



IPAFとPF-ILD

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2023-05-30 キーワード (Ja): キーワード (En): connective tissue disease, interstitial pneumonia with autoimmune features, idiopathic interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis 作成者: 榎本, 紀之, 須田, 隆文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004369

進行性線維化を伴う間質性肺疾患を考える

6. IPAF と PF-ILD

榎本紀之 MD., PhD.^{1,2}, 須田隆文 MD., PhD.¹

Key Words: connective tissue disease; interstitial pneumonia with autoimmune features; idiopathic interstitial pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis

英文題名 : Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) and progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILD)

Noriyuki Enomoto, MD., PhD.^{1,2}, Takafumi Suda, MD., PhD.¹

1: 浜松医科大学内科学第2講座

2: 浜松医科大学保健管理センター

1: Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine.

2: Health Administration Center, Hamamatsu University School of Medicine.

住所 : 〒431-3129

静岡県浜松市東区半田町1-2-0-1

電話 : 053-435-2263

FAX : 053-435-2449

E-mail : norieno@hama-med.ac.jp

はじめに

進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD: progressive fibrosing interstitial lung diseases) は原疾患に対する適切な治療を継続しても進行する難治性 ILD の総称である。特発性肺線維症 (IPF) は予後不良である PF-ILD の代表的疾患であるが、近年、IPF 以外の PF-ILD 症例における世界的規模の第 3 相臨床試験により、抗線維化薬であるニンテダニブの有効性が示された (INBUILD 試験) (1)。この臨床試験においては、過敏性肺炎、膠原病 (connective tissue diseases: CTD) を含めた自己免疫性の ILD、特発性の nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) や分類不能型間質性肺炎 (UCIIP) など、多くの疾患における PF-ILD 症例に対するニンテダニブの有効性が明らかになった (2)。膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎 (IIPs) である interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) (3) も上記試験における「その他の線維性 ILD」あるいは「自己免疫性 ILD」に含まれているが、その症例数はわずかであり、PF-ILD と IPAF との関連性も不明な点が多い。本稿では、この PF-ILD と IPAF との関連性について概説し、IPAF 判定基準により実臨床における PF-ILD 症例の予測が可能であるかという点についても考察する。

IPAF を含む PF-ILD 症例の臨床試験について

前述の様に、PF-ILD とは原疾患に対する適切な治療を継続しても進行する難治性 ILD の総称であり、その多くはステロイドや免疫抑制剤による標準治療にも関わらず進行した症例である。IPF や CTD-ILD などの診断あるいは肺病理組織パターンによらず、疾患動態・臨床経過を重視するという世界的な潮流を反映している。PF-ILD 症例に対するニンテダニブの治療効果を検証したこの世界的規模の臨床試験 (1) の選択基準は、ニンテダニブやピルフェニドンといった抗線維化薬以外の標準治療によっても 2 年間で ILD が進行する状態である。この判定には、以下の条件のうち少なくとも一つを満たす必要がある: 1) 努力肺活量 (FVC) の 10% 以上の相対的低下、2) 5~10% の FVC の低下かつ呼吸器症状の悪化または高解像度 CT (HRCT) における肺病変の拡大、3) 呼吸器症状の

悪化かつ HRCT における肺病変の拡大。この試験では、既にニンテダニブの有効性が示された IPF (4)や強皮症関連の ILD (5)に加えて、それ以外の PF-ILD においてもニンテダニブによる FVC の低下抑制効果が示された (1)。CTD 関連の対象症例では、CTD-ILD に加え、「その他の線維性 ILD」(図 1) には IPAF など CTD 的な要素を有する IIPs 症例も含まれている (2)。しかし、特に IPAF の症例数は少ないため IPAF/PF-ILD に対するニンテダニブの有効性を結論付けるには時期尚早であると思われる。これまでの報告において、臨床病型によっては IPAF 症例は予後良好であることが示唆されているが、そもそも IPAF 症例に対してステロイドなどの免疫抑制治療が本当に有効かどうかの結論も出ていないのが現状である。加えて、IPAF 症例に上記の PF-ILD 基準を満たす症例がどの程度含まれるのか、という疑問についての検討も未だに不十分である。

IPAF 判定と疾患進行・予後について

IIPs の診断において、CTD は最も重要な鑑別疾患の一つである。しかし、CTD を疑う肺外症状や自己抗体は陽性であるが、各 CTD の診断基準を満たさない、いわゆる膠原病的 IIPs 症例が IIPs 全体のおよそ 20～30%に認められる。これら膠原病的 IIPs には、以下のような多くの判定基準が提唱されてきた経緯がある：undifferentiated CTD (UCTD)-IP (6, 7), lung-dominant CTD (LD-CTD) (8), autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD) (9)および IPAF (3)が報告・提唱されている。これらは報告者によってそれぞれ異なる判定基準が提唱されている。この中でも特に IPAF はアメリカ胸部疾患学会・ヨーロッパ呼吸器学会のワーキンググループから 2015 年に Fischer らが報告した新たな基準 (3)であり最も注目を集めている。IPAF 基準は 3つのドメインから構成され、このうち 2つのドメインを満たすと IPAF と判定される。3つのドメインは 1) 臨床ドメイン, 2) 血清ドメイン, 3) 形態ドメインから成る (図 2)。関節痛や皮疹などの肺外病変についてはリウマチ内科医や皮膚科医への適切なコンサルテーションが望ましい。しかし、この判定基準は呼吸器内科医やリウマチ内科医、放射線医、病理医からのエキスパートオピニオンにより作成されており、エビデンスに裏付けされた判定基準ではないため、今後の前向き研究において修正を要する膠原病的 IIPs 判定のプラットフォームとして提案されている。さらに、IPAF に

関する後ろ向き研究の結果からは、予後との関連についての矛盾した結果もみられ、その有用性は未だに明らかではない。IPAF 基準は他の膠原病的 IIPs と比較しても、より正確に予後を予測可能であったが、後ろ向き研究では他の膠原病的 IIPs と同様、IPF よりも non-IPF 症例において良好な予後と強く関連していた (10-14)。我々は IIPs 症例の診断時に CTD 様症状・所見、自己抗体、画像および組織所見を網羅的に確認する全国の多施設共同・前向き観察研究を実施した。この研究において、IPAF および LD-CTD 判定は non-IPF 症例の予後予測因子となったが、IPF 症例では陽性者数も少なく有意な予後因子とはならなかった (論文投稿中)。欧米ではこれらの膠原病的 IIPs を IPF, non-IPF を区別せずに IIPs 全体で論ずる傾向があるが、一般的に IPF と比較して、NSIP や COP などを含む non-IPF 症例の方がより若年、女性、非喫煙者、かつ膠原病発症も多いとされている。さらに CTD-IP では HRCT および肺病理での UIP パターンよりも NSIP パターン (non-IPF) の方が優位である。以上の特徴や複数の研究結果を考慮すると、膠原病的 IIPs 判定を IPF と non-IPF で同等に議論することには限界があるかもしれない。

IIPs 症例における IPAF 等の膠原病的 IIPs 判定の意義は、その基準を満たすことにより予後や治療反応性に違いが認められるかどうかという点にある。もし違いが無いのであれば、実臨床において膠原病的要素を詳細に考慮する意義は乏しいと思われる。その観点から、IPAF 症例において難治性とされる PF-ILD の基準を満たす症例がどの程度存在するのか、そしてこれらの症例において、ステロイド・免疫抑制剤や抗線維化薬がどの程度有効であるのか等について今後の検証が必要である。

PF-ILD 早期予測のための IPAF 基準

抗線維化薬投与が必要となる PF-ILD 症例を早期に予測するため、膠原病的要素に着目することは有意義であると考えられる。特に前述のように、IIPs の中でも non-IPF 症例において、IPAF 判定は良好な予後と関連することが推察される。近年の報告では、Yamakawa ら (15)は肺病理組織所見により診断した fibrotic NSIP 157 症例 (IPAF/NSIP 58 例、non-IPAF/NSIP 35 例、CTD/NSIP 64 例) を検討し、IPAF/NSIP では progressive type (%FVC 5%/year 以上の低下、または %DLCO 7.5%/year 以上の低下) の症例が 8.3%のみであり、non-IPAF/NSIP に

における 36%と比較し有意に低頻度であった (15)。さらに non-IPAF/NSIP は IPAF/NSIP よりも生命予後が不良であり (図 3)、non-IPAF は fibrotic NSIP 症例における有意な予後不良因子であった (HR 9.99, $p<0.001$) (15)。この報告では、厳密に言えば Flaherty らが提唱した PF-ILD (1)とは基準が異なるものの、前述の複数の既報にも合致した結果である。つまり、fibrotic NSIP 症例 (non-IPF) において IPAF 基準を満たさない症例は、PF-ILD として進行する可能性が高いため注意が必要である。

また、我々の前向き観察研究では、IPAF 症例は non-IPAF 症例と比較し CTD の累積発症率が有意に高く (肺病変先行型の CTD) 、IP 急性増悪の累積発生率は有意に低値であった (論文投稿中)。さらに、IPAF 症例における IP 診断後の年間%FVC 低下率は有意に低値であった。つまり、逆に考えれば non-IPAF 症例の方が PF-ILD へ進展するリスクが高いことが予想される。これらの症例におけるステロイド・免疫抑制剤または抗線維化薬の有効性については、さらに今後の検証が必要である。

おわりに

前述のように、IIPs では IPAF 症例と比較し non-IPAF 症例において PF-ILD へ進展するリスクが高いことが予測される。一方で IPAF 基準は膠原病的 IIPs の臨床的意義を検証するプラットフォームとして提唱されているが、今後も修正が必要な未完の基準である。今後、IPAF 基準を適切に修正することにより更に早期の正確な PF-ILD の予測が可能となり、最終的には適切な治療開始と予後の改善に繋がることが期待される。

文献

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
2. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-60.
3. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
5. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
6. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):691-7.
7. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2012;39(3):661-8.
8. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010;138(2):251-6.
9. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140(5):1292-9.
10. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features.

Eur Respir J. 2016;47(6):1767-75.

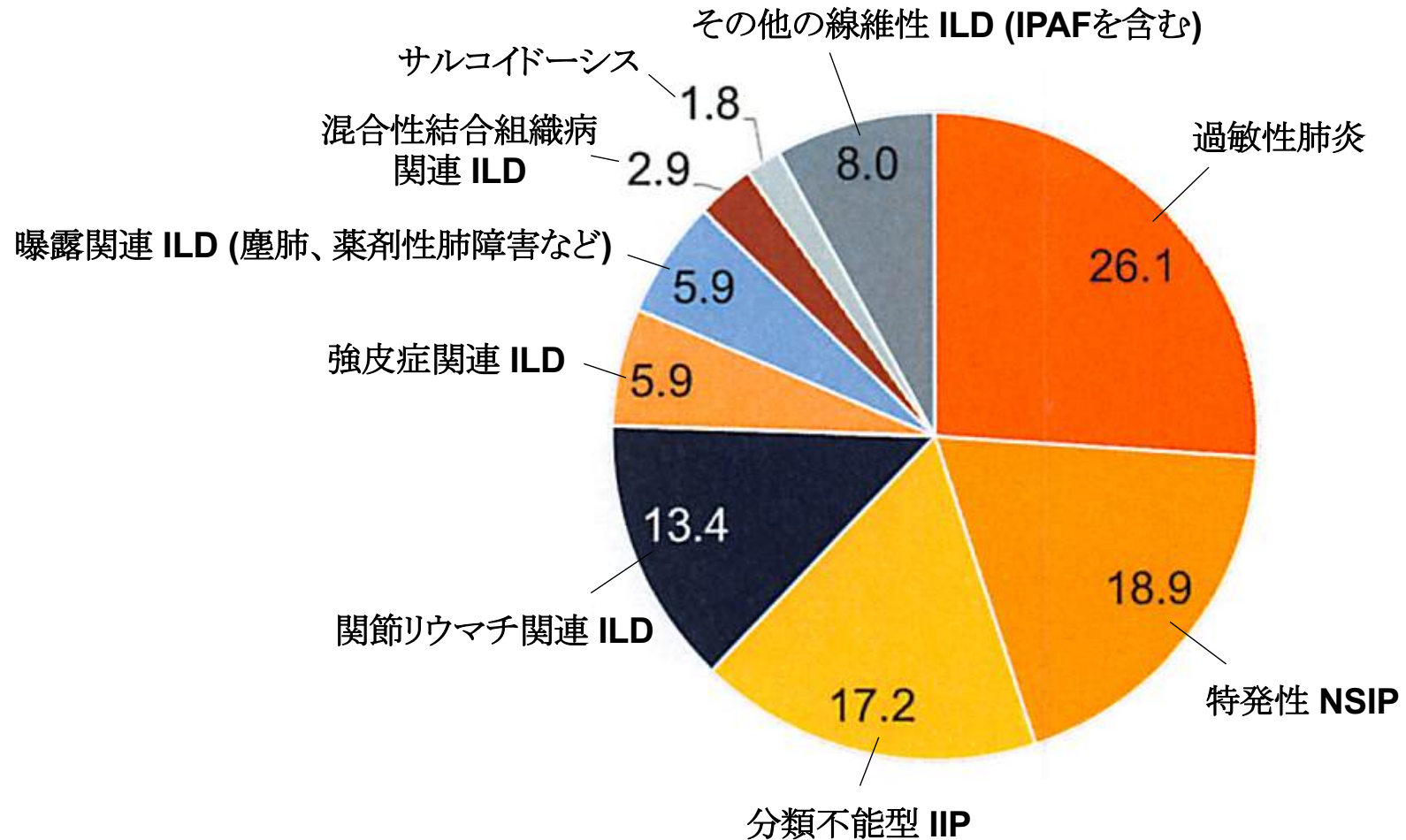
11. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med.* 2017;123:56-62.
12. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology.* 2018.
13. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med.* 2016;119:150-4.
14. Yoshimura K, Kono M, Enomoto Y, Nishimoto K, Oyama Y, Yasui H, et al. Distinctive characteristics and prognostic significance of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2018;137:167-75.
15. Yamakawa H, Kitamura H, Takemura T, Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Prognostic factors and disease behaviour of pathologically proven fibrotic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology.* 2018;23(11):1032-40.

図の解説

図 1 : PF-ILD に対するニンテダニブの有効性に関する、第 3 相試験 (INBUILD 試験) における登録症例の内訳. 膠原病では関節リウマチと強皮症、混合性結合組織病関連の ILD が含まれる. IPAF 症例は少数例であるが、「その他の線維性 ILD」に含まれている. PF-ILD: progressive fibrosing-interstitial lung diseases, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, IIP: idiopathic interstitial pneumonia, ILD: interstitial lung diseases, IPAF: interstitial pneumonia with autoimmune features.

図 3 : Fibrosing NSIP 症例の予後における IPAF 判定の影響. IPAF 基準を満たさない特発性 NSIP (non-IPAF/NSIP) は、IPAF 基準を満たす症例 (IPAF/NSIP) や膠原病関連の NSIP (CTD/NSIP) と比較し、有意に予後不良であった ($p < 0.001$). NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, IPAF: interstitial pneumonia with autoimmune features, CTD: connective tissue diseases.

1. PF-ILDに対するニンテダニブの有効性に関する、第3相試験 (INBUILD試験) における登録症例の内訳



Wells AU, et al. Lancet Respir Med 2020; 8: 453-460. を翻訳し引用

2. IPAF診断基準

1. HRCTまたは外科的肺生検で間質性肺炎が存在
 2. 他疾患の除外
 3. 膠原病の診断基準を満たさない
 4. 以下のドメインのうち少なくとも2つのドメインから、少なくとも1つの特徴を満たす:
 - A: 臨床ドメイン
 - B: 血清ドメイン
 - C: 形態ドメイン
-

A. 臨床ドメイン

1. 手指遠位部皮膚の亀裂 (メカニックハンド)
2. 指尖部潰瘍
3. 関節炎または多関節の朝のこわばり (60分以上)
4. 手掌の毛細血管拡張
5. レイノー現象
6. 説明のつかない手指の浮腫
7. 説明のつかない手指伸側の皮疹 (ゴットロン徴候)

B. 血清ドメイン

1. ANA $\geq$ 320倍のdiffuse, speckled, homogeneousパターン、または
 - a. nuclearパターン (倍率は問わず)
 - b. centromereパターン (倍率は問わず)
2. RF $\geq$ 正常上限の2倍
3. 抗CCP抗体
4. 抗ds-DNA抗体
5. 抗Ro(SS-A)抗体
6. 抗La(SS-B)抗体
7. 抗ribonucleoprotein(RNP)抗体
8. 抗Smith(Sm)抗体
9. 抗topoisomerase(Scl-70)抗体
10. 抗tRNA合成酵素(ARS)抗体 (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. 抗PM-Scl抗体
12. 抗MDA-5抗体

C. 形態ドメイン

1. HRCTパターン
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
2. 外科的肺生検の病理学的パターンまたは特徴
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
 - e. 胚中心を伴う間質へのリンパ球集簇
 - f. リンパ球・形質細胞のびまん性浸潤 (リンパ濾胞の有無は問わず)
3. マルチコンパートメントの関与 (間質性肺炎に加えて)
 - a. 説明のつかない胸水または胸膜肥厚
 - b. 説明のつかない心嚢水または心膜肥厚
 - c. 説明のつかない内因性気道病変 (肺機能検査、画像、病理)
 - d. 説明のつかない肺血管障害

3. Fibrosing NSIP症例の予後におけるIPAF判定の影響

