

肺線維症

日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科教授

吾妻 安良太

(聞き手 山内俊一)

肺線維症の患者さんの治療についてご教示ください。

1. 2種類の肺線維症の薬の使い分け
2. エリスロマイシンやクラリスロマイシンの使い分け
3. ルパタジンなどの抗PAF薬は有効かどうか

<群馬県開業医>

山内 吾妻先生、治療の話に入る前に、まず、間質性肺炎と肺線維症、この2つの違いはどういったところにあるのでしょうか。

吾妻 これまでも、間質性肺炎の炎症があってから線維化が起こるものだという歴史的な理解はあったのですが、一番予後の悪い特発性肺線維症（IPF）は線維化そのものが自ら進行している病気という理解に、現在では至っていると思います。

山内 疾患概念としては多少独立性が出てきたと考えてよいのでしょうか。

吾妻 そうですね。

山内 それを下敷きにして、今回は肺線維症に特化した質問になるかと思えます。まず1つめの質問に2種類の

肺線維症の薬の使い分けが出てきていますが、これはどういった薬なのでしょう。

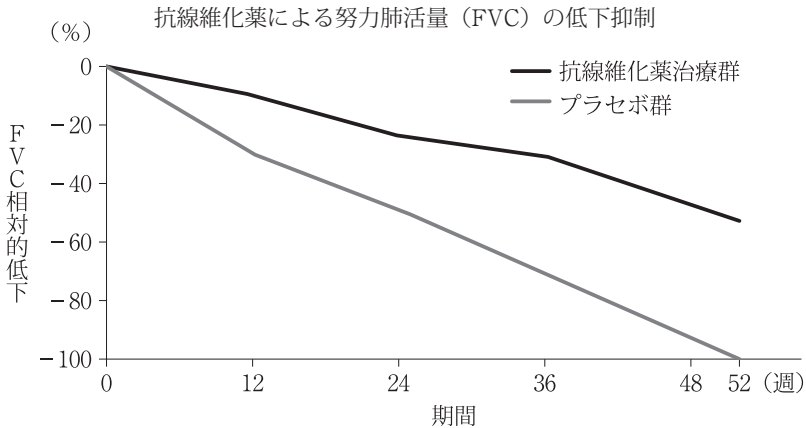
吾妻 日本では2008年からピルフェニドンが使えるようになって、2015年からはニンテダニブという薬が使えるようになっていきます。いずれも線維芽細胞の増殖やコラーゲンの産生を抑えることを基礎研究の土台にし、臨床的には肺活量が減少していくのを抑制していることが証明された薬です（図1）。

山内 臨床的な効果ははっきりしているということと、基礎データ、実験的データも多く出ている薬なのですね。

吾妻 はい。

山内 実際の効果で、肺活量の低下が半減した場合、窒息に至るまでの期

図1 抗線維化薬治療による呼吸機能低下抑制効果



【概要】 抗線維化薬の3つの臨床試験報告より作成

Richeldi L. et al. : Lancet 2017 ; 389 (10082) : 1941-1952.

間はかなり長くなると見てよいのでしょうね。

吾妻 IPFの患者さんは残念ながら、平均生存率が世界中でも3～4年というデータが出ていたのですが、肺活量の悪化進行が半減するという観点からすると、それを倍に延ばす可能性は出てきていると思います (図2)。

山内 肺線維症では急性増悪が知られていますが、急性増悪に対する効果はあるのでしょうか。

吾妻 急性増悪もこの2つの薬の臨床試験で評価項目に入っていました。証明された部分もありますし、増悪の回数や増悪までの期間を延ばせた、回数を減らせたという報告が出てきているのは事実です。

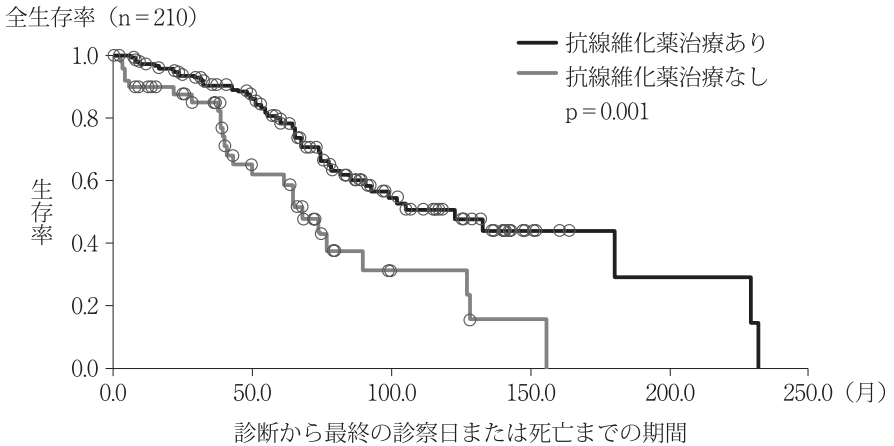
山内 この2種類の薬の使い分けについてはいかがでしょうか。

吾妻 肺活量の低下を抑える、有効性という観点ではそのパワーはそう大きくは変わらないだろうと見ていますが、有害事象、副作用でみると、ピルフェニドンには上部消化管のむかむかする感じが強くあったり食欲低下がある。ニンテダニブは下部消化管の下痢が多い。使い分けの要因として我々はその辺を見ながら薬を選んだり、また、変えたりしています。

山内 値段に差はあるのでしょうか。

吾妻 ニンテダニブのほうが高い値段がついています。しかし、高額医療の公費でカバーされる制度があるので、その辺は担当医に相談いただくと自己

図2 抗線維化薬治療による生存率の改善



【対象と方法】2009年11月～2016年10月までに、European IPF Registry (eurIPFreg) に登録された525例のIPF患者を対象とした疫学研究。登録データは、患者および医師による、1,700のパラメータを含むベースライン・追跡アンケートに基づいた。

Guenther A. et al : Respir Res 2018 ; 19 (1) : 141.

負担は減るかと思えます。

山内 このあたりの薬剤は、臨床的な使用実績もそれほど多くはないと思われしますので、専門医に限定される薬と考えてよいでしょうか。

吾妻 がんの診療と似ている部分もありますが、患者さんやご家族の理解を得ながら、専門医の下で治療の導入時期を探っていただく。一方、普段から風邪を引かないようにするとか、そういった管理の部分はホームドクターと連携を取っていただくのが一番実態に即するのではないかと思います。

山内 治療としては、やはり早期発見で、早く使っていったほうが良い薬

でしょうね。

吾妻 残念ながら改善させる治療薬はまだ出てきていません。「進行の抑制」という観点からすると、なるべく早くに見つけて、早く治療を導入するのが世界のガイドラインでも推奨されています。

山内 ちなみに画像での診断は信頼性が高いのでしょうか。

吾妻 典型例は蜂巣肺という穴が空いていく画像がCT所見ではとてもはっきり評価できるので、それができる前の段階でどのように早く診断するか。早期発見は今、世界中の議論になっているところです。

山内 話が少し横道にそれますが、抗線維化薬、「線維化」というと、例えば肝臓などだと肝硬変が出てきます。こういった他臓器の線維化にも抗線維化薬が有効という報告はあるのでしょうか。

吾妻 欧米では、ほかの臓器の線維化の進行にも臨床試験が進行中と聞いているので、今後、その結果が出てくると思いますが、肝硬変や腎硬化症、そういったものの生命予後を改善できるのかどうか、有効性が評価できるかは、まだ結論が出ていない段階だと思います。

山内 次の質問は、エリスロマイシンやクラリスロマイシンの使い分けということです。まず、こういった薬剤は治療に使用されるものなのですか。

吾妻 まずお答えしておくのは、マクロライド系の抗生物質というのは抗菌薬として出ているのですが、気道炎症などで好中球の炎症を抑えるという有効性、活性酸素の抑制などが期待される場所なので、僕らも併用することがあります。しかし、適応症が証明されているわけではないので、推奨治療にはなっていないと思います。

山内 この系統で最近ではアジスロマイシンがありますが、そちらはどうでしょう。

吾妻 IPFに対してアジスロマイシンを併用すると、併用していなかった時期と比べて入院の回数が減ったとか、

急性増悪が減ったというような報告は国内外からも出ています。急性増悪は致死的な病態でわが国では重要な問題なのですが、今後、これを臨床試験で証明するのはなかなか難しいです。しかし臨床の現場としては感染症を併発させないように併用することは、可能ではないかと思っています。

山内 使い分けについては、それほど大きな問題にはなっていないのでしょうか。

吾妻 エリスロマイシンとクラリスロマイシンは14員環の内服の抗生物質ですが、エリスロマイシンは注射剤もあって、アジスロマイシンと同じように、増悪したときに注射で併用すると、急性増悪による致死率が下がるという報告もあります。ARDSに本当に効くかどうかは今後の課題かと思っています。

山内 最後の質問ですが、ルパタジンなどの抗PAF薬、血小板活性化因子は有効かどうかということですが、これはいかがでしょうか。

吾妻 たいへん魅力的なというか、まだ証明されていない、チャレンジングな質問だと思います。PAFが線維症を促進するというデータは基礎的にはたくさん出ているようです。ですから今後、こういったものを抑えるものが治療薬として世の中に出てくるかは、まだアメリカでも臨床試験の段階には入っていないようなので、今後の課題になると思います。しかし、アレルギー

一疾患との併用は現実でありうるのではないかと思います。

山内 どうもありがとうございました。

