

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Real world clinical efficacy of antifibrotic agents for idiopathic pulmonary fibrosis: A single center retrospective study in Japan
別タイトル	特発性肺線維症に対する抗線維化薬の実臨床での効果:日本における単一施設の後ろ向き研究
作成者(著者)	岩崎, 広太郎
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 岸一馬 / タイトル: Real world clinical efficacy of antifibrotic agents for idiopathic pulmonary fibrosis: A single center retrospective study in Japan / 著者: Kotaro Iwasaki, Hiroki Wakabayashi, Atsuhito Saiki, Hajime Ueshiba, Yu Murakami, Yasuo Matsuzawa / 掲載誌: Drugs Real World Outcomes / 巻号・発行年等: 11: 43 52, 2024
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1092号
学位記番号	甲第753号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD41353248">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD41353248</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

岩崎広太郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 753 号

学位申請者 : いわ さき こう た ろう  
岩 崎 広 太 郎

学位論文 : Real-world clinical efficacy of antifibrotic agents for idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center retrospective study in Japan

(特発性肺線維症に対する抗線維化薬の実臨床での効果: 日本における単一施設の後ろ向き研究)

著 者 : Kotaro Iwasaki, Hiroki Wakabayashi, Atsuhito Saiki, Hajime Ueshiba, Yu Murakami, Yasuo Matsuzawa

公表誌 : Drugs-Real World Outcomes  
DOI: 10.1007/s40801-023-00396-w

論文内容の要旨 :

背景・目的: 特発性肺線維症は一般的に中年以降の成人に発症する原因不明の慢性かつ進行性の不可逆的な肺線維症である。特発性肺線維症患者の予後は不良であり、特発性肺線維症の診断時からの生存期間中央値は 28~52 ヶ月と報告されている。特発性肺線維症では呼吸不全が急速に悪化する急性増悪が年間 5~10%の頻度で発生し、その予後は不良で 3 ヶ月生存率は 67%と報告されている。抗線維化薬であるニンテダニブとピルフェニドンは特発性肺線維症における肺の線維化の進行を抑制する。特発性肺線維症患者への抗線維化薬の投与は肺活量低下の進行を抑制し、急性増悪の発生率を低下させ、生存期間を延長する可能性があると期待されている。しかし、日本における実際の臨床現場での特発性肺線維症に対する抗線維化薬の報告は限られている。そこで本研究において、実際の臨床現場で抗線維化薬を投与されている特発性肺線維症患者の努力性肺活量の変化、急性増悪の発生率、生存期間、死亡の危険因子を調べることにした。

対象・方法: 2008 年 12 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日の間に東邦大学医療センター佐倉病院呼吸器内科で「指定難病医療費給付制度」に基づいて特発性肺線維症の診断が公的に認められ、抗線維化薬を投与された患者は 109 例であった。109 例から診断時点で肺癌を合併していた 3 例、急性増悪が初発症状であった 4 例を除外した 102 例を対象とし、診療録から後方視的に解析し

た。それらの解析は東邦大学医療センター佐倉病院の倫理委員会承認後にオプトアウト方式で行った。生存期間はカプラン・マイヤー法に従って生存期間中央値(95%信頼区間)で解析した。生存期間に寄与する因子の分析にはCox 比例ハザード回帰モデルを使用し、抗線維化薬投与前後の肺活量の年間変化を二元配置分散分析を用いて解析した。

結果：102 例のうち、81 例がニンテダニブ、32 例がピルフェニドンで治療され、11 例がニンテダニブとピルフェニドンで治療された。抗線維化薬の平均投与期間は $22.9 \pm 20.1$  ヶ月であった。抗線維化薬を投与開始する前の努力性肺活量の低下は $-484 \pm 589$  ml/年であったのに対して抗線維化薬投与期間は $-154 \pm 259$  ml/年であり、抗線維化薬投与期間中の努力性肺活量の低下は有意に低い結果となった( $p=0.003$ )。カプラン・マイヤー法による全症例の生存期間中央値は抗線維化薬治療開始から $38.0(25.9-50.1)$  ヶ月であった。抗線維化薬開始後の急性増悪に関しては、102 例のうち13 例が急性増悪を発症し、急性増悪の年間発生率は $5.3\%$ /年であった。抗線維化薬開始後の生存期間の危険因子は、Cox 比例ハザード回帰モデルで抗線維化薬開始時の年齢、治療前および治療中の努力性肺活量の年間変化を独立変数とすると抗線維化薬投与中の年間努力性肺活量の低下が生存期間の危険因子であることが示された。また、本研究ではニンテダニブは81 例中55 例が投与中止されたのに対し、ピルフェニドンは31 例中26 例が中止された。中止理由としてはいずれの薬剤でも特発性肺線維症の増悪が最も多い結果であった。

考察：抗線維化薬投与により努力性肺活量の低下が有意に抑制され、治療開始後の努力性肺活量の低下が死亡の危険因子であることが示唆された。また本研究においては52 症例の死亡例のうち、急性増悪による死亡が5 症例で $9.6\%$ を占め、特発性肺線維症患者の主な死因である急性増悪による死亡率は過去の報告よりも低い結果となった。しかし抗線維化薬を投与された特発性肺線維症患者102 例の抗線維化薬投与開始後の生存期間中央値は $38.0(25.9-50.1)$  ヶ月であり、依然として過去の報告と比較しても良好ではなかった。日本の実際の臨床現場では、抗線維化薬が高額であるため医療費助成制度を利用してから抗線維化薬を使用する患者が多い。そのため日本の臨床現場では特発性肺線維症が進行してから抗線維化薬を開始する傾向にあり、患者の予後を改善する機会を逃す可能性がある。

結論：抗線維化薬の効果を最大にし、生命予後をさらに改善させるためには、増悪リスクの高い症例への早期の抗線維化薬投与開始とその後の適切な副作用管理による長期の投与継続が重要だと考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 753 号	氏 名	岩 崎 広 太 郎
学位審査担当者	主 査	岸 一 馬
	副 査	松 瀬 厚 人
	副 査	佐 野 厚
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	弘 世 貴 久

学位論文の審査結果の要旨 :

特発性肺線維症（IPF）は原因不明の慢性かつ進行性の肺線維症である。IPF の予後は不良で、生存期間中央値は28～52 ヶ月と報告されている。抗線維化薬であるニンテダニブとピルフェニドンは IPF における肺の線維化の進行を抑制する。本研究では、実臨床で抗線維化薬を投与された IPF 患者の努力肺活量（FVC）の変化、急性増悪の発生率、生存期間、死亡の危険因子を検討することを目的とした。対象は、2008 年 12 月から 2021 年 12 月に東邦大学医療センター佐倉病院呼吸器内科で IPF と診断され、抗線維化薬を投与された 102 例で、診療録から後方視的に解析した。102 例のうち、81 例がニンテダニブ、32 例がピルフェニドン、11 例が双方で治療された。抗線維化薬の平均投与期間は 22.9 ヶ月であった。抗線維化薬開始前の FVC の低下は-484ml/年であったのに対し、抗線維化薬投与期間は-154ml/年で、抗線維化薬投与期間中の FVC の低下は有意に抑制されていた(p=0.003)。全症例の生存期間中央値は 38.0 ヶ月であった。急性増悪は 102 例中 13 例に生じ、年間発生率は 5.3%であった。生存期間の危険因子として、抗線維化薬投与中の年間 FVC の低下が同定された。ニンテダニブは 81 例中 55 例、ピルフェニドンは 31 例中 26 例で投与を中止され、その理由は IPF の増悪が最多で、次いで消化器毒性であった。本研究では、実臨床において抗線維化薬投与により IPF 患者の FVC の低下が有意に抑制され、FVC の低下が死亡の危険因子であることが示された。また、死因として急性増悪の割合は 9.6%と低かったが、全生存期間中央値は過去の報告と同等と考えられた。以上から増悪リスクの高い症例への早期の抗線維化薬投与と適切な副作用管理が重要と結論された。

2023年11月28日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。本研究の新規性、コントロール群がない中でのFVCの低下の抑制に関する評価、消化器毒性に対する対処など、主査および副査からのすべての質問に対して、申請者は適切に返答した。実臨床において抗線維化薬はIPF患者のFVCの低下を抑制すること、またFVCの低下は死亡のリスク因子であることを明らかにした本研究の臨床的意義は高く、学位に値するとの結論に達した。