

【特集】特発性間質性肺炎の診療の現状と将来展望

IPFガイドライン

坂東政司*

*自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門(〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1)

Guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis

Masashi Bando*

*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi

要旨

IPFの診断および治療に関する国際ガイドライン(GL)は、2011年にアメリカ胸部医学会(ATIS)/ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)/日本呼吸器学会(JRS)/ラテンアメリカ胸部医学会(ALAT)から科学的根拠に基づく診断および管理ガイドライン(GL)として発刊された。その後、治療については2015年にATS/ERS/JRS/ALAT治療に関する実臨床(clinical practice)GL(2011年GLの改訂版)が刊行され、診断については新たなエビデンスを踏まえ、診断基準やアルゴリズムの改訂作業が現在行われている。

一方、日本のIPFの治療GLは2017年2月に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」班により、国内のIPF診療の実情に合った治療法を提示することを目的とし、「IPFの治療ガイドライン2017」として刊行された。今後本GLが、わが国におけるIPF患者ケアの向上、診療体制の構築、臨床研究の推進に向けた起点として利活用されることが期待される。

Keywords : 特発性肺線維症, 診療ガイドライン, クリニカルクエスチョン, 推奨/idiopathic pulmonary fibrosis, clinical practice guideline, clinical question, recommendation

はじめに

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)は、わが国の指定難病の1つで、一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成を来す予後不良な疾患であるが、その自然経過はさまざまであり予測が困難である¹⁾²⁾。

IPFの診断は、現時点(2018年4月)において、2011年にアメリカ胸部医学会(American Thoracic Society: ATS)/ヨーロッパ呼吸器学会(European Respiratory Society: ERS)/日本呼吸器学会(Japanese Respiratory Society: JRS)/ラテンアメリカ胸部医学会(Latin American Thoracic

Association: ALAT)から刊行された科学的根拠に基づく診断および管理ガイドライン(guideline: GL)¹⁾に準拠して行われている。2017年3月には日本語版も作成され、JRSのホームページから閲覧可能である。しかし、2010年6月以降に蓄積された新たなエビデンスを踏まえ、診断基準やアルゴリズムの改訂作業が現在行われており、今年度中に発表されるものと思われ、その動向が注目される。

一方、IPFの治療は、近年報告された臨床試験のエビデンスを踏まえ、抗線維化薬(ピルフェニドンおよびニンテダニブ)が薬物療法の中心的役割を果たしている現状にあわせ、2015年にATS/ERS/JRS/ALAT IPF治療に関

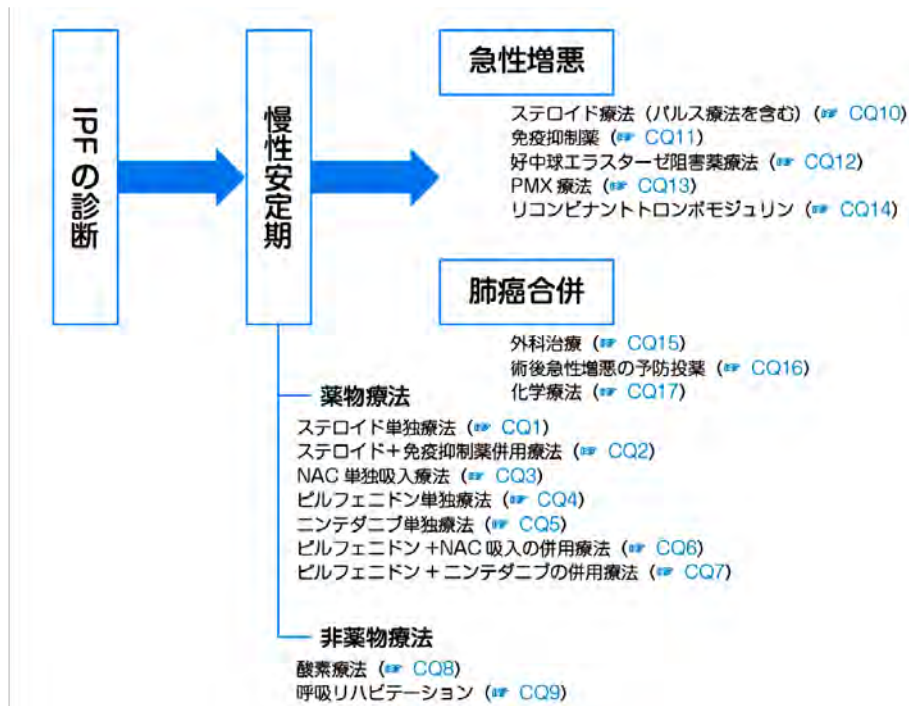


図1 IPFの治療ガイドライン2017における臨床的クエスチョン
(文献⁴⁾より引用)

する実臨床 (clinical practice) ガイドライン (guideline : GL) (2011年GLの改訂版) が刊行されている³⁾。また、日本においては、わが国のIPF診療の実情にあわせ2017年2月にJRS監修の下、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」班により、「IPFの治療ガイドライン2017」が刊行された⁴⁾。

本稿では、IPFの新しい診断GLに影響を与える可能性のあるFleischner Society白書⁵⁾や、IPFに対する抗線維化薬による治療の詳細については別項に譲り、IPFの治療GL2017を有効に利活用するための重要ポイントについて述べる。

IPFの治療GL2017作成までの経緯

わが国では、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial

pneumonias : IIPs) の診療現場における意思決定を支援する文献として、JRSと厚生労働科学研究びまん性肺疾患に関する調査研究班との合同による「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」が2004年に刊行され、2016年12月に改訂第3版が刊行された²⁾。一方、国際的には2000年にATS/ERSからIPF国際合意ステートメントが発表⁶⁾、2011年には前述したATS/ERS/JRS/ALATエビデンスに基づくIPFの診断と管理GLが作成¹⁾、さらに2015年夏にはATS/ERS/JRS/ALAT IPF治療に関する実臨床 (clinical practice) GL (2011年GLの改訂版) が刊行された³⁾。2014年度から新たにスタートした厚生労働科学研究びまん性肺疾患に関する調査研究班 (班長 本間栄先生) の主要な調査研究課題の1つとして、客観的な指標に基づく疾患概念が確立しているIIPsに関する科学的根拠を集積・分析し、エビデン

スに基づいた診療GLの作成・改訂等を推進し、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することが設定された。当初は、IPFの診療GLとして作成する計画であったが、すでにエビデンスに基づくIPFの診断と管理GL(2011年)がJRS参加の下で作成され、国際的に合意した診断基準やアルゴリズムが提示されていたことから、国内外の整合性を保つため診断に関する新たなGLの作成は中止し、日本におけるIPF診療の実情に合った治療法を提示することを目的とし、IPFの治療GL2017を作成することとなった。

GLとは

診療GLは、「科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨を含む文章で、患者と医療者を支援する目的で作成されており、臨床現場における意思決定の際に、判断材料の1つとして利用することがある」とEBM医療情報事業(Minds)ガイドラインセンターのWebサイト⁷⁾に記述されている。また、診療GLは、医療者の経験を否定するものではなく、一般的な診療方法を示しており、必ずしも個々の患者の状況に当てはまるとは限らないため、臨床現場での最終的な判断は、担当医が患者と協議して行うことが重要である。

本GLも、適切な診断に基づいたIPF患者の合理的な治療法を示したものであり、臨床像や臨床経過がさまざまで、予後予測が困難であるIPFの治療方針は、担当医が十分な時間をかけて患者の価値観や希望について話し合い、最終的に決定することが重要である。

GL作成方法および手順

IPFの治療GLは、エビデンスにコンセンサスを加え、呼吸器専門医のみならず、非専門医・かかりつけ医、コメディカルスタッフ、患者および家族のためのGLとして刊行し、その作成過程はGRADEシステム⁸⁾に準拠することを基本方針とした。作成にかかわる組織は、GL統括委員会・GL作成チーム・系統的レビュー(systematic review:SR)チーム・GL編集ワーキンググループより構成した。GL作成グループは、重要臨床課題を決定し、それぞれに対するクリニカルクエスチョン(clinical question:CQ)の設定およびその構成要素であるアウトカムの決定を行った。またSRチームは、決定されたCQに関するエビデンスを系統的にレビューし、推奨案を作成した。利用したデータベースは、PubMed・コクランライブラリー・医中誌で、文献検索の対象期間はそれぞれ1946~2015年、1997~2015年、1997~2015年である。提出された推奨案は、パネル会議で最終決定した。GRADEシステムでは、推奨を「介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るか下回るかについて、どの程度確信できるかを示すもの」と定義し、エビデンス総体の確実度(質)とともにコストや資源の利用などの要因も考慮したうえで、学際的パネルによるコンセンサス形成を重視している。また、推奨の強さは、患者の価値観や意向・希望によっても左右されることから、GL作成グループには患者・市民が参加すべきである。しかし、今回の作成メンバーは時間的制約などにより専門医のみで構成されたため、患者の価値観や希望を反映させる目的で、患者アンケート

表1 IPFの治療ガイドライン2017における推奨

	ステートメント(推奨の強さ)	エビデンスの質
慢性安定期の薬物治療		
CQ1	ステロイド単独療法は行わないことを強く推奨(1)	非常に低(D)
CQ2	ステロイドと免疫抑制薬の併用は行わないことを強く推奨(1)	低(C)
CQ3	大多数の患者にはNAC吸入単独療法を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある(2)	低(C)
CQ4	ピルフェニドンを投与することを提案する(2)	中(B)
CQ5	ニンテダニブを投与することを提案する(2)	中(B)
CQ6	大多数の患者にはピルフェニドンとNAC吸入を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある(2)	低(C)
CQ7	委員会はピルフェニドンとニンテダニブの併用に関する推奨は、現段階では結論づけられない	
慢性安定期の非薬物治療		
CQ8	低酸素血症を伴うIPF患者に酸素療法を行うことを推奨する(1)	非常に低(D)
CQ9	呼吸リハビリテーションを行うことを提案する(2)	低(C)
急性増悪時の治療		
CQ10	パルス療法を含めたステロイド療法を行うことを提案する(2)	非常に低(D)
CQ11	免疫抑制薬を投与することを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある(2)	低(C)
CQ12	好中球エラスターゼ阻害薬の投与を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある(2)	非常に低(D)
CQ13	PMX療法を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある(2)	低(C)
CQ14	リコンビナントトロンボモジュリンを投与しないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある(2)	低(C)
IP合併肺癌の治療		
CQ15	外科治療を行うことを提案する(2)	低(C)
CQ16	術後急性増悪の予防投薬(抗線維化薬を除く)は行わないことを推奨する(1)	低(C)
CQ17	化学療法を行うことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある(2)	非常に低(D)

(文献⁴⁾より引用)

結果が記されており、患者の視点を知る一助となっている。

GLにおける設定CQと推奨

図1に今回設定された17のCQを示す⁴⁾。慢性期の治療として9CQ(薬物療法7CQ, 非薬物療法2CQ), 急性増悪時の治療として5CQ, IPFを含むIP合併肺癌の治療として3CQが設

定された。表1に本GLにおける推奨⁴⁾を示す。本GLでは各CQに答える形で推奨文が提示され、推奨の強さとエビデンス総体の確実性が表記されている。推奨の強さは「1強い(推奨)」「2弱い(提案)」で、方向は「行う」「行わない」の各2種類である。また、エビデンス総体の確実性はAからDの4段階(A:高, B:中, C:低, D:非常に低)に

表2 IPFの国際ガイドライン（ATS/ERS/JRS/ALAT）における推奨（2011年および2015年）

治療薬	2011年ガイドライン	2015年ガイドライン
ステロイド単剤療法	使用しないことを強く推奨	変更（記載）なし
シクロスポリンA	使用しないことを強く推奨	変更（記載）なし
ステロイド+免疫抑制剤併用療法	使用しないことを強く推奨	変更（記載）なし
抗凝固療法（ワルファリン）	使用しないことを条件付き推奨	使用しないことを強く推奨
ステロイド+アザチオプリン +N-アセチルシステイン（経口）併用療法	使用しないことを条件付き推奨	使用しないことを強く推奨
選択的エンドセリン受容体拮抗薬 （アンプリセンタン）	記述なし	使用しないことを強く推奨
イマチニブ	記述なし	使用しないことを強く推奨
ニンテダニブ（オフェブ）	記述なし	使用を条件付き推奨
ピルフェニドン（ピレスパ）	使用しないことを条件付き推奨	使用を条件付き推奨
非選択的エンドセリン受容体拮抗薬 （マシテンタン，ボセンタン）	使用しないことを強く推奨	使用しないことを条件付き推奨
ホスホジエステラーゼ5阻害薬 （シルデナフィル）	記述なし	使用しないことを条件付き推奨
N-アセチルシステイン（経口）単剤療法	使用しないことを条件付き推奨	使用しないことを条件付き推奨

（文献¹⁾³⁾より作成，文献²⁾より引用改変）

て評価された。表2に2011年および2015年に刊行された国際GLにおける推奨¹⁾³⁾を示す。慢性期におけるステロイド単独療法，ステロイドと免疫抑制薬の併用，ピルフェニドン，ニンテダニブおよび，急性増悪時のパルス療法を含めたステロイド療法・免疫抑制薬に関する推奨は国内外のGLで推奨の強さおよびエビデンスの質は同等に記述されている。一方，わが国のIPF診療の実情に合った治療に関するCQとしては，慢性期のNAC吸入療法およびピルフェニドンとNAC吸入との併用療法，急性増悪時の好中球エラスターゼ阻害薬，ポリミキシンB固定カラムを用いた血液直接灌流法（PMX療法）およびリコンビナントトロンボモジュリンが設定されている。

本GLの作成意義

わが国の指定難病であり，十分な規模の質

の高い臨床的エビデンスが限られているIPFの治療GLをGRADEシステムで作成することは困難な作業であるが，先進的で幅広い視点をもつ診療GLの作成方法を取り入れようとする試みは，高度な専門性を要するIPFの診療上の意思決定のあり方や臨床研究の方向性を問い直す契機となる可能性がある。今後本GLが，わが国におけるIPF患者ケアの向上，診療体制の構築，臨床研究の推進に向けた起点として活用されることが期待される。

今後の課題

1. GLの普及・啓発

本GLの普及により，難治性びまん性肺疾患であるIPFの臨床現場における医療の質の向上を図り，国民への研究成果の還元を促進できるものと考えられる。昨年11月（本GL刊行後9カ月時点）に横浜で開催された第6回間

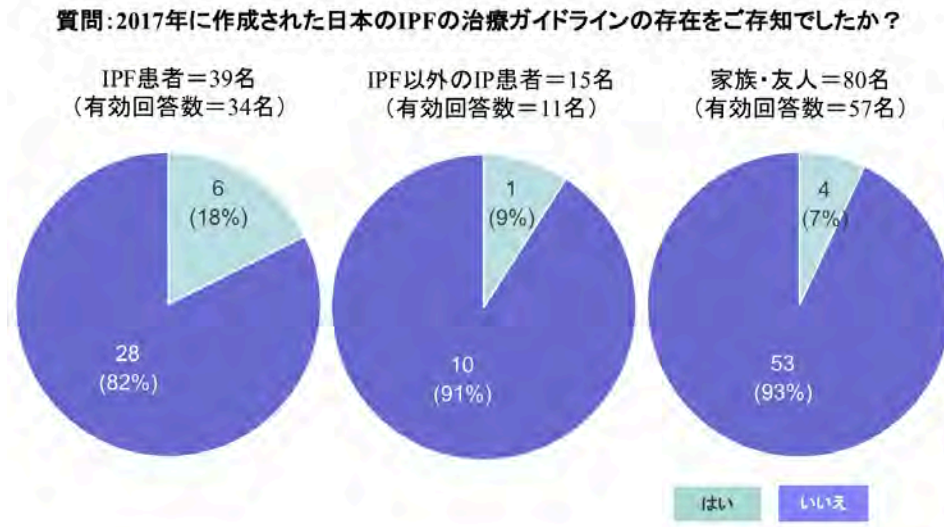


図2 IPFの治療GLの普及・認知度に関するアンケート調査
(文献⁹⁾より引用)

質性肺炎/肺線維症勉強会で実施したアンケート調査結果⁹⁾ (図2) では、一部の患者・家族はインターネットにより本GLの情報を入手していた。しかし現時点において、本GLの非専門医、医療スタッフ、患者ならびにその家族への普及・啓発が十分行われているとは言えず、今後、地域医療連携を目的とした勉強会・講演会での普及・啓発活動や、患者・家族用ポケット版GLの作成・配布等の対策などが望まれる。

2. 設定されたCQに対する推奨の改訂

1) NAC吸入療法

NAC吸入療法はわが国独自の治療法であり、単独吸入療法に関するエビデンスはわが国からの報告のみである。今後、新たな層別化の指標 (酸化ストレスマーカーやTOLLIP一塩基多型等)¹⁰⁾¹¹⁾の導入により有効性が期待できる部分集団が同定されれば、NAC単独吸入療法に関する推奨がupdateされる可能性がある。また、NAC吸入併用療法に関しては、日本医療研究開発機構研究費難治性疾患実用化

研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班において、IPFの進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+NAC吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究が実施され、2017年6月で患者登録が終了している。今後、その結果を踏まえ、推奨がupdateされると思われる。

2) 抗線維化薬の併用療法

GL作成時点 (2015年) において、ピルフェニドンとニンテダニブの併用療法に関するエビデンスは安全性・忍容性と薬物動態に関する国内からの論文1つ¹²⁾のみであったため、推奨に関して結論づけられていない。その後、海外からも併用療法の安全性・忍容性に関する第4相臨床試験結果が報告¹³⁾されており、さらに有効性や医療コストに関するエビデンスも集積されれば、その推奨は今後updateされるものと思われる。

3) 急性増悪時のPMX療法およびリコンビナントトロネボモジュリン

IPFの急性増悪に対する日本発の新たな治療戦略として、PMX療法およびリコンビナントトロネボモジュリンが注目されている。現在、PMX療法は先進医療として探索的試験が、リコンビナントトロネボモジュリンは企業治療として第3相多施設共同二重盲検比較試験が実施中であり、その結果を踏まえ、推奨がupdateされる可能性がある。

3. 候補となり得る新たなCQ

GL作成過程で不足していた科学的根拠を、今後いかに集積・分析し、エビデンスに基づいた治療GLの改訂に生かすかは重要な課題である。今後GL改訂時には、臨床試験から得られたエビデンスのみならず、実臨床で得られた信頼性のあるエビデンス (real-world evidence) も積極的に利用される可能性がある¹⁴⁾。新たなCQ候補として、IPFに対する早期治療の有用性、進行例に対する肺移植、急性増悪時の抗線維化薬の投与、IPFを含むIP合併肺癌に対する術後急性増悪予防のための抗線維化薬の投与などが挙げられる。

利益相反：あり。本研究は日本ベーリンガーインゲルハイム社より講演料の提供を受けた。

文献

- 1) Raghu G, 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.
- 2) 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・治療の手引き改訂第3版. 東京: 南江堂, 2016.
- 3) Raghu G, 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.
- 4) 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. 特発性肺線維症の治療ガイドライン2017. 東京: 南江堂, 2017.
- 5) Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 138-53.
- 6) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:646-64.
- 7) 診療ガイドラインについて. Mindsガイドラインライブラリ. <https://minds.jcqh.or.jp>
- 8) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム(第2版). 青森: 凸版メディア社, 2015.
- 9) 坂東政司, 本間 栄. 診療ガイドライン部会. 特発性間質性肺炎分科会. 平成29年度厚生科学研究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報告書.2018: 31-5.
- 10) Muramatsu Y, et al. Effect of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2016; 54: 170-8.
- 11) Oldham JM, et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 1475-82.
- 12) Ogura T, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45: 1382-92.
- 13) Vancheri C, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 356-63.
- 14) Sherman RE, et al. Real-world evidence – What is it and what can it tell us? *N Engl J Med.* 2016; 375: 2293-7.

掲載日2018年4月17日

© Masashi Bando. 本論文の複製権, 翻訳権, 上映権, 譲渡権, 貸与権, 公衆送信権 (送信可能化権を含む) は弊社に帰属し, それらの利用ならびに許諾等の管理は弊社が行います。