

特発性肺線維症の治療

～現状と今後～

山梨県立中央病院

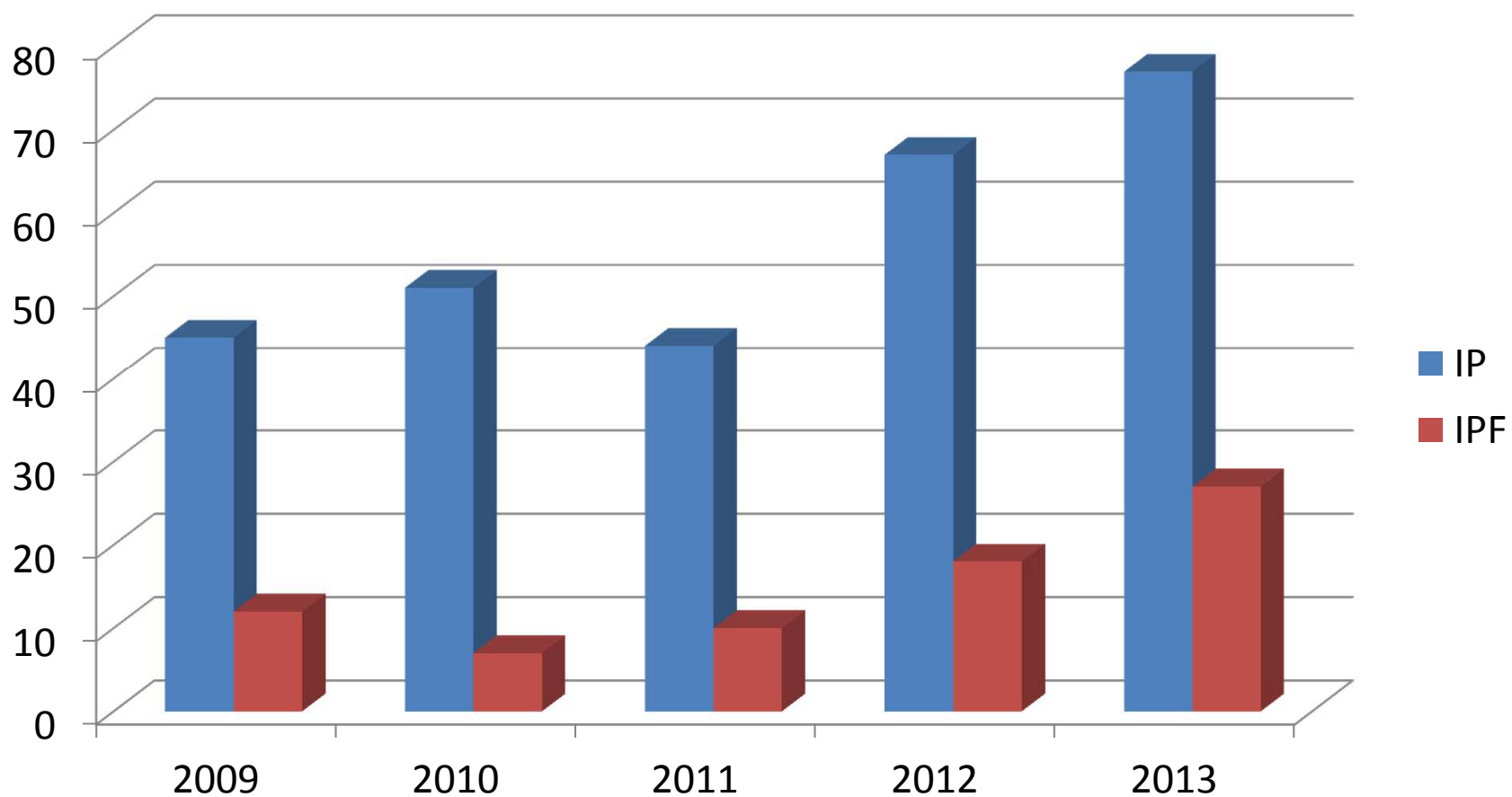
呼吸器内科

榊原 里江

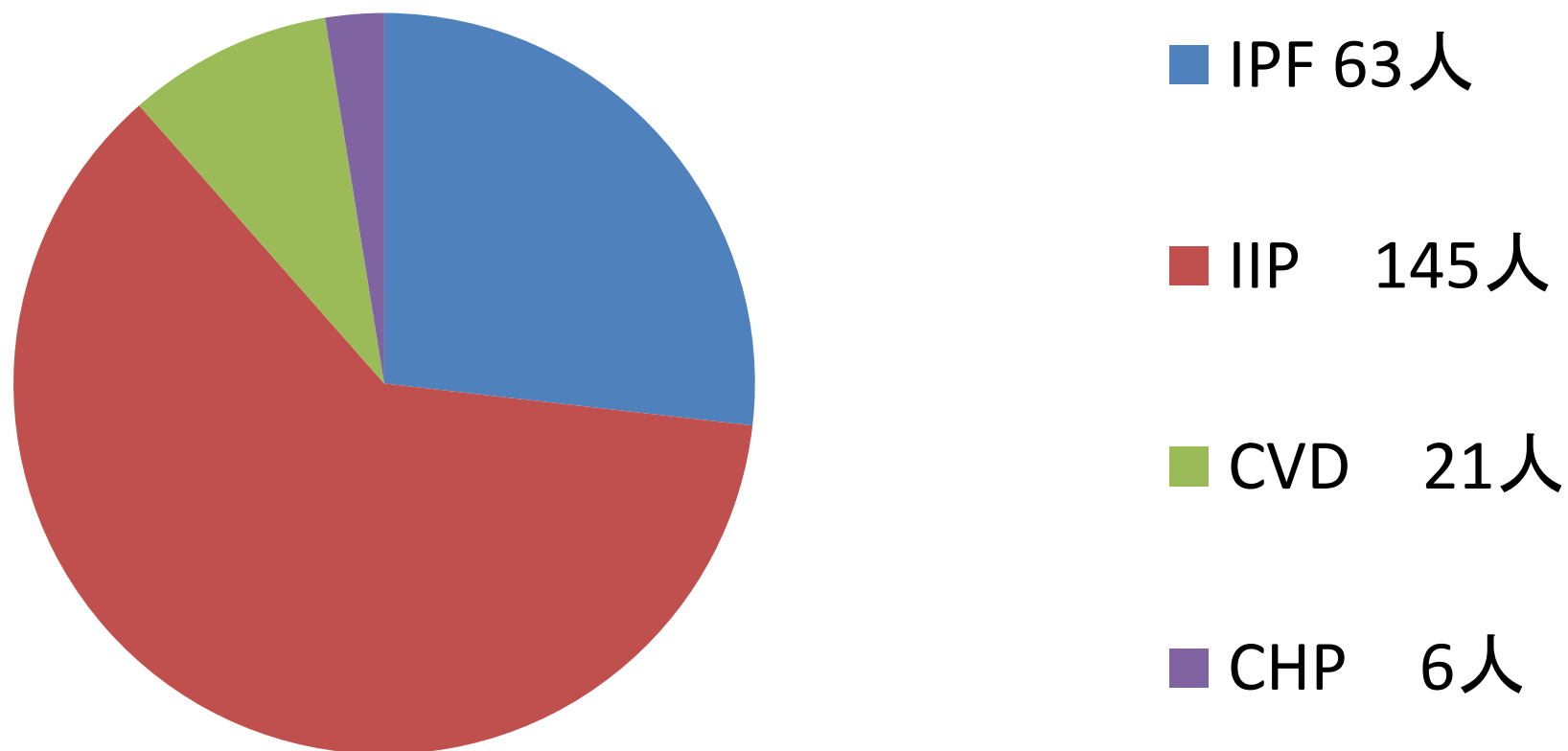
特発性肺線維症（IPF）

1. 病理組織学的にはUIP（usual interstitial pneumonia 通常型間質性肺炎）patternを呈する.
2. IIPs の中で最も頻度が高い（日本で52.6%）.
3. 慢性かつ進行性の経過をとる.
（VCの低下が平均150-200ml/年）
4. 有効な治療法が確立されていない.
5. 高度に線維化が進行し蜂巢肺を形成.
6. ときに急性増悪, 肺癌合併する.
7. 予後不良（5年生存率20-30%）

当院呼吸器内科でのIP発生率



当院におけるIPの病因



IPFの治療選択肢

ステロイド
免疫抑制剤

Pirfenidon

NAC吸入

呼吸リハ
在宅酸素

肺移植

緩和治療

ステロイド+免疫抑制剤療法

①ステロイド漸減

+
免疫抑制剤療法

PSL 0.5 mg/kg/日
+ 免疫抑制剤 (#1, #2, #3)
↓
PSLは 2～4週ごとに 5 mg
減量 + 免疫抑制剤
↓
計 3 カ月後効果判定
↓
PSL 10 mg/日
あるいは 20 mg/隔日
+ 免疫抑制剤

②ステロイド隔日

+
免疫抑制剤療法

PSL 20 mg/隔日
+ 免疫抑制剤 (#1, #2, #3)
↓
減量せず
上記を継続
↓
計 3 カ月後効果判定
↓
同量で維持

- # 1 アザチオプリン 2～3 mg/kg/日
- # 2 シクロホスファミド 1～2 mg/kg/日
- # 3 シクロスポリン 3.0 mg/kg/日～

特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドラインより

NAC吸入療法

早期の特発性肺線維症患者におけるN-アセチルシステイン吸入単独療法の効果

Homma S et al. Respirology 2012; 17(3): 467-477

プレドニゾン+アザチオプリン+NAC 併用療法

プレドニゾン+アザチオプリン+NAC併用療法を施行したIPF患者ではプラセボ群に比べ死亡と入院リスクの増加した。

(日本において、プレドニゾンは販売されていない。アザチオプリン, NACはIPFに承認されていない。)

Raghu G et al. N Engl J Med 2012; 366: 1968-1977

→ 併用療法の有効性は確認されなかった

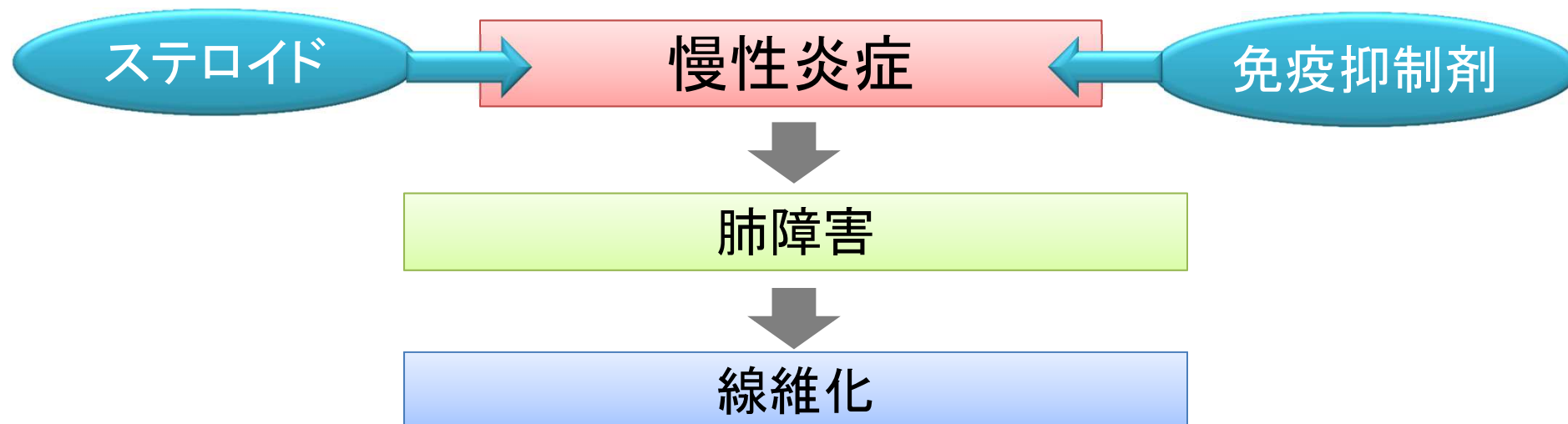
ピルフェニドン

世界初の抗線維化薬として日本で開発され

2008 年10 月承認, 2008年12 月に発売

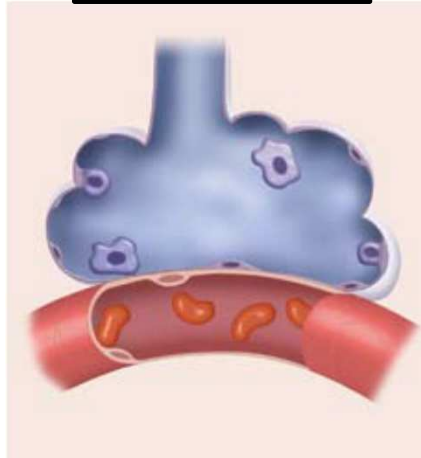
比較的早期のIPFに有用

従来までのIPFの病態
『炎症論』



近年のIPFの病態 『上皮障害論』

健康な肺胞



IPFの肺胞



TNF- α ・IL-1・IL-6
IL-10・MCP-1

炎症

IFN- γ <<IL-4

Th1/Th2
バランス

遺伝素因

刺激

上皮細胞
障害

異常
修復

線維化

ウイルス・免疫反応
環境因子・有害物質

活性酸素
プロテアーゼ
Fas-FasL系

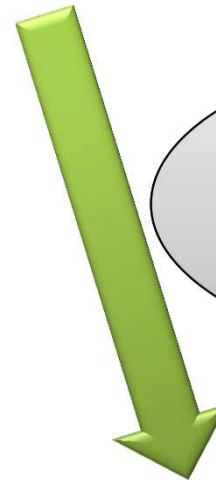
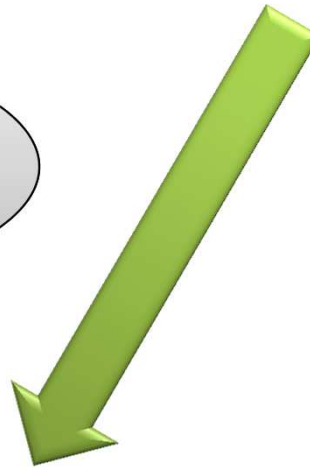
TIMP>>MMP

TGF- β 1・b-FGF
PDGF・IGF-1
CTGF



IFN-γ<<IL-4

TGF-β1・b-FGF・
PDGF



炎症性サイトカイン
TNF-α・IL-1・IL-6・
MCP-1

抗炎症性サイトカイン
IL-10

ピルフェニドンの 有害事象

日光過敏症

食思不振

腹部不快感

悪心

嘔吐

傾眠

浮動性めまい

味覚異常

下痢



国内での第3相臨床試験

対象:

6分間歩行で安静時と労作時SpO₂の差が5%以上かつ

労作時SpO₂の最低値が85%以上のIPF患者267人

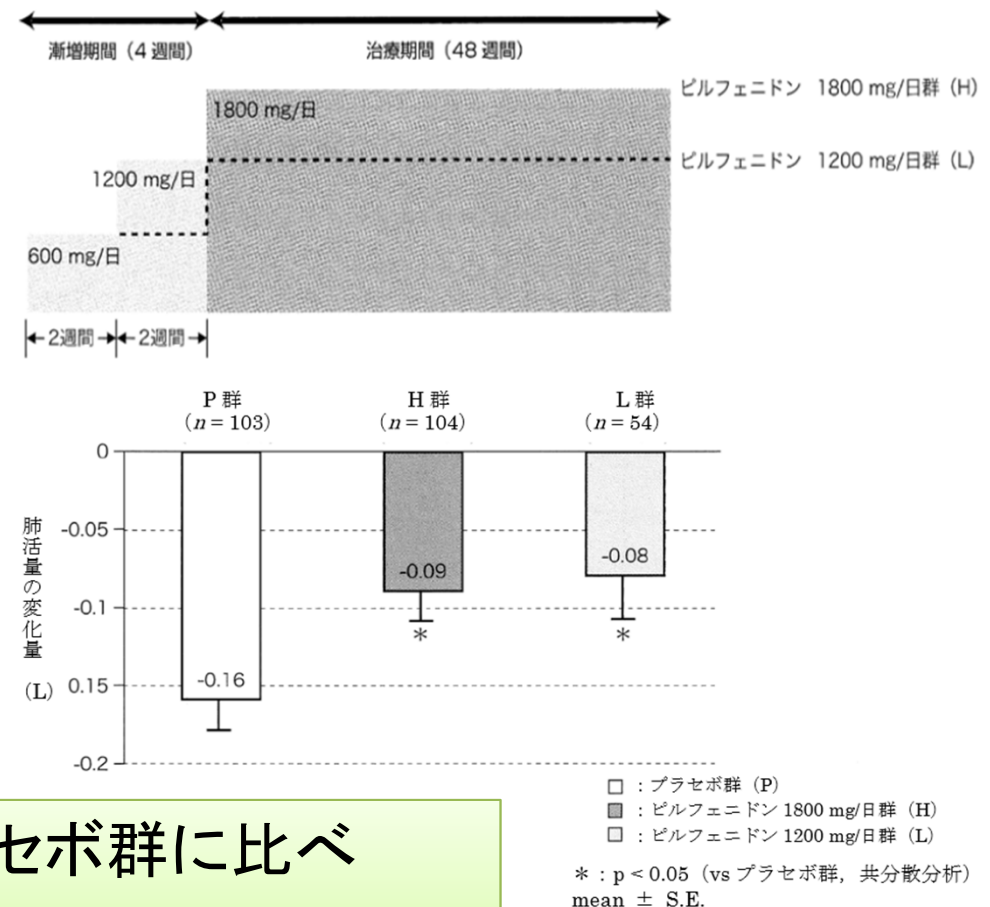
方法:

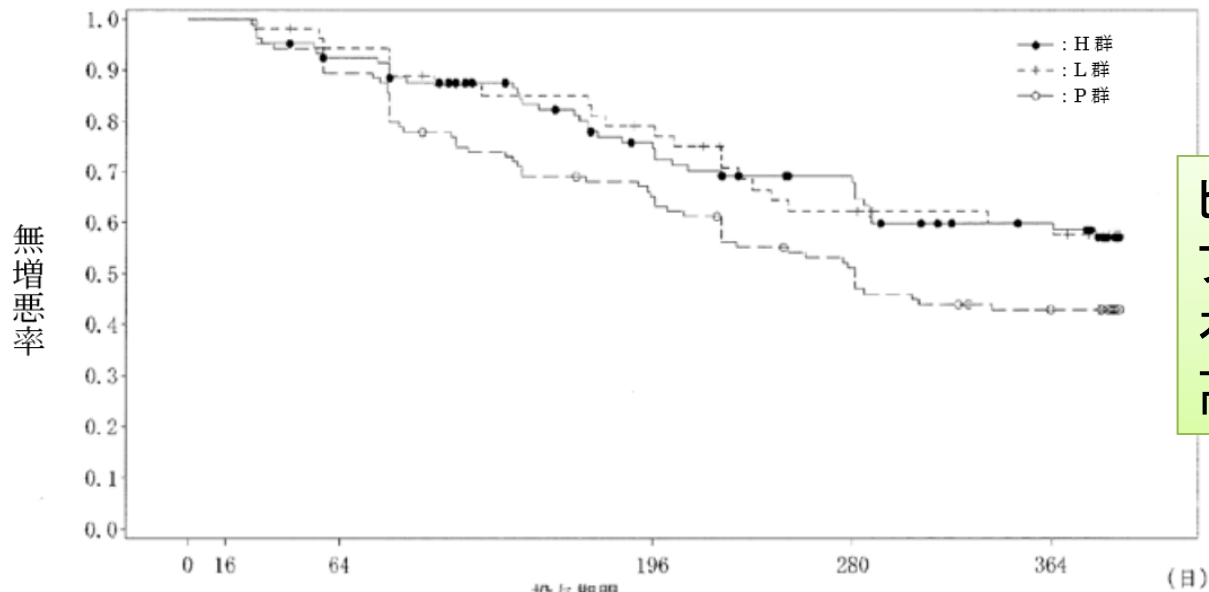
ビルフェニドン投与開始前から投与52週後までの肺活量の変化量をビルフェニドン群(1800mg/日及び1200mg/日)とプラセボ群で比較.

主要評価項目: 肺活量

副次評価項目: 無増悪生存期間
労作時SpO₂最低値

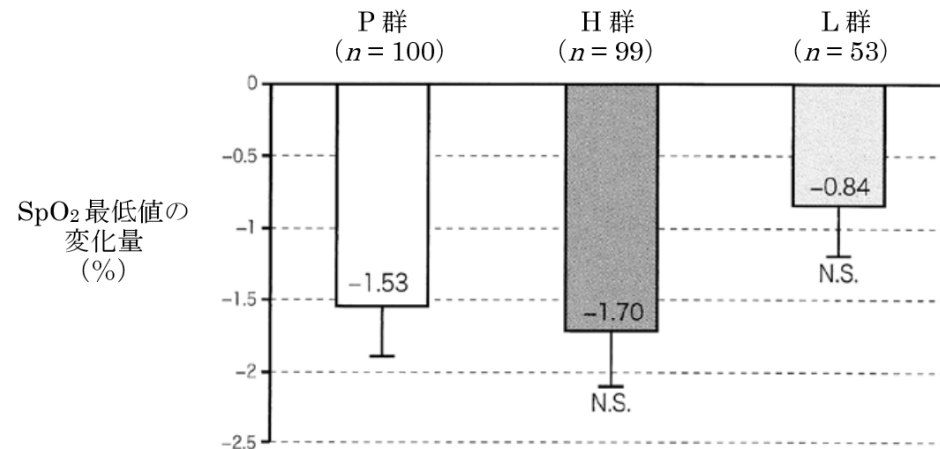
結果: ビルフェニドン群はプラセボ群に比べ肺活量の低下を抑制





ピルフェニドン群は
プラセボ群と比較し、
有意差に無増悪率が
高かった。

ログランク検定 p 値 H 群対 P 群 : 0.0280, L 群対 P 群 : 0.0655



□ : プラセボ群 (P)
■ : ピルフェニドン 1800 mg/日群 (H)
▒ : ピルフェニドン 1200 mg/日群 (L)

N.S. : 有意差なし (vs プラセボ群, 共分散分析)
mean ± S.E.

ピルフェニドン群とプラセボ群で、
6分間歩行最低値の変化量には
有意差を認めなかった。

海外での臨床試験

CAPACITY004, 006試験

第3相試験

対象: IPF患者 174/435人がピルフェニドン2403mg内服(高容量群)

87/435人がピルフェニドン1197mg内服(低用量群)

174/435人がプラセボ群

方法: 72週間ピルフェニドンまたはプラセボ内服

主要評価項目: 72 週後での %FVC

副次的評価項目: 無増悪生存期間(PFS)

結果: CAPACITY08では, %FVCと PFSで有意差を認めたが, CAPACITY004では認めなかった. CAPACITY004の対象が診断から1年未満の早期症例が多かったことが考えられる.

海外での臨床試験

ASCEND試験

第3相試験

対象: IPF患者 555 例

方法: 52 週間ピルフェニドン (2,403 mg/日) 内服
またはプラセボ内服に無作為に割り付けた。

主要評価項目: 52 週の時点での FVC の変化, または死亡。

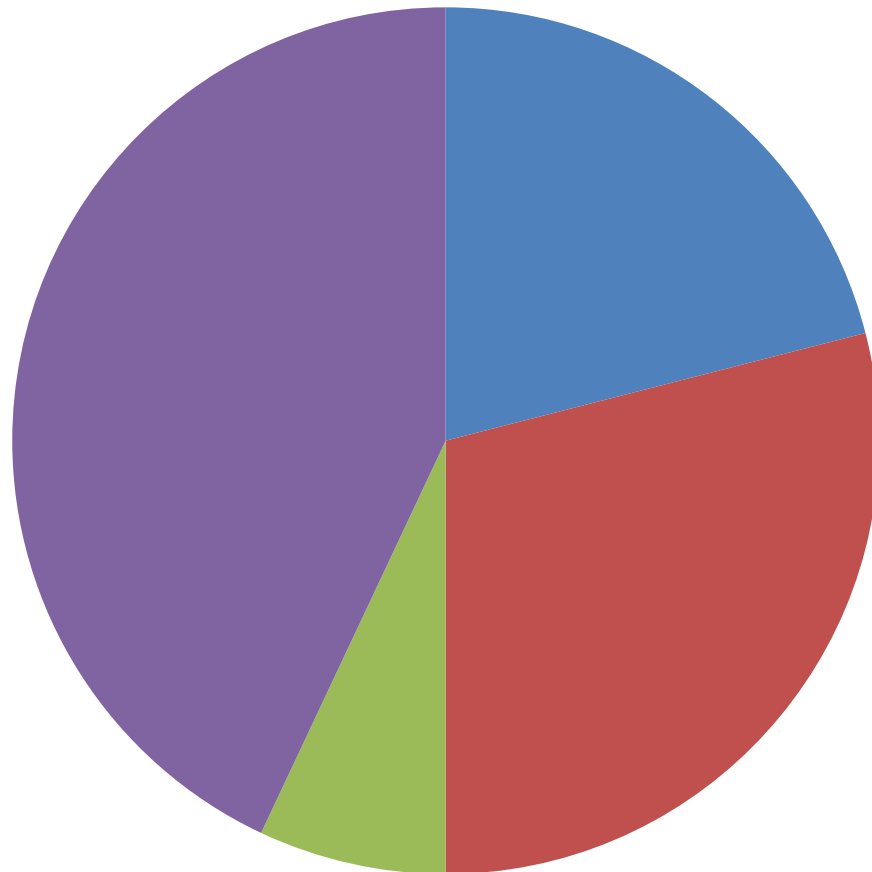
副次的評価項目: 6 分間歩行距離, 無増悪生存期間, 呼吸困難, 全死因死亡または特発性肺線維症による死亡

当院でのピルフェニドン使用

当院呼吸器内科にて、ピルフェニドン発売後2009年1月～2013年12月の5年間にピルフェニドンを開始した14症例を対象に、後ろ向きに検討した.

性別【男性, 女性】	14【9, 5】
年齢	66±9.1歳
喫煙歴	
喫煙者	0
既喫煙者	9
非喫煙者	5
先行治療	
ステロイド	7
免疫抑制剤	4

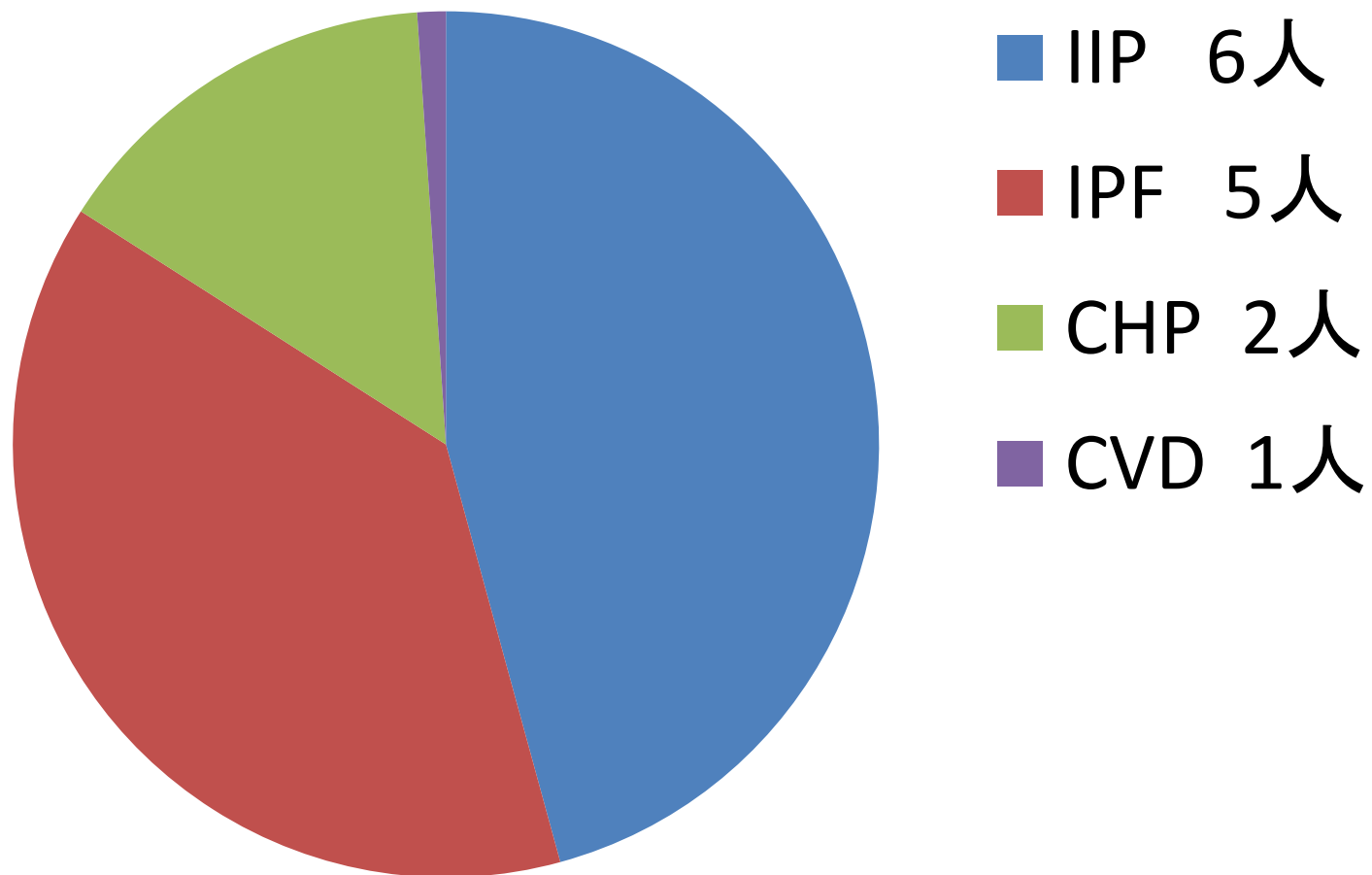
重要度分類



■ Grade I 3人
■ Grade II 4人
■ Grade III 1人
■ Grade IV 6人

分類	安静時動脈血 ガス	6分間歩行 SpO2
I	80Torr以上	
II	70Torr以上 80Torr未満	90%未満の 場合はⅢに する
Ⅲ	60Torr以上 70Torr未満	90%未満の 場合はⅣに する
Ⅳ	60Torr未満	測定不要

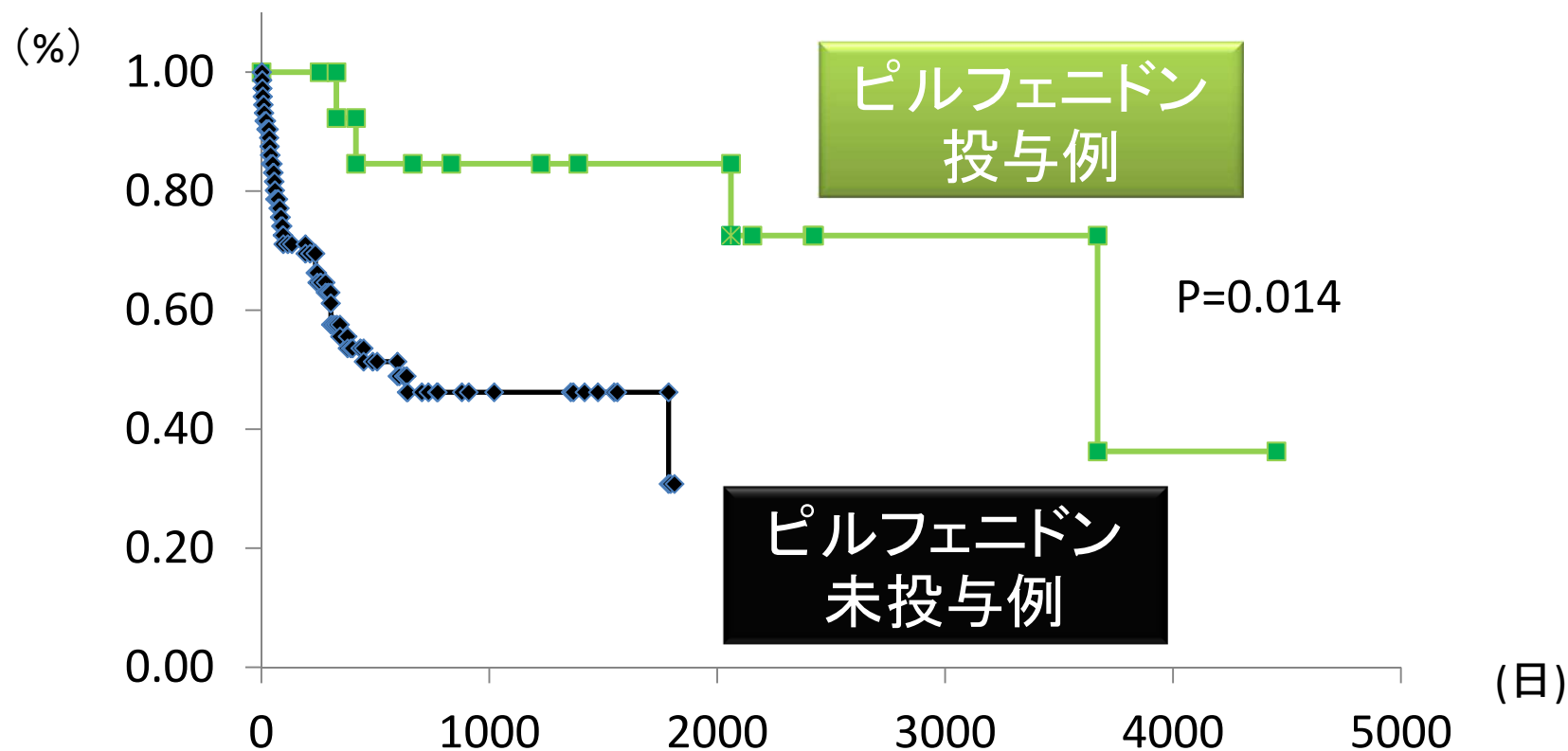
IPの病因



ピルフェニドン使用の背景

内服期間	497.2日 ± 400.7
内服中断	4人
内服中断理由	
食欲不振	2人
胸焼け	1人
日光過敏症	1人

当院におけるIPFに対する ピルフェニドン投与例, 未投与例の比較



ピルフェニドン投与例

ピルフェニドン未投与例

平均生存期間 3251日(8.9年) VS 938日(2.6年)

当院でのピルフェニドン使用例

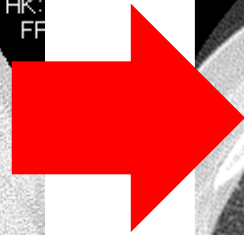
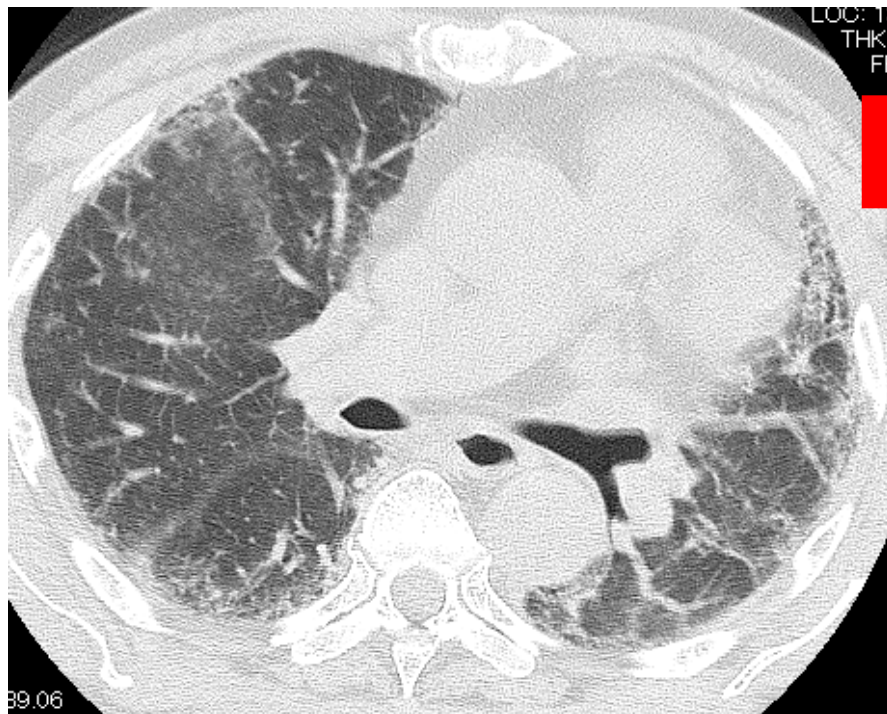
症例: 76歳男性

2012年3月発症IPF

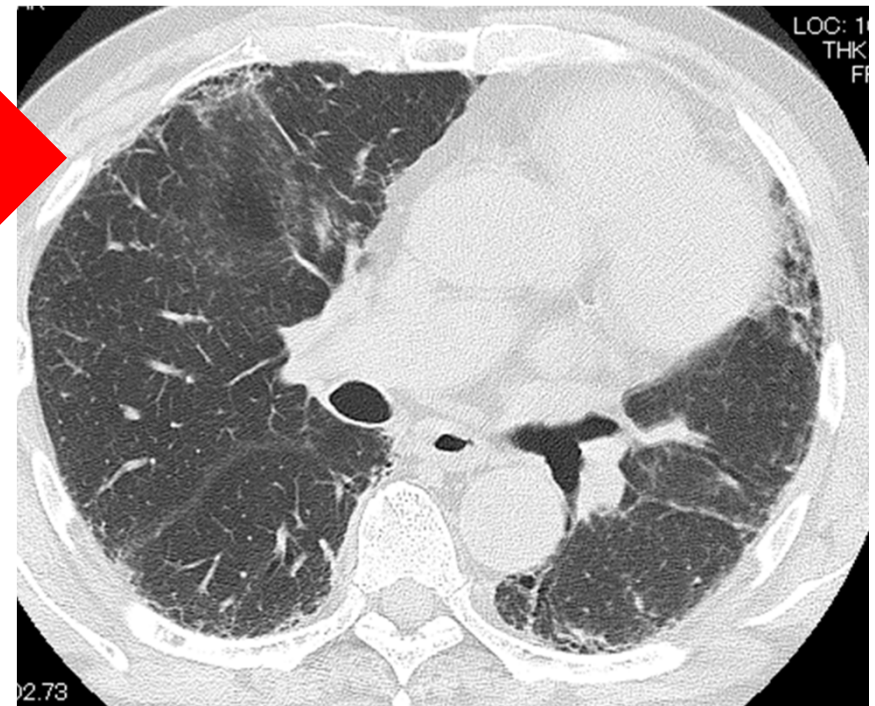
2012年12月ピルフェニドン600mgから開始.

2012年6月ピルフェニドン1800mgまで漸増し継続.

2012年12月



2013年6月



新たな治療候補薬

ニンテダニブ

2014年10月22日に
日本で発売承認

ニンテダニブはチロシンキナーゼ阻害薬であり、
標的とするのは血管内皮増殖因子受容体
(VEGFR), 線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR),
血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) という3つの
受容体である。

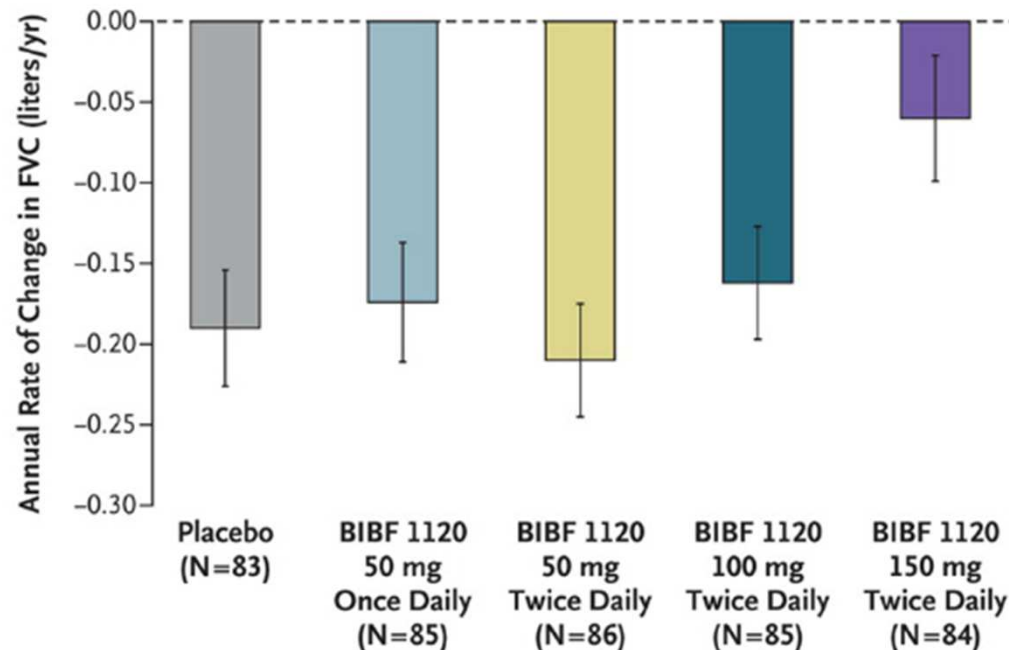
これらの受容体は肺線維症の病理学的機序に
関与している可能性が示されており, 線維形成過程に
関与するこれらのシグナル経路を遮断することにより,
IPFの進行を抑制すると考えられている。

Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis.
N Eng Journal of Medicine September 22, 2011; 365: 1079-1087.

TOMORROW

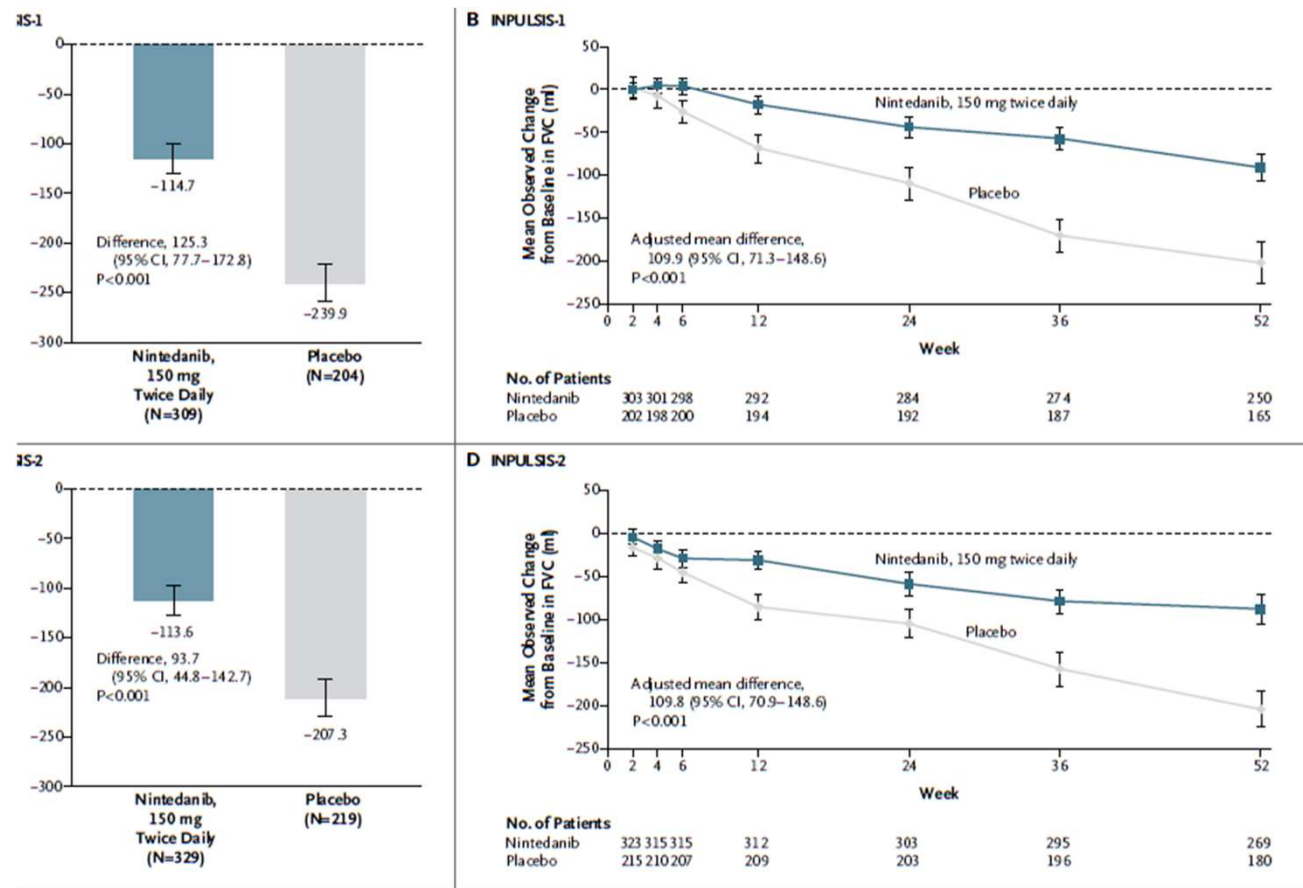
(To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1120) 試験

IPF432 例を, BIBF 1120 の 4 用量 (50 mg 1 日 1 回, 50 mg 1 日 2 回, 100 mg 1 日 2 回, 150 mg 1 日 2 回) のいずれか投与群とプラセボ群とにわけ比較した第 2 相試験. IPF に対するニンテダニブ 150 mg の 1 日 2 回投与により, 肺機能低下が抑制される傾向と関連しており, 急性増悪は減少し, QOL は維持された.



INPULSIS-1, INPULSIS-2試験

1,066 例を対象に, 52 週間の期間で 2 つの再現性無作為化二重盲検第3 相試験



ニンテダニブによってIPF患者のFVCの低下が抑制され, 急性増悪は減少した。ニンテダニブは下痢と関連する頻度が高かったが, これにより試験を中止した患者は5%未満であった。

Richeldi L, et al. N Eng Journal of Med. 2014; 370: 2071-2182.