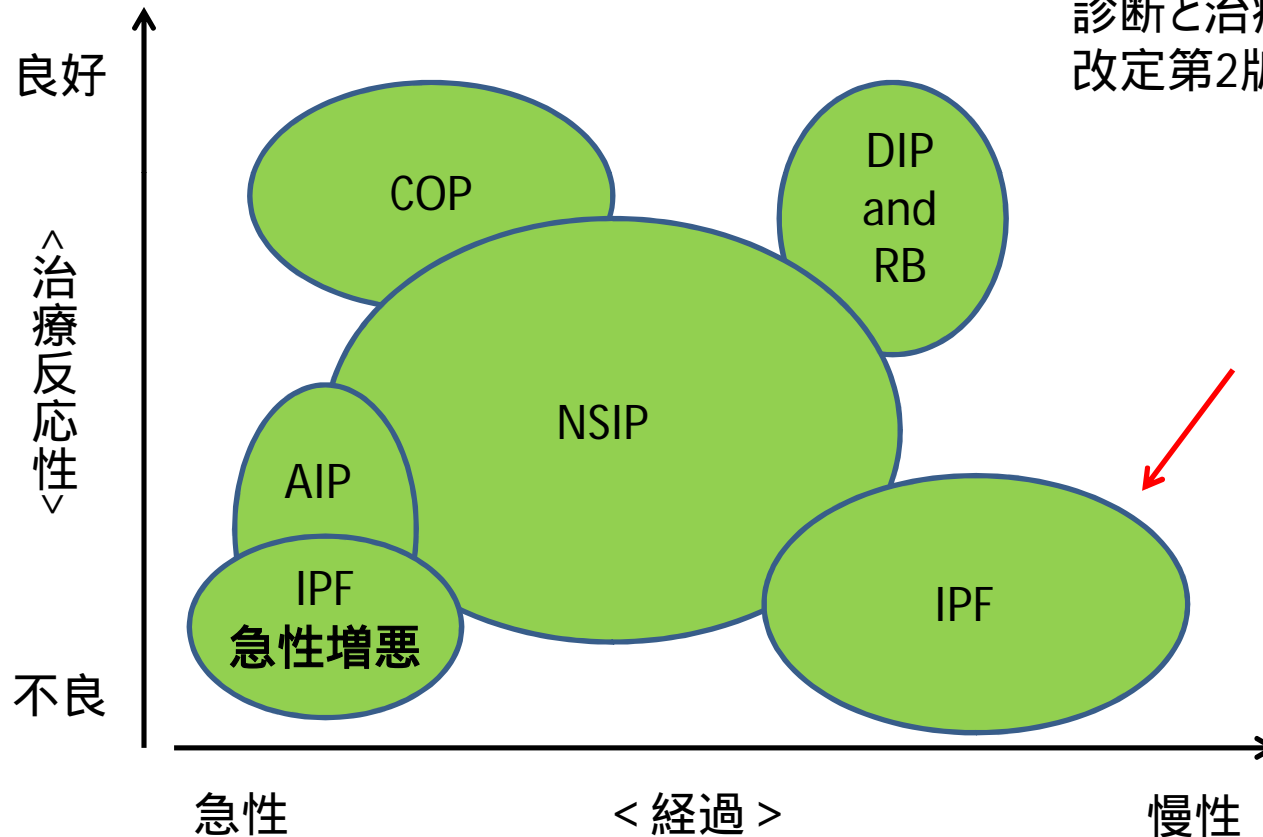
- ・原因が特定できない間質性肺炎
- ・臨床病理学的診断名は大きく6つに分類

特発性間質性肺炎(IIPs)

- ・特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF)
- ・非特異的間質性肺炎 (Nonspecific interstitial pneumonia; NSIP)
- ・急性間質性肺炎 (Acute interstitial pneumonia; AIP)
- ・特発性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia; COP)
- ・剥離性間質性肺炎 (Desquamative interstitial pneumonia; DIP)
- ・呼吸細気管支炎を (Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease; RB-ILD)
- ・リンパ急性間質性肺炎 (Lymphocytic interstitial pneumonia; LIP)

なぜ臨床病理学的分類が大切か？

- ・画像所見が微妙に異なる
- ・治療反応性・予後が違う



特発性間質性肺炎
診断と治療の手引き
改定第2版, p38より抜粋

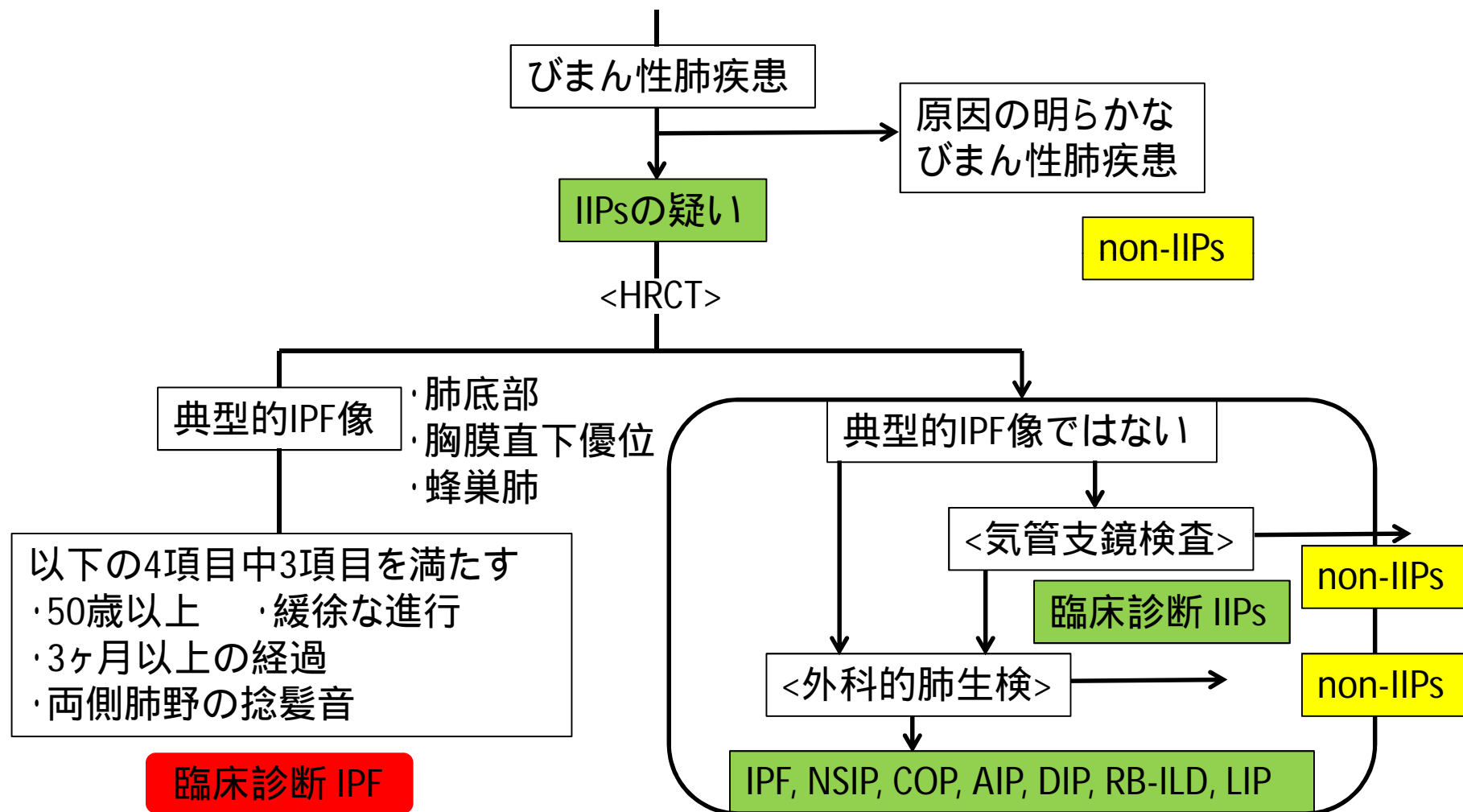
IPF
慢性の経過
予後悪い

IIPsの診断

特発性間質性肺炎の診断フローチャート

特発性間質性肺炎
診断と治療の手引き
改定第2版, p7より抜粋

<詳細な問診、身体所見> <胸部X線> <呼吸機能検査、血液検査>

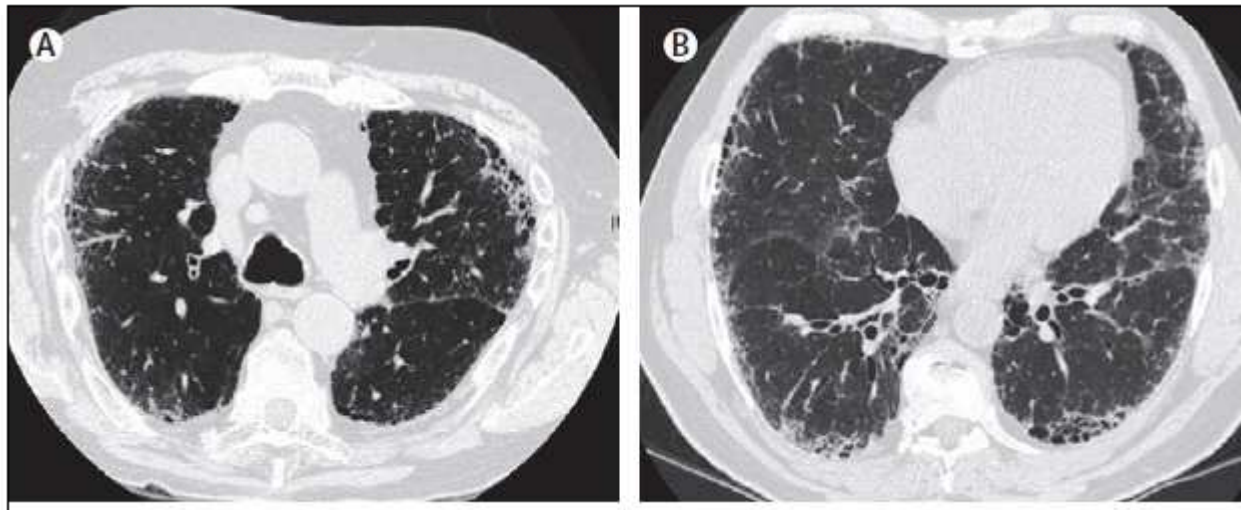


Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF

特発性肺線維症

→慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の原因不明の肺疾患

胸膜直下の
まばらな
スリガラス影



肺底部優位の
蜂巢肺

Figure 1: Pattern typical of usual interstitial pneumonia on high-resolution CT and on histopathology slides
High-resolution CT shows changes consistent with the usual interstitial pneumonia pattern—ie, the presence of patchy, subpleural reticular opacities and honeycombing with basal predominance (A, B). The key

Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF

以下の主診断基準をすべてと副診断基準4項目中3項目以上を満たす場合、外科的肺生検を行わなくとも臨床的にIPFと診断される

主診断基準

薬剤性、環境暴露、膠原病など、原因が既知の間質性肺疾患の除外
拘束性換気障害や動脈血ガス交換障害などの呼吸機能検査異常
HRCTで両側肺底部・胸膜直下優位に明らかな蜂巢肺所見を伴う
網状影とわずかなスリガラス影

副診断基準

年齢>50歳
他の原因では説明し難い労作性呼吸困難の緩徐な進行
罹病期間が3ヶ月以上
両側肺底部に吸気時捻髪音(fine crackles)を聴取

IPFの治療について

- ・IPFの治療戦略は「慢性の胞隔の炎症から肺障害、そして線維化にいたる過程」をコントロールすることであると考えられてきた。
- ・現時点において、IPFの生存率や健康QOLに対する有効性が明らかに示された薬物治療法はない。
- ・IPFは治癒が期待できない慢性進行性肺疾患であるため、悪化を阻止することが到達目標。
- ・治療効果と副作用、治療に関連する合併症のリスクをよく検討して治療適応を決める。全例が治療適応とはならない。

IPFで治療適応が乏しい場合

- ・高齢者
- ・副作用(糖尿病、易感染性、骨粗鬆症など)のリスクが高い
- ・心疾患などの重篤な合併症の存在
- ・HRCT上、広範な蜂巢肺所見
- ・慢性かつ重篤な呼吸機能障害

予後増悪因子

- ・高齢(>70yo)
- ・喫煙歴
- ・るいそう(low BMI)
- ・Physiologic impairment
- ・病変が広範(画像検査)
- ・肺高血圧症

IPFの治療について

< IIPsの薬物治療 >

IPF以外のIIPsではステロイドや免疫抑制剤の効果が期待できる。
とくにCOP、NSIPは基本的に治療反応性が良好である。

< IPFの薬物治療 >

IPFに対してはステロイドはあまり有効ではない。
明確な有効性を示せていないが、2000年のATS/ERSのガイドラインで
暫定的にステロイド+免疫抑制剤の併用療法が推奨されていた。
近年、Pirfenidoneという抗線維化薬が発売されて、ガイドラインでの位置づ
けがどうなるのか期待されている。

ステロイド漸減+ 免疫抑制薬療法

PSL 0.5mg/kg/day 4week
+免疫抑制剤(#1, #2, #3)

↓
PSLは2-4週ごとに5mg減量
+免疫抑制剤

↓
効果が認められれば
PSL10mg/day or 20mg/隔日
+免疫抑制剤

ステロイド隔日+ 免疫抑制薬療法

PSL 20mg/隔日
+免疫抑制剤(#1, #2, #3)

↓
減量せず
上記を継続

↓
同量で維持

#1 CyA 2-3mg/kg/day ~

#2 アザチオプリン 2-3mg/kg/day

#3 シクロフォスファミド1-2mg/kg/day

肺疾患とPulmonary Hypertension(PH)

- ・ 労作時呼吸困難など、慢性呼吸器疾患とPHの症状は似ている→PHの合併を見落としがち

- ・ 呼吸器疾患においてPHがなぜ重要か？

- COPDや間質性肺疾患はPHを合併する

重症COPDにおいては50%以上合併

Thabut, G et al. Chest 2005; 127: 1531-1536

Chaouat, A. et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 189-194

間質性肺疾患においては32%に合併

Lettieri, C. et al. Chest 2006; 129: 746-752

- COPDと間質性肺疾患のいずれにおいても
予後不良因子として知られている

Chaouat, A. et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 189-194

Lettieri, C. et al. Chest 2006; 129: 746-752

PDE-5 inhibitor (Sildenafil; Revatio, Viagra)

もともとは狭心症に対して創薬されたが、erectile dysfunctionに対する有効性が発見された。その後、肺高血圧に対する有効性が認められた。

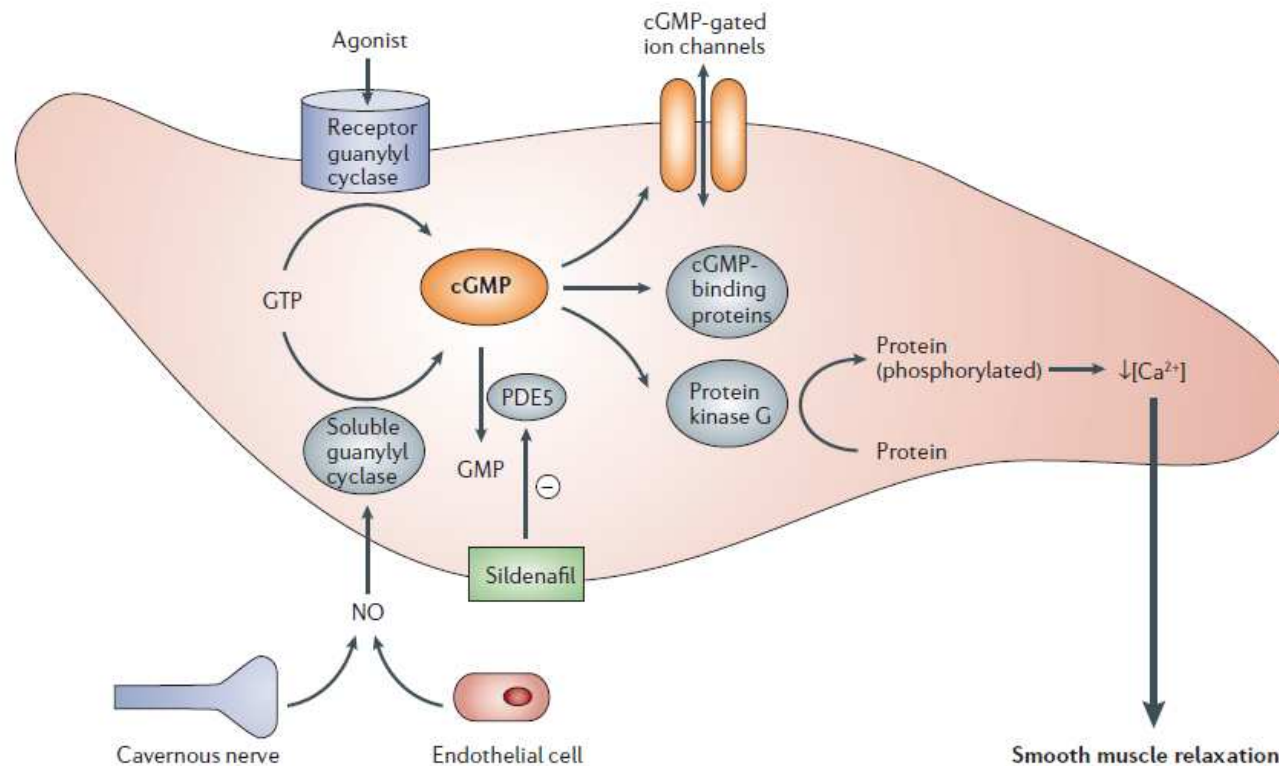


Figure 1 | The NO/cGMP signalling pathway. The figure shows stimuli promoting the synthesis of cGMP, downstream

慢性肺疾患に伴うPHの治療戦略 その

- ・ COPDやIPFに伴うPHに対しては長期酸素療法 (long-term oxygen therapy : LTOT)が中心。
- ・ LTOTではCOPDではPHの進行を軽度抑制し、QOLと予後の改善が見込める。
- ・ 右心不全が強い場合には、減塩・水分制限・利尿剤・昇圧剤などを使用する。

慢性呼吸器疾患でなぜPHになるのか？

1. Ventilation(V) / Perfusion (Q) mismatch
2. Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV)
3. Others
ex) Loss of pulmonary vascular bed,
Pulmonary vascular remodeling due to
chronic inflammation

Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV)

- ・肺が障害されたときに、生体内の酸素濃度を保つためにはどうすればよいか？
 - 換気ができないところには、血流がなくなればよい
- ・肺胞気の酸素分圧が低下(Hypoxic)すると、その領域を走行する血管が限局的に収縮(pulmonary vasoconstriction)するという現象

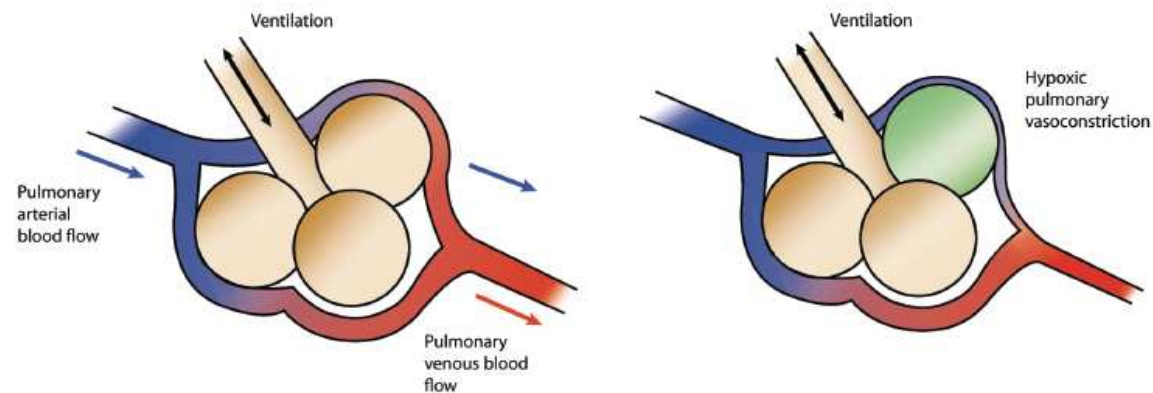


Figure 3 The protective effect of hypoxic pulmonary vasoconstriction. In the second frame, the pulmonary arteriole supplying the poorly ventilated alveolus (in green) constricts to reduce ventilation-perfusion mismatch.

Adaption of blood flow to ventilation in the pulmonary circulation

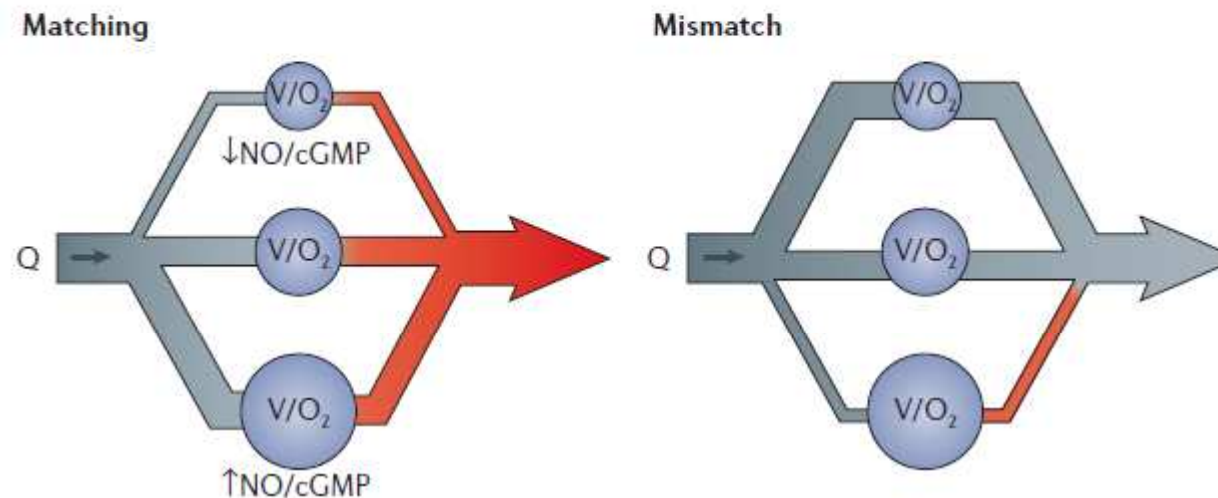


Figure 5 | Adaptation of blood flow to ventilation in the pulmonary circulation.

Nature Reviews Drug Discovery 5, 689-702 doi:10.1038/nrd2030

主にLocal NO productionは吸気時のalveolar distensionに制御されている

NOに関する薬剤(PDE5-inh)は肺循環における理想的薬剤の可能性はある

単純に肺動脈を拡張させて降圧をする薬剤はmismatchを起こす可能性がある

Sildenafil improves gas exchange

Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension:
a randomised controlled trial

Ghofrani, H. A. et al. Lancet 2002; 360: 895-900

対象患者: 肺線維症を伴う肺高血圧症による入院患者16名(平均肺動脈圧>35mmHg)。
ただし、肺静脈肺高血圧症患者は除外。

試験デザイン: 非盲検無作為化対照試験。NO 10 ~ 20ppm吸入後、血行動態の指標が投与前値に復してから、シルデナフィル 50mgを単回経口投与、もしくはエポプロステノールを最大耐用量まで静脈内投与(平均8.0ng/kg/ml)した。

評価項目: 肺血管拡張の作用強度(肺血管抵抗係数の減少)を主要評価項目とし、肺シャントにおける血管拡張、低換気血流領域の還流、動脈血酸素分圧、全身血圧に対する効果等を検討した。

結果

肺血管抵抗係数はエポプロステノールまたはシルデナフィルのいずれの投与によっても低下した。一方、肺/体血管抵抗比はNO吸入およびシルデナフィル投与においてのみ減少した。ベースライン時の低換気血流比領域の血流はほとんどなかったが、エポプロステノールを投与すると血流効率の悪化、低換気血流比領域での血流とともに、PaO₂低下も認められた。これに対してNO吸入およびシルデナフィル投与時では血流効率の悪化は認められず、シルデナフィル投与によるPaO₂の上昇が認められた。

慢性肺疾患に伴うPHの治療戦略 その

- ・ COPDやIPFに伴うPHに対しては長期酸素療法 (long-term oxygen therapy : LTOT)が中心。
- ・ LTOTではCOPDではPHの進行を軽度抑制し、QOLと予後の改善が見込める。
- ・ 右心不全が強い場合には、減塩・水分制限・利尿剤・昇圧剤などを使用する。

慢性肺疾患に伴うPHの治療戦略 その

- ・肺血管拡張薬は換気/血流の不均等分布が顕著化する可能性がある。
- ・IPFにおいてProstacyclinの点滴は換気/血流の不均等分布を増悪させた。
- ・COPDに対してはBosentan, Sildenafilともに有用性を示せなかった。

Rietema, H. et al. Eur. Respir. J 2008; 31: 759-764

Stolz D. et al. Eur. Respir. J 2008; 32: 619-628

- ・Bosentan(ETRA)は抗線維化作用を有している
 - IPFに効く可能性がある。
 - 病状進行抑制やQOLの改善傾向が見られた。

King, T. E. et al. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2008; 177: 75-81

- ・Sildenafilは酸素化を改善させる可能性がある。

研究デザインとランダム化

randomized multicenter trial

期間: 2007年9月 ~ 2009年3月

対象: 進行性IPF患者 180例

- ・シルデナフィル投与群89人
- ・プラセボ投与群91人

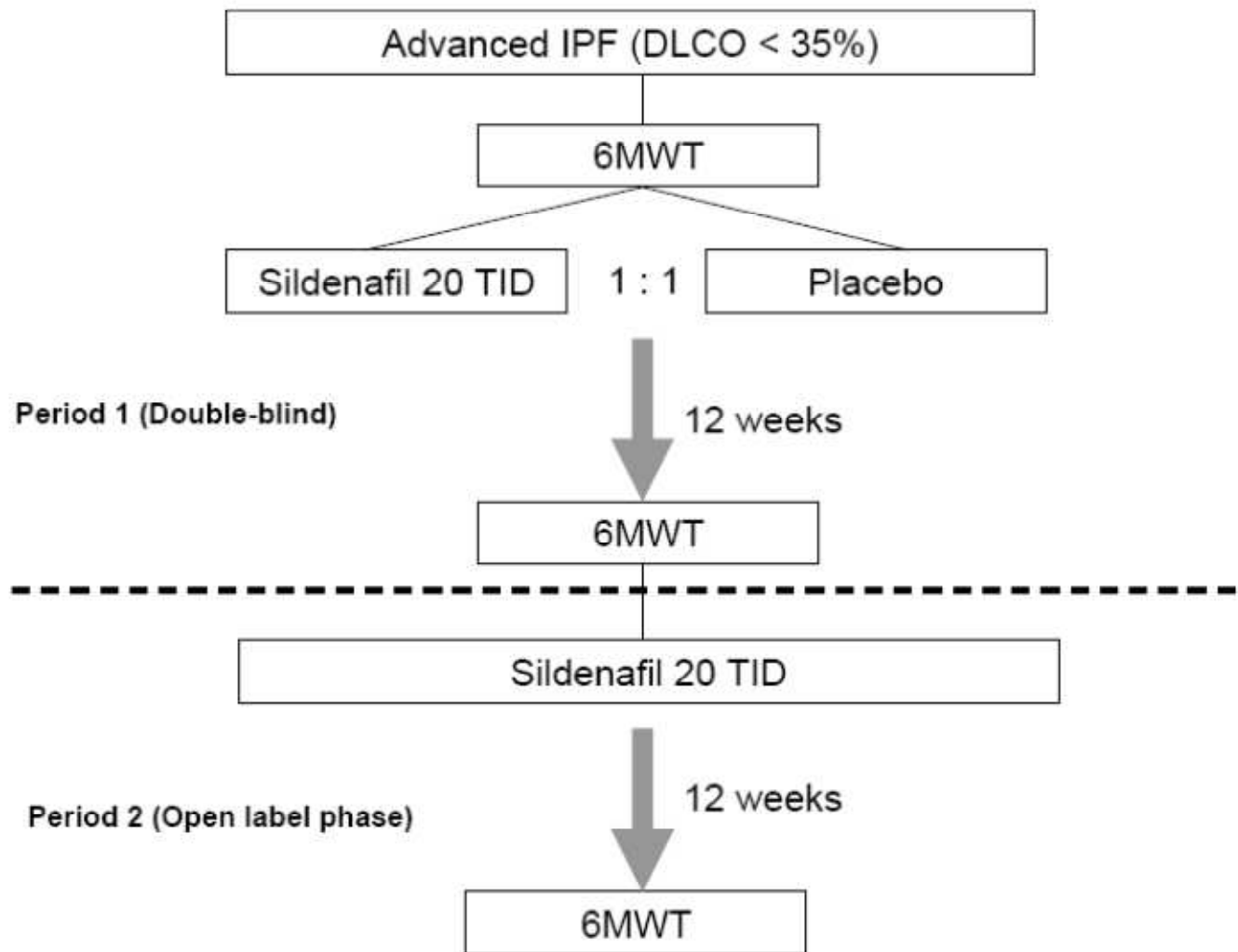
経口シルデナフィル20mgを1日3回投与

前期 12週間

二重盲検無作為化プラセボ対照化臨床試験

後期 12週間

全患者にシルデナフィル投与し評価



Secondary Endpoints

- ・6分間歩行距離の変化

- ・呼吸困難の程度

 - Borg scale

 - University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire

- ・Quality of life

 - St. George's Respiratory Questionnaire

 - Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36),

 - EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D)

- ・肺活量 (FVC) の変化、一酸化炭素拡散能力 (DLco)、
PaO₂、PaCO₂、A-aDO₂、SpO₂

Characteristic	Sildenafil (N=89)	Placebo (N=91)	Absolute Difference†	P Value
	<i>mean change (95% confidence interval)</i>			
Dyspnea				
Score on Borg Dyspnea Index after walk test‡	0.04 (-0.30 to 0.37)	0.37 (0.04 to 0.70)	-0.34 (-0.81 to 0.14)	0.16
<u>Shortness of Breath Questionnaire‡</u>	<u>0.22 (-3.10 to 3.54)</u>	<u>6.81 (3.53 to 10.08)</u>	<u>-6.58 (-11.25 to -1.92)</u>	<u>0.006</u>

呼吸困難の程度

→ Shortness of Breath Questionnaireにおいて
 (推定差、-6.58、P= 0.006)で、プラセボ群では
 有意に悪化している。

Characteristic	Sildenafil (N=89)	Placebo (N=91)	Absolute Difference†	P Value
	<i>mean change (95% confidence interval)</i>			
<u>Pulmonary function</u>				
<u>Forced vital capacity (% of predicted value)</u>	<u>-0.97 (-2.00 to 0.06)</u>	<u>-1.29 (-2.30 to -0.28)</u>	<u>0.32 (-1.12 to 1.76)</u>	<u>0.66</u>
<u>Carbon monoxide diffusion capacity (% of predicted value)</u>	<u>-0.33 (-1.36 to 0.71)</u>	<u>-1.87 (-2.91 to -0.83)</u>	<u>1.55 (0.08 to 3.01)</u>	<u>0.04</u>
Partial pressure of oxygen (mm Hg)	-0.63 (-2.41 to 1.16)	-3.64 (-5.41 to -1.87)	3.02 (0.50 to 5.53)	0.02
Partial pressure of carbon dioxide (mm Hg)	-0.01 (-0.75 to 0.73)	-0.02 (-0.75 to 0.71)	0.01 (-1.03 to 1.05)	0.98
Alveolar-arterial gradient (mm Hg)	0.41 (-1.54 to 2.37)	2.95 (0.99 to 4.92)	-2.54 (-5.31 to 0.23)	0.07
<u>Arterial oxygen saturation (%)</u>	<u>-0.17 (-1.02 to 0.69)</u>	<u>-1.38 (-2.23 to -0.52)</u>	<u>1.21 (0.00 to 2.42)</u>	<u>0.05</u>

呼吸機能

→DLco、PaO₂、SpO₂において改善あり

有害事象

- 第1期中に、重篤な有害事象はシルデナフィル群の15%、プラセボ群の患者 ($P = 0.73$) の16%で報告された。重篤な有害事象の発生に有意な群間差は認められず。
- 各群の患者の約90%は最低1つ有害事象(呼吸困難、咳、進行)が認められた。

Event	Sildenafil (N=89)	Placebo (N=91)	P Value
	no. of patients (%)		
Any serious adverse event†	13 (15)	15 (16)	0.73
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder‡	7 (8)	9 (10)	0.63
Worsening of idiopathic pulmonary fibrosis	2 (2)	5 (5)	0.44
Worsening of dyspnea	2 (2)	1 (1)	0.62
Respiratory failure	1 (1)	2 (2)	0.99
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (1)	0.99
Hypoxemia	1 (1)	0	0.49
Pleural effusion	0	1 (1)	0.99
Pneumothorax	0	1 (1)	0.99
Pulmonary embolism	1 (1)	0	0.49
Infection or infestation	3 (3)	2 (2)	0.68
Pneumonia	2 (2)	1 (1)	0.62
Bronchitis	0	1 (1)	0.99
Influenza	1 (1)	0	0.49
Viral infection	1 (1)	0	0.49
Cardiac disorder	1 (1)	3 (3)	0.62
Atrial fibrillation	0	2 (2)	0.50
Congestive heart failure	1 (1)	0	0.49
Coronary artery disease	0	1 (1)	0.99
Gastrointestinal disorder	2 (2)	1 (1)	0.62
Ischemic colitis	1 (1)	0	0.49
Intestinal obstruction	0	1 (1)	0.99
Peptic ulcer hemorrhage	1 (1)	0	0.49

Result まとめ

Primary endpoint

有意差なし

Secondary endpoint

・呼吸困難の程度

Breath Questionnaire で有意差あり

・QOL

St. George's Respiratory Questionnaire、
SF-36のGeneral health scoreで有意差あり

・呼吸機能検査

Dlco、PaO₂、SpO₂においてシルデナフィル投与
群に改善あり