

特発性間質性肺炎

概念の変遷と最新治療戦略

本間 栄

東邦大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

要約：我が国における特発性間質性肺炎（IIPs）研究の歴史は古く、40年間以上にわたり厚労省びまん性肺疾患に関する調査研究班が中心に症例を蓄積し詳細に分析してきた結果、日本から世界に発信された成果や見解が少しずつ国際ガイドラインに反映される時代となった。しかしながら、疾患多様性を有する特発性肺線維症（IPF）を単純かつ画的にまとめ、しばしば経験する急性増悪のタイミングを的確に予測する指標を得ることは困難であり現在でも原因不明、予後不良の難治性疾患であることに変わりない。今後は、日本の国情に合ったエビデンスに基づいた標準的な治療法を意識した管理が必要不可欠であり、更なる個別化医療が要求されることになる。そのような中、我が国で初めてエビデンスに基づいたIPF治療ガイドライン2017が作成され、IPFの治療指針（慢性期における薬物・非薬物療法、急性増悪期、肺癌合併時）が明らかにされた。また、難病医療費助成制度の改訂により早期例に対しても医療費助成の範囲が拡大され、治療介入が可能となったことで更なる予後の改善が期待される。

東邦医学会誌 66(1) : 27-31, 2019

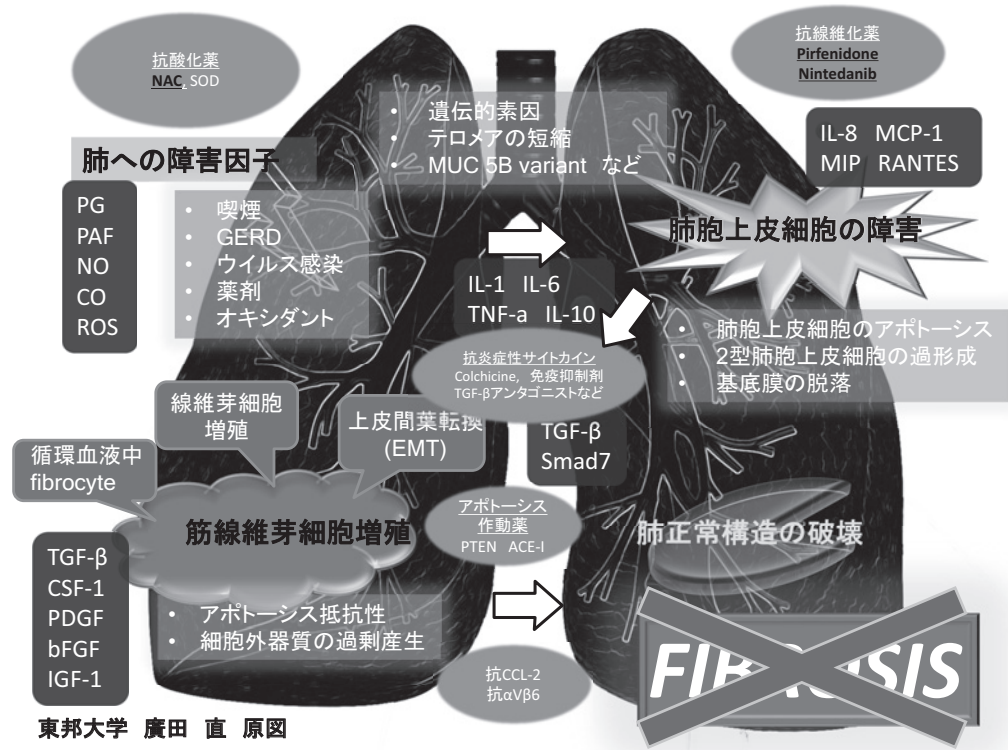
索引用語：間質性肺炎，特発性肺線維症，概念，診断，治療

1. 概念・歴史

現在、臨床的に最も問題となる特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis；IPF）は、原因不明の慢性進行性の線維化を特徴とする特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias；IIPs）の一型で、最終的に不可逆的な蜂巣肺を形成し、高度の拘束性換気障害および肺拡散能障害を呈する極めて予後不良の疾患である。その病理組織パターンは通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia；UIP）であり、空間的および時相的に不均一な肺胞構造改変をきたす密な線維化病変が特徴である。種々の遺伝的背景因子の基に外因的、あるいは内因的的刺激により肺胞上皮または基底膜が傷害され、その修復過程における線維芽細胞・筋線維芽細胞の増殖、細胞外基質の過剰産生により肺正常構造が破壊され、線維化が進行することにより呼吸機能障害が引き起こされる（図1）。IIPsの中で55～60%を占めるIPFにおいては、いまだに根治に至らしめ

る治療薬はなく、2015年のIPF新ガイドライン¹⁾においても、key drugとしての抗線維化薬は2種類しか推奨されていない。

わが国におけるIIPsの歴史は1954年に本間ら²⁾が肺線維症の概念を報告したことに始まる。1974年にはIIPsの第一次診断基準が作成され、病理所見は山中らによってA～D群に分類された。その後、1982年に第二次改訂、1991年に第三次改訂が行われ、IIPsは慢性型と急性型に分類され、慢性型の定型例は山中A群（LiebowのUIP）、非定型例は山中B群（肺胞腔内器質化や気腫を伴うもの）、急性型は急性間質性肺炎とされた。一方、国際的にはIPFの診断は、2000年に米国呼吸器学会（American Thoracic Society；ATS）、欧州呼吸器学会（European Respiratory Society；ERS）のinternational consensus statementとして発表され、続いて2002年にはIIPsの国際的分類が、外科的肺生検の組織パターンに基づいて7つの疾患に分類された³⁾。わが国ではこれら2000年、2002年のATS/ERS



東邦大学 廣田 直 原図

図1 Therapeutic strategy for IPF

表1 Classification of IIPs (ATS/ERS 2013)

カテゴリー	臨床病理学的疾患名	病理組織パターン
Major IIPs		
Chronic fibrosing IP	IPF	UIP
	NSIP	NSIP
Smoking-related IP	RB-ILD	RB
	DIP	DIP
Acute/subacute IP	COP	OP
	AIP	DAD
Rare IIPs	LIP	LIP
	PPFE	PPFE
Unclassifiable IIPs		

UIP ; usual interstitial pneumonia, NSIP ; nonspecific interstitial pneumonia, COP ; cryptogenic organizing pneumonia, OP ; organizing pneumonia, DIP ; desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD ; respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, LIP ; lymphoid interstitial pneumonia, AIP ; acute interstitial pneumonia, DAD ; diffuse alveolar damage, PPFE ; pleuroparenchymal fibroelastosis

き』が2004年に刊行された。これらのガイドラインでは、IPFの診断において臨床・画像・病理学的所見の総合的判断が重視されていたが、2011年にはIPFに関するATS/ERS/日本呼吸器学会 (Japanese Respiratory Society ; JRS)/中南米呼吸器学会 (Latin American Thoracic Association ; ALAT) の共同ステートメント⁴⁾が発表され、胸部高分解能CT (high-resolution computed tomography ; HRCT) におけるUIPパターンを重視するといった大きな変更点があった。治療面では初めて抗線維化薬 (pirfenidone) が掲載された。IPFの臨床経過としては、患者の大多数は緩徐に進行していくが、一部の患者では急速進行性に悪化することが知られている。また、緩徐に進行する患者の中にも急性増悪をきたし、死亡あるいは段階的に悪化する患者も認められる。さらに、ある時点ではIPFとしては非典型的な所見あるいは他のIIPsと考えられる所見を有していても、その後の経過で典型的なIPFに変化する症例も認められる。このようにIPFの自然経過は種々であり、こうした疾患多様性を有するIPFの病態解明は、今後の重要な研究課題の一つである。これらの内容を踏まえ、薬剤情報 (pirfenidone, NAC) の充実、治療指針の追加 (急性増悪、肺高血圧)、気腫合併肺線維症に関する記載の追加等を盛り込み『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き』が2011年に第2版として改訂された⁵⁾。その後、2013年のATS/ERSによるIIPs改訂国際新分類では、Ma-

statement と整合性を持たせる目的で、2003年にIIPの第四次改訂が行われ、『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引

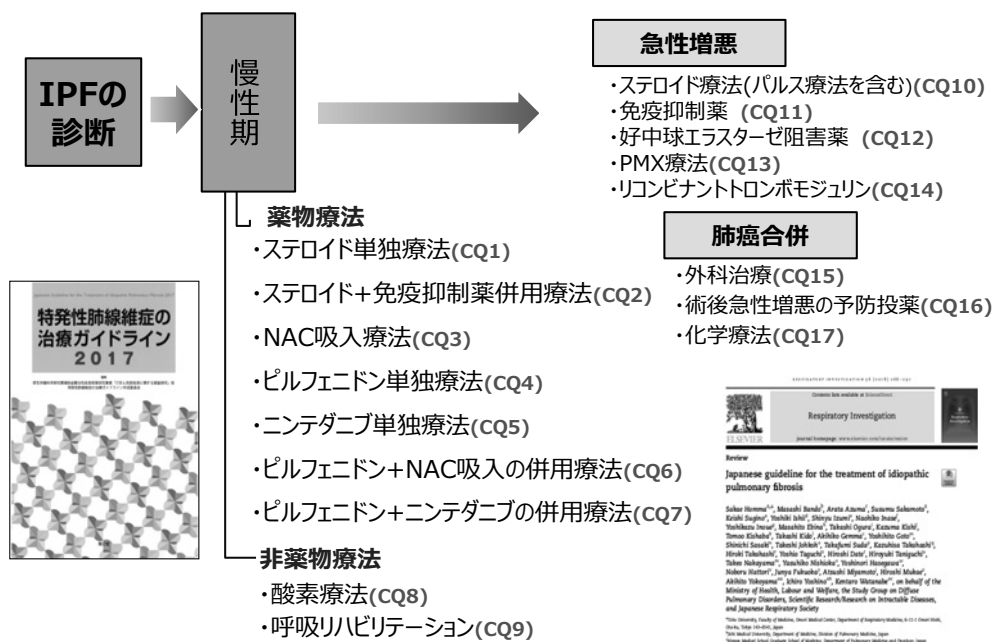


図2 Clinical questions for the treatment of IPF

lor IIPsとして6型, Rare IIPsとしてpleuroparenchymal fibroelastosis; PPF, 特発性リンパ球性間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia; LIP)の2型, さらに分類不能型 IIPsの計9型に分類された(表1)⁶⁾.

しかしながら, 現在使用できる国際ガイドラインは非常に難解であり, 診断, 治療において一般の内科医にとっては十分理解できる内容とはなっていない. そこで, 平成26~28年度厚労省びまん性肺疾患に関する調査研究班(研究代表者: 本間 栄)と日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会合同のガイドライン作成委員会を立ち上げ, 2015年に改訂されたATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドライン¹⁾ならびに2016年に刊行の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き(改訂第3版)」⁷⁾との整合性を持たせ且つ日本の国情に合ったエビデンスに基づいた標準的な治療法を呈示する我が国初のIPFの治療に特化した「IPFの治療ガイドライン」をMinds法とGradeシステムに準じて作成した^{8,9)}. 特に慢性期に加え, ATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインでは記載のない, 予後を大きく左右する急性増悪ならびに肺癌合併症に対するクリニカル・クエスチョンとその回答形式も作成した(図2).

2. 診断

画像・病理

胸部HRCTは, わずかな間質性肺病変も捉えることができ, さらに肺全体の病変分布を把握することができるため, IPFの診断には必須なものである. IIPsが疑われた場合は, まずその中でも, 頻度が最も高く, 治療抵抗性で予

後不良であるIPFを鑑別する. 胸部HRCTにより肺底部, 胸膜直下優位に数層の数mmから10mm大の嚢胞状構造が集まった蜂巣肺の所見が得られ, ①50歳以上, ②穏徐な発症, ③3ヶ月以上の経過, ④両側肺野の捻髪音の4項目中3項目以上を満たせば, 肺生検を行わなくとも典型的なIPFとして臨床診断が可能であるとしている.

IIPsでの経気管支肺生検(TBLB)の診断的意義は少ないため, 可能な限り外科的肺生検を考慮すべきである. 外科的肺生検から得られる病理組織学的所見によって, 間質性肺疾患の確定診断および治療反応性, 予後を推測することが可能であり, 適応症例においては積極的に施行すべきである. また, 本邦のIIPsの手引きによると⁵⁾, 典型的なIPFでは, 検査後急性増悪の可能性があるため, BALや肺生検は必須とされていない. 病理医間でのIIPsの診断一致率についての検討では, 中等度の一致(Kappa値で0.39~0.43)であったと報告されているが, これは外科的肺生検の普及により, より大きな検体を複数箇所にもわたり採取することが可能となったため, 同一患者の肺に複数の病理組織パターンが存在することが明らかとなり, 非典型的な症例が比較的多くみられるようになったことが一因と考えられる. IPF/UIPパターンの病理組織学的基準はUIPパターン, Probable UIPパターン, Possible UIPパターン, Not UIPパターンの4つに分類され, さらに確診のためのUIPパターンや他のIIPsに当てはまらない線維化病変はnonclassifiable fibrosisと定義されている. 最終的にmulti disciplinary discussion(MDD)においても診断が得られない場合は, 分類不能型(unclassifiable)のカ

テゴリーに入れておくことが推奨されている⁴⁾。

3. 治 療

IPF の治療薬として、抗炎症作用のみならず、慢性進行性の線維化を抑制する薬剤が望まれ、線維化が顕著となる以前からの早期治療導入が必要であると考えられるようになっていく。2000年のATS/ERSのガイドラインでは、ステロイドと免疫抑制薬が暫定的に推奨治療とされてきたが、治療の主眼が抗炎症から抗線維化へパラダイムシフトし、2014年にIPFの新規治療薬の大規模臨床試験の結果が報告され、抗線維化薬で主にTGF- β や血小板由来増殖因子(PDGF)などの増殖因子の産生抑制作用のあるピルフェニドン(PFD)¹⁰⁾、PDGF、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体の拮抗薬(低分子チロシンキナーゼ阻害薬)であるnintedanibの有効性が示された¹¹⁾。この結果から、PFDは2011年のガイドラインにおいて「使用しないことを条件付き推奨(conditional recommendation against use)」であった推奨が2015年の改訂では「使用を条件付き推奨(conditional recommendation for use)」へ格上げとなった。また、初めてnintedanibが記載され、「条件付き推奨(conditional recommendation for use)」とされた¹⁾。

4. 今後の展望

2015年のガイドライン改訂をうけ、PFD、nintedanibは今後のIPFの慢性期治療の中心的薬剤となってくるものと思われる。PFDは本邦で世界に先駆けて臨床試験が行われた経緯があり、日本人における使用経験も集積され、現在のIPF治療の第一選択薬としての位置づけが確立されている。しかしながら消化器症状などの副作用で継続困難な例も少なくない。

Nintedanibは2015年8月に本邦でも上市され、日本人における下痢、肝機能障害などの副作用の頻度やその重症度、有効性に関する知見が集積されつつある。PFDが無効となった症例に対してnintedanibへの切り替え、もし

くは併用などについては現在データが無く、今後の検討課題である。

文 献

- 1) Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, 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.
- 2) 本間日臣, 三上理一郎, 長沢 潤, ほか. 肺線維症. 最新医学 1954; 9: 25-38.
- 3) American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 277-304.
- 4) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
- 5) 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と治療の手引き. 改訂第2版, 南江堂; 東京: 2011.
- 6) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 733-48.
- 7) 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. 改訂第3版, 南江堂; 東京: 2016.
- 8) 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.
- 9) Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2018; 56: 268-91.
- 10) King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2083-92.
- 11) Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2071-82.

Transition of Concept and Treatment for Idiopathic Interstitial Pneumonias

Sakae Homma

Department of Respiratory Medicine, Toho University Graduate School of Medicine

ABSTRACT: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease of unknown etiology that accounts for a large proportion of cases of idiopathic interstitial pneumonia. It has a very poor prognosis with a 5-year survival rate of $\leq 30\%$, and so far, there is no guideline in Japan offering an established effective therapy based on evidence.

Recent years have seen many drugs being put forward as candidates in clinical trials for the assessment of their efficacy and safety. Back in the 2000s, a consensus statement on IPF treatment was formulated by bodies chiefly in Europe and North America. Subsequently a number of scientifically based randomized controlled trials (RCT) were planned and conducted, which resulted in the accumulation of evidence-based medicine (EBM) in literatures. It was on the basis of these results that the first EBM guideline was created in 2011. In Japan, the Manual for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Interstitial Pneumonia was issued in 2004 with the aim of establishing consistency with the European and North American consensus statement. The end of 2008 brought a world-first development with the marketing of the antifibrotic agent pirfenidone. To coincide with the 2011 issue of the EBM guideline, its content was incorporated in the Manual for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Interstitial Pneumonia (revised second edition) published in the same year. Between 2012 and the end of 2014, the results of further international clinical trials have been reported, leading to the revision of the European and North American EBM guideline on IPF treatment in 2015. In addition to the establishment of a basic therapy, there is also an urgent need to establish therapies to deal with complications because death occurs in many cases due to acute exacerbation or comorbid lung cancer. It was therefore decided to formulate the Japanese Guideline for Treatment of IPF 2017 in order to promote evidence-based clinical practice to further improve the quality of medical treatment in the clinical setting and to allow the benefits to be enjoyed by the public.

J Med Soc Toho 66 (1): 27–31, 2019

KEYWORDS: idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), concept, diagnosis, treatment