

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study
別タイトル	特発性肺線維症急性増悪に対するピルフェニドン、後方視的研究
作成者（著者）	古谷, 賢太
公開者	東邦大学
発行日	2019.10.31
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：松瀬厚人 / タイトル：Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study / 著者：Kenta Furuya, Susumu Sakamoto, Hiroshige Shimizu, Muneyuki Sekiya, Arisa Kinoshita, Takuma Isshiki, Keishi Sugino, Keiko Matsumoto, Sakae Homma / 掲載誌：Respiratory Medicine / 巻号・発行年等：126:93 99, 2017
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2913号
学位記番号	乙第2758号
学位授与年月日	2019.10.31
学位授与機関	東邦大学
DOI	info:doi/10.1007/s00261 018 1825 4
その他資源識別子	https://link.springer.com/article/10.1007/s00261 018 1825 4
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD72459987

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

古谷賢太より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2758 号

学位申請者 : 古 谷 賢 太

学位論文 : Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study

(特発性肺線維症急性増悪に対するピルフェニドン、後方視的研究)

著 者 : Kenta Furuya, Susumu Sakamoto, Hiroshige Shimizu, Muneyuki Sekiya, Arisa Kinoshita, Takuma Isshiki, Keishi Sugino, Keiko Matsumoto, Sakae Homma

公表誌 : Respiratory Medicine 126 : 93-99, 2017

論文内容の要旨 :

特発性肺線維症急性増悪は致死的な病態であり、高用量のステロイド剤や免疫抑制剤の投与を試みており、また、近年トロンボモジュリン製剤の投与をすることで予後が改善する可能性が示されつつあるが、明らかな治療の確立には至っていない。抗線維化作用を発揮するピルフェニドンは慢性期の特発性肺線維症の進行を遅らせることが知られているが、特発性肺線維症急性増悪の病態にどのように関与するかは示されていない。ピルフェニドンはマウスモデルに於いて TGF- β の抑制を介した抗線維化作用、抗炎症作用を示すことが証明されており、それに基づくと特発性肺線維症急性増悪にも奏功するのではないかと考えられた。本研究では特発性肺線維症急性増悪に対するピルフェニドンの奏功性を後方視的に評価した。2008 年 4 月から 2015 年の 4 月にかけて東邦大学医療センター大森病院で特発性肺線維症急性増悪と診断された 47 例を対象とした。特発性肺線維症急性増悪に対する治療としては全例で高用量のステロイド剤（ステロイドパルス療法）を行うが、そのうちピルフェニドンを 4 日以内に併用開始した 20 例と併用しなかった 27 例との臨床経過や予後を比較検討した。3 カ月生存率はピルフェニドン投与群が 55% と非投与群 34% に比して有意に高かった。また、47 例のうちトロンボモジュリン製剤を投与された 22 例を抽出し、そのうちピルフェニドンを 4 日以内に併用開始した 10 例と併用しなかった 12 例の臨床経過や予後を比較検討した。3 カ月生存率に両群で有意差はなかったが、ピルフェニドンの非投与は単変量解析において死亡に寄与する因子として有意であることが示された。また、間質性肺疾患のマーカーである KL-6 値の発症日から発症 14 日後の低下量がピルフェニドン投与群において非投与群に比し

て有意に大きかった。調査期間内でピルフェニドンの投与に起因するとおもわれる有害事象は確認されなかった。本研究においてはピルフェニドンを高用量のステロイド剤およびトロンボモジュリン製剤などに上乗せすることで特発性肺線維症急性増悪の予後を改善する可能性が示された。ステロイド剤は抗炎症作用をもって特発性肺線維症急性増悪に作用すると考えられるが、ピルフェニドンは抗炎症作用に加えて肺の線維化に関与する TGF- β や b-FGF を抑制することで抗線維化作用を発揮し、それが特発性肺線維症急性増悪の主病態であるびまん性肺病変に奏効すると考える。KL-6 は II 型肺胞上皮細胞に由来し、肺病変を反映するマーカーとして知られている。実際に間質性肺疾患の病勢を反映する有用なマーカーとして示されており、特発性肺線維症急性増悪においても肺病変を反映して KL-6 値は上昇し、経過が良ければパラレルに KL-6 値は低下する。本研究においても KL-6 値はトロンボモジュリン製剤にピルフェニドンを併用投与することで有意に低下することが示されており、ピルフェニドンは特発性肺線維症急性増悪の予後改善に寄与することを支持する結果となると考える。ピルフェニドンは食欲不振や光線過敏症などの副作用を起こすことが報告されているが、本研究では消化管蠕動改善薬などを併用することで大きな有害事象を起こすことは無く、特発性肺線維症急性増悪の症例において安全に投与しうる薬剤であることが示された。本研究では特発性肺線維症急性増悪においてピルフェニドンは安全に投与することができ、予後を改善する可能性があることが示された。ただ、全ての症例においてステロイド剤やトロンボモジュリン製剤などの併用投与を行っているため、それらの薬剤の効果をみている可能性や多剤併用によるシナジー効果によるものの可能性も否定はできないため、将来さらに大規模でランダム化された臨床試験を行うことが求められると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2758 号	氏 名	古 谷 賢 太
学位審査担当者	主 査	松 瀬 厚 人
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	海 老 原 覚
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	亀 田 秀 人

学位論文の審査結果の要旨 :

特発性間質性肺炎の急性増悪は近年においても生命予後不良な病態であり治療法は確立されていない。本研究は特発性間質性肺炎の慢性期に使用される抗線維化薬のピルフェニドンが急性増悪の病態に与える影響を検討することを目的として行われた後方視的研究である。対象患者は 2008 年 4 月から 2015 年の 4 月にかけて東邦大学医療センター大森病院で特発性肺線維症急性増悪と診断された 47 例である。全例が高用量のステロイド剤の全身投与（ステロイドパルス療法）を受けていたが、これにピルフェニドンを 4 日以内に併用開始した 20 例と併用しなかった 27 例との臨床経過や予後を比較検討した。3 カ月生存率はピルフェニドン投与群が非投与群に比較して有意に高かった。また、47 例のうちトロンボモジュリン製剤を投与された 22 例を抽出し、そのうちピルフェニドンを 4 日以内に併用開始した 10 例と併用しなかった 12 例の臨床経過や予後を比較検討したところ、3 カ月生存率に両群で有意差はなかったが、ピルフェニドンの非投与は単変量解析において死亡に寄与する因子として有意であることが示された。また、間質性肺疾患のマーカーである KL-6 値の発症日から発症 14 日後の低下量がピルフェニドン投与群において非投与群に比して有意に大きかった。調査期間内でピルフェニドンの投与に起因すると思われる有害事象は確認されなかった。本研究によりピルフェニドンを高用量のステロイド剤およびトロンボモジュリン製剤などに上乘せすることで特発性肺線維症急性増悪の予後を改善する可能性が示された。

2019 年 7 月 23 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。ピルフェニドンを投与した症例と、していない症例をどのようにセレクトしたのか、特発性間質性肺炎の急性増悪の定義について、急性増悪と慢性増悪の鑑別をどのように行ったのか、狭義と広義のどちらを特発性間質性肺炎と定義したのか、多変量解析は行わなかったのか。実臨床ではピルフェニドンを投与していても急性増悪をしてしまう症例が多いのか、ポリミキシンカラムやニンテダニブを使用した症例はなかったのか、ピルフェニドンではなくリコモジュリンが奏功しているのではないかなどについて主査および副査から申請者に質問がなされた。それらの質問すべてについて、自身の研究や参考文献を基にして申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、特発性間質性肺炎の急性増悪におけるピルフェニドンの有用性について貴重な臨床情報を示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に審査委員の満場一致で達し、学位審査会を終了した。