

I. 総説

I. 1 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の管理と治療

神戸市立医療センター西市民病院 呼吸器内科 富岡 洋海

要 旨

特発性肺線維症 (IPF) は、中間生存期間平均 3 年、5 年生存率 20~40% の予後不良な疾患である。自然経過として多くの患者は経時的に比較的安定しており、死亡に直結する急性増悪が注目される。予後因子としては、胸部高分解能 CT (HRCT 上) の線維化所見、KL-6 や SP-D などの血清マーカー、肺機能の経時的変化、6 分間歩行試験、肺高血圧などが重要である。現行のガイドラインにおいて経験的に推奨されているステロイド、免疫抑制剤の効果は乏しく、新しい治療薬として、抗線維化薬であるピルフェニドンや抗酸化作用を持つ N-アセチルシステインなどが期待されている。生命予後の改善には、合併症である肺癌や肺高血圧への対応も重要である。生命の量 (生存期間) を延ばす治療が確立されていない現状では、生命の質 (QOL) を維持、改善するアプローチが重要であり、健康関連 QOL の評価や呼吸リハビリテーションなど多面的な取り組みが行われている。

[キーワード]

1) 特発性肺線維症, 2) 予後因子, 3) 急性増悪, 4) 健康関連 QOL

(神戸市立病院紀要 49 : 1 - 14, 2010)

Treatment and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Hiromi Tomioka

Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital, Kobe, Japan

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive disease that is severely debilitating and negatively affects quality of life (QOL). The prognosis of IPF is very poor, with median survival of 2-4yr after the diagnosis. The natural history of this disease may involve periods of relative stability punctuated by acute exacerbations that result in substantial morbidity or death. Various clinical and radiologic variables predicting prognosis have been identified. Although currently available medications, particularly corticosteroids and immunosuppressants, are prescribed with the hope of slowing the progression of the disease, to date, no pharmacologic therapies have definitively been shown to improve survival or QOL in patients with IPF. Many new agents are being tested, some with suggestion of benefit, such as pirfenidone or N-acetylcysteine. To improve prognosis, management for complications such as lung cancer or pulmonary hypertension is also important. Patients with IPF have significantly impaired health-related QOL in both physical and psychological functions, and this disease clearly decreases the physical aspects of QOL over time. One of the primary goals in the current management of IPF is to improve quality of life, so there is much that can be done through supportive therapy.

(Kobe City Hosp Bull 49 : 1 - 14, 2010)

はじめに

特発性間質性肺炎は、原因を特定しえない種々の間質性肺炎の総称であり、わが国においても「難病対策要綱」に基づいた「特定疾患」に指定され、国をあげて原因究明や治療方法の確立が取り組まれている。中でも最も頻度が高く、また最も予後不良な特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) については、現行のガイドライ

ンにおいて経験的に推奨されているステロイド、免疫抑制剤などの効果は乏しく、その管理・治療には問題が多い。本稿では、最新の治療薬開発の現況も含め、この IPF への対応について解説する。

I IPFとは

間質性肺炎は主に肺胞隔壁を炎症の場とする疾患の総称であるが、その病理像は多彩であり、原因には薬剤、無機・有機粉じん吸入などによる場合や、膠原病やサルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発症する場合、さらに原因が特定できない特発性間質性肺炎などがある。特発性間質性肺炎は、表1のごとく、臨床病理学的疾患単位として、IPFをはじめとする7種の疾患に分類される¹⁾。中でもIPFは最も頻度が高く、慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす予後不良の疾患であり、有効な治療法が乏しいため、特別に他の特発性間質性肺炎と区別して取り上げなければならない重要な課題とされている。IPFは臨床病理学的な疾患概念であり、その病理組織パターンはusual interstitial pneumonia (UIP)に限定される。IPFの確定診断には、外科的肺生検によってUIPパターンの確認が必要であるが、進行した時期では呼吸機能障害も著しく、画像所見上も蜂巣肺の広がりも高度となるため、IPFとして特徴的な臨床像とHRCT画像所見等を満たせば外科的肺生検を行わなくともIPFとの臨床診断は可能である¹⁾(図1)。2005年の特発性間質性肺炎・臨床調査個人票を用いたわが国における全国疫学調査では²⁾、特発性間質性肺炎の本邦の推定有病率は10万

対3.44で、回収された個人票の85.7%がIPFであり、IPFの発症年齢は平均65.4歳、男女比は1.98対1で、病理学的診断は12%で行われていた。

表1 特発性間質性肺炎の分類 (文献1より)

臨床病理学的疾患名	病理組織パターン
特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis : IPF	UIP
非特異性間質性肺炎 nonspecific interstitial pneumonia : NSIP	NSIP
特発性器質化肺炎 cryptogenic organizing pneumonia : COP	OP
急性間質性肺炎 acute interstitial pneumonia : AIP	DAD
剥離性間質性肺炎 desquamative interstitial pneumonia : DIP	DIP
呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease : RB-ILD	RB-ILD
リンパ球性間質性肺炎 lymphocytic interstitial pneumonia : LIP	LIP

UIP : usual interstitial pneumonia
DAD : diffuse alveolar damage

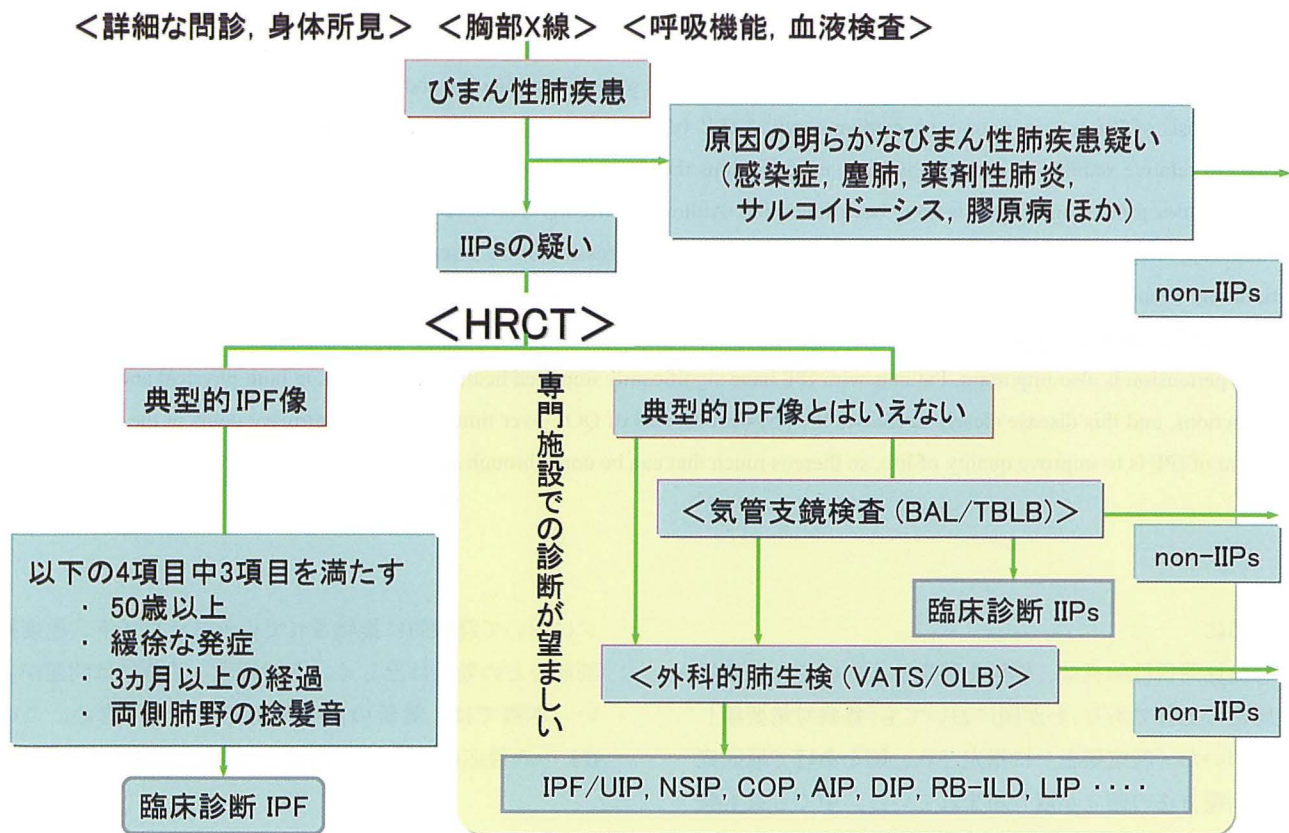


図1 特発性間質性肺炎 (IIPs) 診断のためのフローチャート (文献1より)

II IPF の臨床経過

呼吸器症状が出現する以前から胸部画像上の間質性変化が認められることがしばしばあり、わが国では、無症状で健康診断での胸部X線検査で発見されることも多い。症状は概して50から70歳で出現し、大部分の患者は60歳頃に臨床症状が出現する。症状出現から診断までの期間は平均1～2年、診断後の中間生存期間は2～4年（平均3年）、5年生存率は20～40%である³⁾。英国胸部学会は、これまでの最大規模であるIPF 588例の経過について報告⁴⁾、平均生存期間は2.43年、死因として、73%はIPFによるもの、12%は肺癌によるとしている。死因について、わが国からの報告⁵⁾では、63.4%はIPFの進行、17.3%が肺癌、9.6%が心血管障害、1.9%が肺感染症、韓国からの報告⁶⁾では、68%が呼吸不全で、その他、感染症14%、肺癌8%とされている。IPFの自然経過はこれまで不明な点が多かったが、国際的ガイドラインの整備によって大規模な臨床試験が行われるようになり、それらのプラセボ群は、IPFの自然経過について重要な情報を与えている。北米で行われたインターフェロン γ 1bの臨床試験において軽～中等症のIPF患者プラセボ群168例についての検討⁷⁾では、平均76週の観察期間中に、23%が入院を要し、21%が死亡しているが、その89%はIPFが死因となっている。この報告で重要な点は、肺機能の経時的悪化や呼吸困難の増悪はそれほど顕著ではないにもかかわらず、急性増悪の頻度が予想以上に高く、死亡例の47%にみられたことである。これまで、IPFの自然経過として進行性に徐々に悪化していくパターンが一般的と考えられていたが、むしろ多くのIPF患者は経時的に比較的安定しており、死亡に直結する急性増悪の重要性が確認された（図2）。

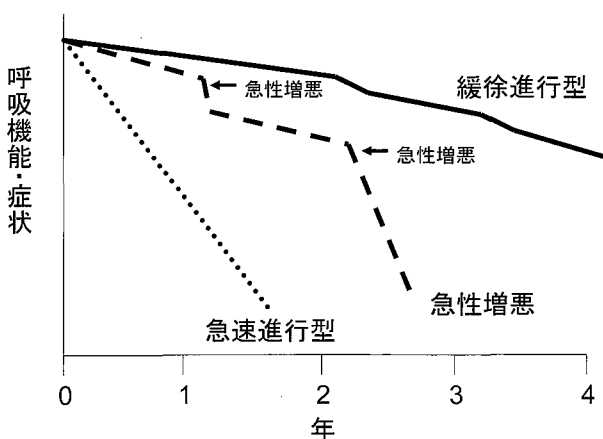


図2 IPF 患者の臨床経過（文献3より）

IPFの急性増悪とは、IPFの経過中に両肺野に新たな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみら

れる病態であり、わが国で提唱された概念である。「IPFの経過中に、1ヶ月以内の経過で、①呼吸困難の増強、②HRCT所見で蜂巢肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、③動脈血酸素分圧の低下（同一条件下でPaO₂ 10mmHg以上）、のすべてがみられる場合を急性増悪とする。明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、心不全を除外する。」と定義される¹⁾。その発症頻度は、後ろ向き調査では2年間で9.6%⁸⁾、臨床試験におけるプラセボ群の検討⁹⁾では6ヶ月で7%などと報告されており、死亡率は概して60～100%と高く、予後を規定する重要な病態である。IPF急性増悪27例を前向きに検討した報告¹⁰⁾では、在院死亡率56%、急性増悪発症からの中間生存期間は41日、急性増悪発症から死亡までの期間は3～65日（平均23日）で、生存群と非生存群との比較からは、急性増悪受診時のPaO₂/FiO₂が予後に関連するとされている。なお、診断のためのBAL^{8,11)}や外科的肺生検^{8,12)}が急性増悪の誘因となる場合もあり、IPFにおけるこれらの適応については注意が必要である。

III IPF の予後因子

IPFは予後不良な疾患であり、その予後規定因子についての検討が行われてきた（表2）。本症の稀少性から臨床研究におけるアウトカムとして、「生存期間」に替わりうる予後因子が必要であり、現在のところ唯一の救命手段である肺移植のタイミングを考えるうえでも重要である。

表2 IPFの予後不良因子についての報告

ベースラインの指標	
性別	男性 ^{4,13,14)}
年齢	若年 ⁴⁾
Body mass index	低値 ¹⁵⁾
喫煙	既喫煙者・現喫煙者 ²²⁾
症状	呼吸困難感（MRC息切れスケール） ³⁴⁾
肺病理組織所見	fibroblastic foci多 ¹⁶⁻¹⁹⁾
BALF所見	好中球増多 ²¹⁾
胸部HRCT所見	蜂巢肺 honeycombing の存在 ²³⁾ 線維化所見の広がり ^{24,25)} 牽引性気管支拡張 ²⁵⁾
血清マーカー	KL-6高値 ²⁸⁾ SP-D高値 ^{26,27,29)} SP-A高値 ²⁹⁾
肺機能	%FVC 低値 ^{4,6,30-32)} %DLco 低値 ^{4-6,13,24,30,31,45)}
6分間歩行試験	歩行距離 ³⁷⁻³⁹⁾ SpO ₂ 低下 ^{38,40,41)} 歩行後の心拍数回復の遅れ ⁴²⁾
肺高血圧	肺高血圧あり ^{5,43,44)} BNP 高値 ⁴⁵⁾
複合指標	CRPスコア ³⁵⁾ CPIスコア ³⁶⁾
経時的指標	
肺機能	%FVCの経時的低下 ^{13,30-33,41)} %DLcoの経時的低下 ^{30,41)} AaDO ₂ の経時的増大 ³¹⁾
6分間歩行試験	歩行距離の減少 ³⁹⁾

1 年齢、性別など

年齢が若いほど⁴⁾、男性よりも女性^{4,13,14)}で予後が良いとされている。また、Body mass index (BMI) が低いと予後不良との報告¹⁵⁾がある。

2 肺病理組織、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 所見

IPF の病理組織像である UIP パターンを診断するのに必要不可欠な所見である早期線維化巣 (fibroblastic foci) が多いほど死亡率が高いとされている¹⁶⁻¹⁹⁾。また最近、線維芽細胞の前駆体である fibrocyte を IPF 患者の血中で同定し、予後因子としての検討が報告されている²⁰⁾。BALF 所見については、かつて BALF 中リンパ球増加例は予後が良いとされていたが、NSIP などの非 UIP 型間質性肺炎が IPF と診断されていた時代を反映した報告であり、IPF に対象を限定した検討では、BALF 中好中球増加が IPF の早期死亡の予測因子であるとされている²¹⁾。

3 喫煙

喫煙は IPF 発症の重要な環境要因と考えられており、予後にも影響を与えることが予想される。過去には、IPF 患者のうち現喫煙者は予後が良好であるとの報告もなされたが、これは比較的軽症の IPF が現喫煙者として診断される healthy smoker effect によるものであり、IPF の重症度を考慮した解析では、非喫煙者群が既喫煙者・現喫煙者群よりも有意に予後良好であった²²⁾。

4 胸部 CT 所見

胸部CT所見における蜂巢肺 (honeycombing) の存在は、IPF の重要な予後因子であり、CT 上蜂巢肺が認められる IPF 患者は、認められない IPF 患者に対し、死亡の相対危険率3.72との報告がある²³⁾。また、HRCT における線維化所見 (線状陰影と蜂巢肺) の広がり^{24,25)}や牽引性気管支拡張 (traction bronchiectasis)²⁵⁾が独立した予後因子であると報告されている。

5 血清マーカー

間質性肺炎の診断に有用な血清マーカーである KL-6、サーファクタントA (SP-A)、SP-Dは、IPF の予後因子としても検討され、それぞれ高値群は有意に予後不良であるとされている²⁶⁻²⁹⁾。

6 肺機能

初診時あるいは治療開始時の肺機能の指標と予後との関連についてはこれまでも多くの検討がなされてきたが、さらに、このようなベースラインの値ではなく、その経時的変化が予後を推定するうえで有用であるとの認識が確立されてきた^{13,30-32)}。特に経時的な努力性肺活量 (FVC) の低下がきわめて重要であり³³⁾、治療評価の指標として採用されている。なお、呼吸困難感を定量評価

した MRC (Medical Research Council) 息切れスケールも独立した予後因子となると報告されている³⁴⁾。

肺機能を中心とした複合指標 (composite score) も検討されている^{35,36)}が、CPI スコア³⁶⁾は、喫煙者の IPF に合併する気腫性変化が肺機能に与える影響をも考慮した指標である。

7 6分間歩行試験

6分間歩行試験は、簡単に、安全に、また低コストで施行できる運動アセスメントであるが、その歩行距離³⁷⁻³⁹⁾や酸素飽和度 (SpO₂) の低下^{38,40)}が独立した予後因子であるとされ、さらに、歩行距離と歩行中の SpO₂ 最低値を掛け合わせた指標 (distance-saturation product) がよりすぐれた予後因子であると報告されている³⁸⁾。また、肺機能指標同様に歩行距離の経時的変化が予後と関連するとも報告されている³⁹⁾。Flaherty ら⁴¹⁾は、6分間歩行試験での SpO₂ が88%以下の患者では、肺拡散能 (DLco) の経時的変化が、88%を超える患者では、SpO₂ 低下面積の経時的変化と FVC の経時的変化が予後に最も関連すると報告しており、経過によって予後規定因子が変化してくる可能性も示唆されている。また、COPD 同様、6分間歩行試験後の心拍数の回復の遅れが、IPF においても予後因子となるとされている⁴²⁾。

8 肺高血圧

IPF の予後規定因子として肺高血圧が注目されている^{5,43-45)}。Lettieri ら⁴³⁾は、肺移植センターにて右心カテーテル検査を施行した IPF 患者について、31.6%に肺高血圧 (平均肺動脈圧>25mmHg) を認め、肺高血圧の存在は、FVC, DLco よりも予後因子として重要であると報告している。Hamada ら⁵⁾は、初診時に右心カテーテル検査と肺機能検査を行った IPF 患者について、8.1%に肺高血圧を認め、初診時の DLco が唯一の予後因子であったが、さらに肺高血圧の程度が予後に大きな影響を与えたとしている。また、肺高血圧の血清マーカーとして利用されている脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) がすぐれた予後因子であるとの報告⁴⁵⁾もある。

IV IPF の薬物治療

1 IPF の病態からの治療戦略

かつて、1980年代~90年代、IPF には、ステロイド治療に反応する NSIP や DIP などの間質性肺炎が含まれて検討されてきた経緯があり、その病態は慢性炎症により直接引き起こされる間質の線維化であると考えられていた。この慢性炎症のカスケードを止める目的で、ステロイド、免疫抑制剤による治療が経験的に行われてきたが、現在の独立した疾患概念である IPF に対しては、その効

果は乏しく、予後をかえるものではないことが検証されている⁴⁶⁾。現在、IPFの病態としては、繰り返される肺胞上皮障害によって肺胞上皮細胞の障害と、線維芽細胞／筋線維芽細胞の増生、細胞外基質の沈着という異常な修復を引き起こし、結果として線維化、肺の構造破壊が進行すると考えられている^{16,47)}。このようなIPFの病態についてのパラダイムシフトを受けて、現在の治療戦略は、肺胞上皮障害を制御し、線維芽細胞の増殖を修正し、細胞外基質の吸収を促すことが提案されている。

IPFを含む特発性間質性肺炎に関するガイドラインが整備され、同一の診断基準を用いた臨床試験によるエビデンスが次第に集積されてきている。科学的根拠に基づく医学（EBM）の精度をより高めるためにも、無作為化比較対照試験（RCT）が重要であり、これまでに論文として発表されたIPFの治療薬に関するRCT⁴⁸⁻⁶⁰⁾を表3に示す。このような臨床試験の解釈において注意すべきは、特にRCTでの対象例は、比較的肺機能が保たれ

ているIPF症例が選択されている点である。IPF末期には肺の予備能もなく、急性増悪をおこせば、致命的となるため、安全性が確立されていない新たな薬剤治療については慎重な姿勢が必要であろう。一方で、このような対象例の選択基準からは、肺機能が比較的保たれている早期症例を積極的に治療していく方向性も考えられる⁶¹⁾。新規治療薬による早期介入が患者の予後を変えうるかいなかについての検証が必要である。

2 新規治療薬の現況

(1) インターフェロン（interferon-gamma：IFN γ ）

IFN γ は活性化されたTh1細胞より産生される細胞性免疫の活性化因子であり、線維芽細胞の増殖を促進するTh2サイトカインや形質転換増殖因子 β （transforming growth factor- β ：TGF- β ）遺伝子の転写を抑制する。小規模非盲検の臨床試験⁴⁹⁾で、IFN γ -1bとステロイド併用治療群が、ステロイド単独群に比べて全肺気量と動脈血酸素分圧の有意な改善を認めた報告を検証する目的で、北米においてIPF 330例を対象にRCT（INSPIRE1）が行われた⁵⁰⁾。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間や全体の死亡率について有意差は認められなかったが、%努力肺活量（FVC）>55%のより軽症のIPFでは、予後を改善する可能性が示唆された。この後解析の結果を受け、%FVC>55%を826例エントリーしたINSPIRE2試験が実施された⁵²⁾が、生存期間にプラセボ群との有意差はなく、IFN γ の有効性は否定されている。

(2) ピルフェニドン

ピルフェニドンは、米国で開発された経口投与のピリドン誘導体であるが、線維芽細胞のコラーゲン産生抑制や線維化にかかわるTGF- β や血小板由来増殖因子（platelet-derived growth factor：PDGF）といったサイトカイン発現抑制が見いだされた。米国において、IPF 54例を対象とした非盲検オープンラベル試験⁶²⁾の結果を受け、わが国においてIPF 107例を対象に無作為化二重盲検比較試験が行われた⁹⁾が、6ヶ月の時点で中間解析が行われ、急性増悪例がすべてプラセボ群に偏っていたことから、効果・安全性評価委員会の答申を受け、試験開始9ヶ月で開鍵し、解析が行われた。その結果、主要評価項目である6分間定速歩行試験の歩行完遂例では、投与開始6ヶ月後のSpO₂低下面積において、ピルフェニドン群がプラセボ群と比較し有意な改善を示し、また、肺活量の変化や急性増悪の頻度にも有意差を認めた（表4）。有害事象としては、約半数に光線過敏症を認め、本剤の服用に関しては日光曝露に対して十分な注意が必要とされた。さらにその再現性を検証するため、肺活量

表3 特発性肺線維症(IPF)治療薬に関する無作為化比較対照試験

報告年	症例数	実薬治療	対照治療	結果
1998 ⁴⁸⁾	26	コルヒチン	PSL	PFSで有意差なし
1999 ⁴⁹⁾	18	IFN γ +PSL	PSL	TLC, PaO ₂ の悪化を抑制
2004 ⁵⁰⁾	330	IFN γ	プラセボ	PFSで有意差なし
2005 ⁵⁴⁾	182	プラセ+PSL+AZP	プラセ+PSL+AZP	VC, DLcoの悪化を抑制
2005 ⁵⁵⁾	30	NAC吸入	塩酸プロムヘキシン吸入	6分間歩行中SpO ₂ 、KL-6、HRCTすりガラススコアの悪化を抑制
2005 ⁵⁸⁾	56	抗凝固療法+PSL	PSL	生存期間、急性増悪による死亡率に有意差
2005 ⁹⁾	107	ピルフェニドン	プラセボ	6分間歩行中SpO ₂ 、VCの悪化、急性増悪を抑制
2006 ⁵¹⁾	50	IFN γ +PSL	コルヒチン+PSL	生存期間に有意差
2008 ⁵⁶⁾	158	ボセンタン	プラセボ	6分間歩行距離有意差なし
2008 ⁵⁹⁾	88	エタネルセプト	プラセボ	FVC, DLco, P(A-a)O ₂ 有意差なし
2009 ⁵²⁾	826	IFN γ	プラセボ	生存期間有意差なし
2010 ⁵⁷⁾	180	シルデナフィル	プラセボ	呼吸困難感、QOL、DLco、PaO ₂ の変化量で有意差
2010 ⁵³⁾	275	ピルフェニドン	プラセボ	VCの悪化、PFSに有意差
2010 ⁶⁰⁾	119	イマチニブ	プラセボ	PFS, FVC, DLco有意差なし

IFN：インターフェロン、PSL：プレドニゾロン、AZP：アザチオプリン、NAC：N-アセチルシステイン
TLC：全肺気量、VC：肺活量、DLco：一酸化炭素肺拡散能
PFS：無増悪生存期間

の変化量を主要評価項目とし、低用量投与群も含めた3群間での第Ⅲ相試験が実施された⁵³⁾。高用量、低用量投与群とも、プラセボ群に比し肺活量低下が有意に抑制され、また無増悪生存期間についてもプラセボ群と有意差を認めた(図3)。わが国で、2008年世界に先駆け市場導入され、今後、市販後調査により新たな知見が集積されてくるものと期待される。なお、欧米でも追試が行われ(CAPACITY study)、有効性がほぼ確認されている。

表4 ビルフェニドン第2相無作為化二重盲検比較試験(文献9より)

	ビルフェニドン (n=72)	プラセボ (n=35)	P value
Δ 6分間歩行中最低 SpO ₂ (%)	0.47 ± 3.88	-0.94 ± 3.36	0.072
Δ VC (L)	-0.03 ± 0.22	-0.13 ± 0.19	0.037
Δ DLco (mL/min/mmHg)	-0.57 ± 2.15	-1.19 ± 2.30	0.212
Δ 安静時 PaO ₂ (Torr)	-2.48 ± 10.30	-3.66 ± 10.43	0.598
有害事象による治療中止	11 (15.1%)	2 (5.6%)	0.213
IPF 急性増悪	0 (0.0%)	5 (13.9%)	0.003

VC: 肺活量、DLco: 一酸化炭素肺拡散能

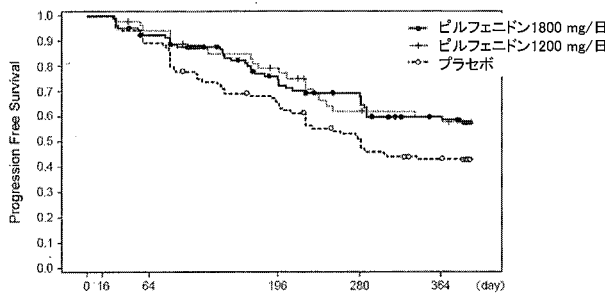


図3 ビルフェニドン第Ⅲ相試験における無増悪生存期間の比較(文献53より)

無増悪生存曲線についてのログランク検定によりビルフェニドン投与群はプラセボ群と比較し無増悪率の低下を抑制した(ビルフェニドン1800 mg/日群 vs プラセボ群: p=0.0280、ビルフェニドン1200mg/日群 vs プラセボ群: p=0.0655)

(3) N-アセチルシステイン(N-acetylcysteine: NAC)

IPFではオキシダントによる肺胞上皮障害の関与が報告されており、抗酸化作用を有する薬剤の有効性が検討されている。還元型グルタチオン(GSH)とこれに関連する酸化還元酵素は、肺における主要な抗酸化機構であり、GSHはIPF患者の肺において有意に低下していることが示されている⁶³⁾。NACはGSH合成の前駆体であり、抗酸化作用を有する。IPF患者を対象に、高用量経口NAC投与により、気管支肺胞洗浄液中および気道上皮被覆液中のGSHの有意な上昇が確認され⁶⁴⁾、無作為化大規模臨床試験が行われた⁵⁴⁾。IPF患者182例をNAC

投与群(1800mg/day)とプラセボ群に分け、現行のガイドライン推奨治療であるステロイドと免疫抑制剤(PSL 0.5mg/kg/dayより開始し漸減+アザチオプリン 2mg/kg/day)に併用した。生命予後の改善にはいたらなかったが、12ヶ月後にNAC投与群で肺活量、一酸化炭素肺拡散能の低下が有意に抑制された。

一方、わが国では、NACの経口剤はなく、吸入去痰剤(ムコフィリン[®])として長年使用されてきた経緯があり、NAC吸入療法が検討されている。30例のIPF患者を対象に行われたRCT⁶⁵⁾では、NAC群(NAC 352 mg/day吸入)と対照群(塩酸ブロムヘキシシン 4 mg/day吸入)との比較で、6分間歩行中のSpO₂最低値、血清KL-6、HRCTすりガラス状陰影スコアの各変化量について有意差を認め、NAC吸入療法はIPFの進行を遅らせる可能性が示唆された。経口剤ではなく吸入薬を用いることで、抗酸化作用が期待される肺局所へのdrug deliveryの利点からこの吸入療法が期待されている⁶⁵⁾。厚生労働科学研究として早期IPF(重症度がI度~II度、かつ6分間歩行時SpO₂が90%以上)を対象としたNAC吸入療法の多施設共同試験が実施され、層別解析にてNAC吸入療法がFVCの悪化を抑制する結果が報告される予定である。

(4) ボセンタン(トラクリア[®])

エンドセリン-1(ET-1)は、肺動脈の血管を収縮し、肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進することが知られている。さらに、ET-1はマトリックスの産生と分解に影響し線維化を促進する作用を持ち、IPF患者の肺ではET-1とET-1転写酵素の発現が亢進している。プレオマイシンによるラット肺線維症モデルにおいてエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)は肺のコラーゲン沈着を抑制し、抗線維化薬としてERAのIPFに対する治療効果が期待されている。ERAであるボセンタンは肺動脈性肺高血圧症の治療薬としてすでに臨床の場に導入されているが、肺高血圧合併例を除外したIPFに対する無作為化二重盲検比較試験(BUILD-1)が行われた⁶⁶⁾。主要評価項目である6分間歩行距離についてはプラセボ群と有意差はみられなかったが、非進行期間、生存期間の延長、呼吸困難、健康関連quality of life(QOL)の改善が示唆された。特に、外科的肺生検例99例に限っての後解析では、無増悪生存期間についてボセンタン治療群とプラセボ群とで有意差が認められた。この後解析の結果を検証する目的で、外科的肺生検によって診断されたIPF症例を対象とした無作為化二重盲検比較試験(BUILD-3)が実施されたが、有効性は確認されなかったと発表されている。

また、同じく肺動脈性肺高血圧症治療薬で、ホスホジ

エステラーゼ-5阻害薬であるシルデナフィルも、その血流改善効果から IPF 患者のガス交換指標の改善が期待され、RCT が行われた⁵⁷⁾。その結果、主要評価項目である 6 分間歩行距離の改善効果は認められなかったが、血液ガス、DLco、呼吸困難感、健康関連 QOL の改善が示唆されている。

(5) 抗凝固療法

凝固/線溶系機能が肺障害の修復過程に関与し、肺の線維化に強く関わっていることがプレオマイシン肺線維症モデルで明らかになっている。IPF における抗凝固療法の意義を検証する目的で RCT が行われた⁵⁸⁾。ステロイド単独治療例を対照に、ステロイドに加え、抗凝固療法として経口ワーファリン、さらに呼吸不全進行のため入院となった症例では低分子ヘパリン治療が行われた。その結果、抗凝固療法併用群では、非併用群に比較し、生存期間の有意な延長を認め、また、両群で急性増悪の頻度に差はなかったものの、急性増悪をきたした場合の死亡率も、併用群で有意に低い結果であった。この結果を検証する大規模臨床試験の実施が待たれるところであるが、抗凝固・線溶療法については、今後も肺線維症治療への応用が期待される⁶⁰⁾。線溶系の抑制因子である plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) のノックアウトマウスにおいて、肺の線維化が抑制された結果から、PAI-1 を選択的に抑制する薬剤の開発も進んでいる。

(6) その他の薬剤 (表 5⁶⁷⁾)

IPF の治療薬として可能性のあるものとして、in vitro で線維芽細胞増殖抑制効果が報告されているカプトプリル、分子標的治療薬であるエタネルセプトやイマチニブなどが挙げられる。エタネルセプト⁵⁹⁾とイマチニブ⁶⁰⁾に

ついては、RCT が実施されたが、ともに negative study であった。結合組織増殖因子 (CTGF) や TGF β に対するモノクローナル抗体による治療も進行中であり、その結果が待たれるところである。なお、わが国のガイドラインでも推奨されている免疫抑制剤のひとつであるシクロスポリンは、calcineurin pathway を阻害することによって T cell の増殖を抑制する免疫抑制剤であるが、厚生省研究班によるステロイドとの併用療法として、シクロホスファミドを対照とした多施設共同試験が実施され、結果が報告される予定である。

V 急性増悪の治療

先に述べたとおり、IPF の経過において、死亡に直結する急性増悪への対応は重要であり、この急性増悪に対する治療法の確立は、患者の生命予後の改善を目指すうえで大きな課題である。ステロイドパルス療法、免疫抑制剤、抗凝固療法、好中球エラスターゼ阻害薬などが試みられ、ステロイドとシクロスポリンの併用療法の有効性を示唆する報告⁶⁸⁾があるものの、予後はきわめて不良である。一方、ポリミキシンB固着化カラム (PMX) による吸着治療は、血中のエンドトキシンを除去し、グラム陰性桿菌感染に伴う敗血症性ショックを改善させる目的で開発されたが、新たな作用機序として活性化好中球の吸着が示唆され、間質性肺炎の急性増悪に対する新たな治療法として期待されている^{69,70)}。また、呼吸管理に関しては、非侵襲的人工呼吸管理による肺保護戦略が IPF 急性増悪の予後を改善する可能性が示唆されている⁷¹⁾。

表 5 IPF の臨床試験が行われている主な薬剤(文献67を一部改変)

分類	薬剤	標的	作用機序
抗線維化薬	コルヒチン	線維芽細胞	線維芽細胞増殖抑制
	ピルフェニドン	線維芽細胞	TGF- β 、PDGF 抑制
	GC1008	線維芽細胞	TGF- β 拮抗薬
	エタネルセプト	線維芽細胞	TNF- α 拮抗薬
	IFN- γ 1b	線維芽細胞	線維芽細胞増殖抑制
受容体拮抗薬	FG-3019	線維芽細胞	CTGF 拮抗薬
	デコリン	TGF- β	TGF- β 機能抑制
	イマチニブ	PDGF	PDGF 受容体拮抗薬
	ボセンタン	ET-1	ET-1受容体拮抗薬
シグナル伝達抑制薬	IFN- γ	Smad 7	Smad 7発現増強
アポトーシス抑制薬	カプトプリル	肺胞上皮細胞	ACE 阻害
線維芽細胞アポトーシス誘導薬	スタチン	線維芽細胞	線維芽細胞アポトーシス誘導、CTGF 発現抑制
血管形成抑制薬	IL-8抑制薬	血管内皮細胞	血管形成抑制
MMPs 抑制薬	Batimastat BB-94	線維芽細胞	基底膜破壊抑制
抗酸化薬	N-アセチルシステイン	炎症細胞	肺内 GSH 増加
	aminoguanidine	マクロファージ	NO 産生抑制
線維芽細胞分化抑制薬	PTEN	線維芽細胞	線維芽細胞増殖抑制
幹細胞	ES細胞	AEC	肺修復での細胞療法
	成人幹細胞	AEC	肺修復での細胞療法

VI 合併症への対応

1 肺癌

IPF において、肺癌の発生率は10~30%と高率で、相対リスクは7~14倍とされる¹⁾。先に述べたとおり、肺癌は IPF の死因として約10~20%を占めており⁴⁻⁶⁾、予後を左右する重要な合併症である。肺癌は IPF の線維化病変部に発生することが多く、肺のびまん性陰影に隠れて発見が遅れる傾向がある。胸部単純写真では指摘できない場合もあり、IPF 患者の CT 読影においては、特に肺野末梢の結節影に注意する⁷²⁾。また、FDG-PET 検査が、肺癌の局在診断に有用である場合がある^{73,74)}。さらに、肺癌に対する治療は IPF のため制限される。呼吸機能障害により手術適応は限られ、また術後に急性増悪をきたすリスクがある。肺癌手術例における間質性肺炎の頻度と急性増悪の集計によると、術前の呼吸機能の状態からはほぼ自覚症状のない病態であっても、20%程度が急性増悪を生じ、その約半数が死亡しているという実態が示されている⁷⁵⁾。よって、IPF に肺癌を合併した症例に対する外科療法を行う場合には十分なインフォームドコンセントが必要となる。放射線治療も急性増悪を引き起こす可能性があり、また抗癌剤の使用に関しても薬剤性肺障害に注意する必要がある。抗癌剤の中では、ゲムシタビン、アムルピシンは、胸部単純写真で明らかでかつ臨床症状のある間質性肺炎例は禁忌とされている。IPF では自覚症状が出現してからの予後は不良であることを考えると、肺癌治療の選択肢をどのように考えていくかは難しい問題である。肺癌の合併とその治療に関連する急性増悪や肺障害の問題は、実地診療の場では切実な問題であり、IPF に合併した肺癌に対する治療指針の確立が望まれる。

2 肺高血圧、右心不全

二次性肺高血圧から右心不全に陥る場合がある。DLco の低下、酸素吸入が必要な状態、6分間歩行試験成績が不良であれば、肺高血圧の存在が疑われる⁴³⁾。近年、肺高血圧に対する薬物療法は大きな進歩がみられており、また、肺動脈性肺高血圧治療薬であるボセンタン⁵⁶⁾やシルデナフィル⁵⁷⁾が IPF の治療薬としても検討されており、今後この分野の研究が進展していくものと考えられる。IPF の予後規定因子として注目されている肺高血圧に対する介入が、IPF の予後に影響を与えるか否かについての検証が必要である。

3 気胸、縦隔気腫

IPF では胸膜下の蜂巣肺 (honeycomb) が破れて気胸や縦隔気腫をきたす場合がある。肺は線維化のため収縮し再膨張が難しく、またステロイド投与が行われている

場合には創傷治癒が遅れ、難治性となる場合がある。

4 感染症

ステロイド、免疫抑制剤の使用に伴い感染症の発症、増悪がみられることがある。結核や非結核性抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、アスペルギルスをはじめとする真菌症、帯状ヘルペスなどに注意する。

VII 健康関連 QOL の評価と終末期医療

健康関連 QOL は、医療評価のための QOL として、個人の健康に由来する事項に限定した概念であり、患者の視点に立脚した主観的なアウトカム指標として積極的に活用されてきている。この分野でのエビデンスが蓄積されてきた COPD や喘息と比べ、特発性間質性肺炎、特に難治性の慢性疾患である IPF における研究はいまだ乏しい。代表的なプロファイル型包括的尺度である Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36) を用いた横断的⁷⁶⁻⁸¹⁾、また経時的検討⁸⁰⁾では、IPF 患者は、身体的健康のみならず、精神的健康も障害されており、さらに経時的にも身体的健康が悪化していくことが示されている (図4)。VC などの肺機能や6分間歩行試験での歩行距離、SpO₂ 最低値などは、SF-36 各ドメインと比較的良好な相関を認めたものの、健康関連 QOL は、呼吸機能や胸部 HRCT などの臨床的アセスメントでは推定できない領域 (特に社会生活機能や日常精神役割機能) をも評価しており、IPF 患者のルーチンの評価に組み込むべきとされる⁸⁰⁾。また、COPD や気管支喘息における疾患特異的尺度である Chronic Respiratory Disease Questionnaire⁷⁷⁾や St. George's Respiratory Questionnaire⁸²⁻⁸⁴⁾などが IPF にも応用されているが、やはり IPF の疾患特

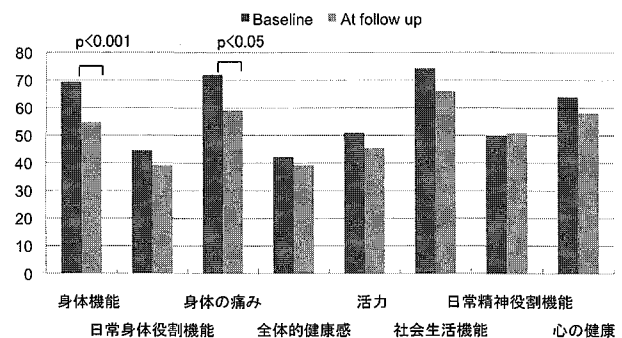


図4 初回時と follow up 時の平均 SF-36 スコア (N=32) (文献80より)
プロファイル型包括的尺度である SF-36 を用いた経時的検討で、IPF 患者の健康関連 QOL は「身体機能」、「身体の痛み」の身体的健康が経時的にも悪化していくことが示された。

異的尺度の必要性が叫ばれている⁸⁵⁾。これらの研究から、IPF 患者の健康関連 QOL は、呼吸機能よりも、COPD 同様「息切れ」との相関が強いことが示されている^{76,78,82)}。また、夜間の SpO₂ の低下⁷⁷⁾や睡眠障害⁸¹⁾などとも相関があるとの報告もある。そして、健康関連 QOL をエンドポイントに組み入れた IPF の臨床研究も展開されるようになってきている^{9,49-51,54-57,59,60)}。IPF 患者の生命の量(生存期間)を延ばす治療が確立されていない現状では、患者の生命の質(QOL)を維持、改善しようとするアプローチは重要である。さらには、IPF 患者と接していくうえで避けられない終末期医療の問題においても、この QOL を意識した対応が必要であろう。

VIII IPF 患者への生活指導

1 息切れ、呼吸困難に対する生活指導

息切れ、呼吸困難は患者の日常生活を制限し、さらには QOL をも低下させる原因となる^{76,78,82)}ため、その対応は生活指導のうえで最も重要である。息切れは客観的に表現するのが難しく、患者によってその訴え方は異なるが、息切れの程度を定量化するためのスケールである修正 Borg スケールなどを用いて評価を行う。そして、患者自身が息切れを自己管理していけるように指導する⁸⁶⁾。

(1) 息苦しくなる動作を理解する

どんな動作で息苦しくなるのかを患者自身でリストアップし把握する。

(2) 自ら呼吸を整えることを覚える

基本的な ADL の際には呼気と動作を同調させる呼吸法を指導し、動作時に呼吸を止めることで低酸素血症に陥ることを防ぎ、可能な ADL を増やして行くことができる。強い息切れがおこった際はパニックコントロールに従って、落ち着いた呼吸とともに、安楽な姿勢、特に上肢でからだを支持するような前傾座位や前傾立位などの姿勢をとり、気持ちを落ち着かせる。

(3) 負担のかからない動作や要領を習得する

前かがみ、上肢を挙上する、などの動作は負担がかかり、息切れを強くするため、避けるように指導する。

(4) ゆっくりと動作を行う(特に入浴動作)

(5) 計画的に休息をとる

息苦しくなるまで動作を続けるのではなく、息切れが出現する前に計画的に休息をとるように指導する。

(6) 適切な酸素吸入を行う

(7) 食事は少量ずつ数回にわける

食事は1回量が多いと食後に呼吸困難をきたすため、少量ずつ数回にわける。排便も呼吸困難を増強するため、便秘コントロールは重要である。

(8) 居住環境の整備

浴室脱衣所にも椅子を置き、更衣動作や休憩に使用する。和式トイレは腹部を圧迫し息切れも増強しやすく、座位で休むことができる洋式へ、寝具はベッドに、また手すりの設置など、可能な範囲で環境整備を行うよう指導する。

2 増悪予防のための生活指導

(1) 感染予防・急性増悪の予防

先に述べた IPF の急性増悪は、上気道感染症状がきっかけとなる場合も多く、手洗い、うがいの励行、インフルエンザワクチンの接種などを勧める。空気の悪い場所や人ごみを避け、感冒症状のある人との接触を避けるよう指導する。

(2) 禁煙

禁煙はすべての慢性呼吸器疾患における治療の基本である。喫煙は IPF 発症の重要な環境要因とされ、予後にも影響を与えるとされる²²⁾。さらに、IPF 患者は肺癌発症のリスクが高いこと、また、酸素療法を行っている患者では、喫煙は火災、火傷事故につながるため、厳重な指導が必要である。

3 治療継続のための生活指導

(1) 酸素療法

IPF をはじめとする間質性肺炎では、安静時に比べ労作時に著明な SpO₂ の低下がみられる。また、低酸素血症のわりに息切れの訴えが乏しい患者も多く、動作時の低酸素血症は身体に大きな負担を与えることを理解させる。ADL トレーニングの際には、パルスオキシメータで SpO₂ をモニターし、数値を示しながら患者に低酸素血症を認識させる。労作時に酸素を投与することで、労作により増幅される低酸素血症を軽減し、運動耐容能の向上をはかる。IPF においては、6分間歩行直後の SpO₂ 値が呼吸困難と最も相関するとされ⁸⁷⁾、酸素吸入による SpO₂ 改善が呼吸困難を軽減すると考えられる。携帯酸素を外出などの労作時に使用することを見られたくないという患者もいるので、労作時には酸素を増量して使用すべきであることをくり返し指導する。

(2) 服薬指導

ステロイドなどの免疫抑制剤を服用している場合には、その用法、用量をきちんと守るよう指導する。急な中断は急性増悪をひきおこす場合がある。また、ステロイド服用中の特に閉経後の女性では、骨粗鬆症のリスクが高まるため、転倒に注意した居住環境の整備も必要となる。

(3) 運動療法

COPD と比較すると、IPF をはじめとする間質性肺炎における呼吸リハビリテーションの意義を検討した報告

は少ない。しかし、運動訓練、教育、心理・社会的支持を組み合わせる包括的呼吸リハビリテーションにより、運動耐容能の改善、呼吸困難の軽減、QOLの改善、ヘルスケアサービスへの依存の減少などの効果が期待される¹⁾。実際、在宅酸素療法を施行されていない比較的軽症のIPFを対象とした報告ではあるが、10週間の呼吸リハビリテーションにより6分間歩行距離や健康関連QOLについて有意な効果が認められている⁸⁸⁾。IPF患者においても下肢骨格筋機能が運動耐容能を規定する因子として重要であり⁸⁹⁾、毎日の歩行または一定負荷での自転車運動は日課として優れたものである。頸部や肩甲帯周囲筋のストレッチやマッサージは、自覚的な症状の軽減につながる可能性がある。間質性肺炎患者は胸郭の可動性が低下するため、肺活量や1回換気量の低下をきたし、その結果、少ない1回換気量で換気を維持しようとするため、代償的に呼吸数が増加する浅く早い呼吸(rapid shallow 呼吸)になっており、胸郭のストレッチなどにより可能な限り胸郭の動きを維持していく。

4 増悪時の対応について

患者の自己管理能力を向上させるためにも、増悪状態に早く気づき、対処するアクションプラン(行動計画)を作成し、実行できるように指導する。具体的には、連絡をとるべき医療関係者(訪問看護師、かかりつけ医、専門医、酸素業者)のリストをあらかじめ用意し、表6に示すような増悪の徴候があれば、対応方法を指導し、必要な連絡先にコンタクトをとれるようにしておく⁹⁰⁾。

表6 IPF患者の増悪の徴候

呼吸	いつもより苦しい、安静時でも苦しい
咳	いつもより回数が多く、激しい
喀痰	粘稠で、色のついた痰がでる
体温	37.5℃以上
心拍数	安静時の脈拍が増えた、動悸がする
むくみ	足首や脚部がむくむ
体重	1～2日で2～3kgの増加
尿量	急な減少
胸痛	急な胸痛

文 献

- 1) 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, 厚生労働科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班. 特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン. 日呼吸会誌 2005; 43: 179-207.
- 2) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東成司, 他. 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.
- 3) Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285-292.
- 4) Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British thoracic society study on cryptogenic fibrosing alveolitis: response to treatment and survival. Thorax 2007; 62: 62-66.
- 5) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 131: 650-656.
- 6) Jeon K, Chung MP, Lee KS, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2006; 100: 451-457.
- 7) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med 2005; 142: 963-967.
- 8) Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. Eur Respir J 2006; 27: 143-150.
- 9) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1040-1047.
- 10) Tomioka H, Sakurai T, Hashimoto K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Role of Chlamydomyces pneumoniae infection. Respiriology 2007; 12: 700-706.
- 11) 須賀達夫, 杉山幸比古, 大野彰二, 他. 気管支肺胞洗浄を契機として急性悪化したIIPの2症例. 日胸疾会誌 1994; 32: 174-178.
- 12) Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Respir Med 2006; 100: 1753-1759.
- 13) Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial

- pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 639-644.
- 14) Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008 ; 31 : 1183-1188.
 - 15) Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 131 : 1448-1453.
 - 16) King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1025-1032.
 - 17) Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, et al. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 173-177.
 - 18) Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, et al. Relationship between histopathologic features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006 ; 61 : 1091-1095.
 - 19) Enomoto N, Suda T, Kato M, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006 ; 130 : 22-29.
 - 20) Moeller A, Gilpin SE, Ask K, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : 588-594.
 - 21) Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, et al. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008 ; 133 : 226-232.
 - 22) Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 190-194.
 - 23) Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003 ; 58 : 143-148.
 - 24) Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 488-493.
 - 25) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 433-439.
 - 26) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent, *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1109-1114.
 - 27) Greene KE, King Jr TE, Kuroki Y, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 439-446.
 - 28) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006 ; 11 : 164-168.
 - 29) Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009 ; 135 : 1557-1563.
 - 30) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 531-537.
 - 31) Collard HR, King Jr. TE, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 538-542.
 - 32) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 543-548.
 - 33) King TE Jr, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 127 : 171-177.
 - 34) Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, et al. The medical research council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008 ; 102 : 586-592.
 - 35) King Jr TE, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1171-1181.
 - 36) Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 962-969.

- 37) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 659-664.
- 38) Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006 ; 100 : 1734-1741.
- 39) Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, et al. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009 ; 103 : 117-123.
- 40) Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1084-1090.
- 41) Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 803-809.
- 42) Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009 ; 136 : 841-848.
- 43) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006 ; 129 : 746-752.
- 44) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 128 : 2393-2399.
- 45) Song JW, Song J-K, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009 ; 103 : 180-186.
- 46) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004 ; 125 : 2169-2174.
- 47) Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 136-151.
- 48) Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 220-225.
- 49) Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1264-1269.
- 50) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon-gamma 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 125-133.
- 51) Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicines in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 496-504.
- 52) King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. INSPIRE Study Group. Effect of interferon-gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE) : a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 222-228.
- 53) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 821-829.
- 54) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2229-2242.
- 55) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, et al. A pilot study of Aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary Fibrosis. *Respirology* 2005 ; 10 : 449-455.
- 56) King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1 : A randomized placebo-controlled trial of Bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 75-81.
- 57) The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 620-628.
- 58) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 128 : 1475-1482.
- 59) Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept. An exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 948-955.
- 60) Craig E. Daniels, Joseph A. Lasky, Andrew H. Limper, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis.

- Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 604-610.
- 61) 富岡洋海. 特発性間質性肺炎. 最新の治療薬開発—生命予後の改善を目指して—. *呼吸器科* 2008 ; 14 : 109-114.
- 62) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. Results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1061-1069.
- 63) Beeh KM, Beier J, Haas IC, et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 1119-1123.
- 64) Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1897-1901.
- 65) Tomioka H. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. A promising therapeutic prospect. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009 ; 26 : 83-84.
- 66) Gharaee-Kermani M, Hu B, Phan SH, et al. The role of urokinase in idiopathic pulmonary fibrosis and implication for therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 ; 17 : 905-916.
- 67) Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res* 2007 ; 24 : 819-841.
- 68) Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Inter Med* 2010 ; 49 : 109-115.
- 69) Seo Y, Abe S, Kurahara M et al, Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Med* 2006 ; 45 : 1033-1038.
- 70) Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia *Respirology* 2008 ; 13 : 452-460.
- 71) Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Inter Med* 2010 ; 49 : 1509-1514.
- 72) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2006 ; 30 : 95-99.
- 73) 滝本宜之, 笹田真滋, 山鳥忠宏, 他. FDG-PETにて集積亢進を認めた、特発性肺線維症 (IPF) 合併肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2005 ; 43 : 258-262.
- 74) 富岡洋海, 奥田千幸, 金田俊彦, 他. FDG-PET検査が局在診断に有用であった間質性肺炎に合併した肺癌の2例. *厚生労働科学研究 特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究 平成20年度研究報告*, 2008 : 101-104.
- 75) 田口善夫. 特発性間質性肺炎に合併する肺がん治療の現状. *呼吸器科* 2008 ; 14 : 121-125.
- 76) Martinez TY, Pereira CAC, dos Santos ML, et al. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000 ; 117 : 1627-1632.
- 77) Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001 ; 56 : 482-486.
- 78) Martinez JAB, Martinez TY, Galhardo FPL, et al. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci Monit* 2002 ; 8 : CR405-410.
- 79) Ohno S, Nakazawa S, Kobayashi A, Bando M, Sugiyama Y. Reassessment of the classification of the severity in idiopathic pulmonary fibrosis using SF-36 questionnaire. *Intern Med* 2005 ; 44 : 196-199.
- 80) Tomioka H, Imanaka K, Hashimoto K, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis—Cross-sectional and longitudinal study—. *Intern Med* 2007 ; 46 : 1533-1542.
- 81) Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008 ; 134 : 693-698.
- 82) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 2005 ; 99 : 408-414.

- 83) Tzanakis N, Samiou M, Lambiri I, et al. Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. *Eur J Intern Med* 2005 ; 16 : 105-112.
- 84) Peng S, Li Z, Kang J, et al. Cross-sectional and longitudinal construct validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in patients with IPF. *Respirology* 2008 ; 13 : 871-879.
- 85) Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 127 : 284-294.
- 86) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会, 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会, 日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会・呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会, 日本理学療法士協会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会. 呼吸リハビリテーションマニュアル－患者教育の考え方と実践－. 照林社, 東京 2007年
- 87) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Dyspnea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis : comparison with COPD. *Respir Med* 2007 ; 101 : 833-838.
- 88) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008 ; 13 : 394-399.
- 89) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 127 : 2028-2033.
- 90) 富岡洋海. 間質性肺炎患者への生活指導. *呼吸器ケア* 2009 ; 7 : 206-210.