

ATS/ERS/JRS/ALAT公式ステートメント：特発性肺線維症：科学的根拠に基づく診断および管理ガイドライン

アメリカ胸部医学会（ATS）、ヨーロッパ呼吸器学会（ERS）、日本呼吸器学会（JRS）、およびラテンアメリカ胸部医学会（ALAT）による本公式ステートメントは、ATS理事会（2010年11月）、ERS執行委員会（2010年9月）、JRS理事会（2010年12月）、およびALAT執行委員会（2010年11月）により承認された。

本ステートメントは胸部放射線学会および肺病理学会により正式に承認されている。

目次

緒言

目的

方法

委員会構成

利益相反開示

委員会会議およびエビデンスレビューのプロセス

文書作成

文書の構成

トピックセクションおよび質問の作成

文献レビューおよびエビデンスプロファイルの作成

エビデンスの質および推奨の強さ

外部レビュープロセス

臨床医に対するIPF管理のためのエビデンスに基づく推奨の重要性

結論および治療推奨の要約

結論

治療推奨

定義および疫学

定義

臨床像

発生率および有病率

潜在的危険因子

遺伝的素因

UIPパターンの定義

UIPパターン：HRCT上の特徴

UIPパターン：病理組織学的特徴

診断

診断基準

その他の既知の原因の除外

気管支肺胞洗浄液細胞分析

経気管支肺生検

膠原病の血清学的検査

集学的検討

IPFの自然経過
IPFの急性増悪
人口動態統計
病期分類および予後
患者背景
呼吸困難
生理機能
HRCT上の特徴
複合スコアリングシステム
6分間歩行テスト
病理組織学
肺高血圧症
肺気腫
血清およびBALバイオマーカー
治療
薬物療法
非薬物療法
合併症および併存疾患の治療
緩和ケア
疾患の臨床経過のモニタリング
進行性疾患のモニタリング
症状悪化のモニタリング
酸素化の悪化のモニタリング
合併症および併存疾患のモニタリング
IPFの管理のまとめ
今後の方向性

本文書にはオンラインの補足資料がある。この資料にはwww.atsjournals.orgの本号の目次からアクセスできる。

Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 788–824, 2011

DOI : 10.1164/rccm.2009-040GL

インターネットアドレス : www.atsjournals.org

本文書は、特発性肺線維症の診断および管理に関する科学的根拠に基づく国際的ガイドラインであり、アメリカ胸部医学会、ヨーロッパ呼吸器学会、日本呼吸器学会、およびラテンアメリカ胸部医学会が共同で作成したものである。本文書は特発性肺線維症（IPF）に関する現在の知見を示しており、定義および疫学、危険因子、診断、自然経過、病期分類および予後、治療、および疾患経過のモニタリングに関するセクションが含まれる。診断および治療のセクションでは、質問に基づく形式で、実用的なエビデンスに基づくGRADE法を採用した。診断および治療の各質問について、委員会が入手可能なエビデンスの質を分類し（高、中、低、非常に低）、推奨を決定した（推奨するまたは推奨しない、強いまたは弱い）。推奨は多数決により決定した。臨床医は十分な時間をかけて患者の価値観や希望について患者と話し合い、適切な方針を決定しなければならない。

キーワード：特発性肺線維症；通常型間質性肺炎；エビデンスに基づく医療、診断、治療法

特発性肺線維症（IPF）は、主として高齢者に生じ、肺に限局する、原因不明の慢性、進行性、線維化性間質性肺炎の一型と定義される。呼吸困難および呼吸機能の進行性の悪化が特徴で、予後不良は不良である。2000年、アメリカ胸部医学会およびヨーロッパ呼吸器学会（ATS/ERS）は、米国胸部疾患学会（ACCP）と共同で、IPFの診断および管理に関する国際コンセンサスステートメントを発表した（1）。重要な点は、本ステートメントは、IPFが通常型間質性肺炎（UIP）の組織学的所見を伴う1つの明確な病型であることを認め、その診断および管理について臨床医に対して具体的な推奨を示したことである。2000年のATS/ERSステートメントの発表以降、複数の試験においてATS/ERSステートメントにて示された推奨が使用され、その結果、IPFの臨床症状および経過についての理解が深められた。これらの試験にて蓄積されたデータや治験により、ATS/ERSの手法を用いて入手できる最良のエビデンスに基づいた、IPFの診断および管理に関する新たなガイドラインを提供することが可能となった。

目的

本文書はIPFの診断および管理に関する科学的根拠に基づく国際的ガイドラインである。本ガイドラインの目的は、2000年のATS/ERSコンセンサスステートメントの発表以降に蓄積された追加のエビデンスを分析すること、および診断と治療に重点を置いて、IPF管理のためのエビデンスに基づく推奨を示すことである。本文書は以前のATS/ERS IPFコンセンサスステートメントに代わるものであり、適宜支援学会の方針に従って改訂される。本文書の主な目的は、現在までに発表されているエビデンスに対してGRADE法（下記参照）を用いて行われた徹底的なレビューを基に、透明性の高い方法で臨床医に推奨を提示することである。臨床医が患者の価値観と意向を尊重しながらこれらの推奨を解釈するとともに、典型的なIPF患者の疾患管理のあらゆる場面において適切な判断を下すことができるようにすることも意図している。

方法

委員会構成

本ガイドラインはATS、ERS、日本呼吸器学会（JRS）、および南米胸部学会（ALAT）が共同で作成したものである。プロジェクト委員長（G.R.）は共同委員長2名（J.J.E.およびF.J.M.）と、北米、ヨーロッパ、アジア、および南米からIPFの専門家とエビデンス解析の専門家のグループを指名した。本グループは、IPFおよび間質性肺疾患の専門家と認識される臨床医（呼吸器科医24名、放射線科医4名、および病理医4名）、方法論学者（一般の呼吸器科医でもある）4名、および図書館長1名（肺疾患の文献検索の経験がある図書館員2名が支援）から構成される。本グループは、4つの支援学会の会員により承認されるとともに、これらを代表するものでもある。

利益相反開示

委員会の委員は可能性のある利益相反をすべて開示した。委員長は可能性のあるすべての利益相反について委員会の委員と議論し、それらを解決した。可能性のあるすべての利益相反（委員長および共同委員長の分も含む）は、ATSの倫理および利益相反委員会の委員長とも議論された。

すべての審議中、利益相反が認められた委員は、当該利益相反関連の推奨に関する投票を棄権した。さらに、推奨に関する議論および投票時、委員は、自分および他の委員に利益相反の可能性がないか考えるよう促された。また、公式の開示では明らかにならない、その他の可能性のある利益相反（例：大学の利益相反）については、推奨作成の過程（例：投票時）で、各委員に自らの良識、判断、および裁量に基づき解決するよう委ねた。文献検索の図書館員はどの推奨の投票にも参加しなかった。

委員会会議およびエビデンスレビューのプロセス

本委員会は複数のサブグループに分けられ、各サブグループに担当する各セクションおよび/または質問に関連

する論文を提供した。文献のレビュー、関連する質問の作成、およびセクションの素案の作成は各サブグループに委ねられた。サブグループの素案のレビューについては、対面会議を4回実施した。特定のセクションについては、委員会全体でエビデンスに基づく推奨を検討、投票、および最終決定した。

文書作成

委員長および委員会の委員1名 (H.R.C.) が各セクションの素案と投票結果を文書案にまとめ、これを委員に回覧し、さらなる情報や意見がないかを確認した。委員からの情報や意見を本文書に取り込み、編集委員会 (G.R.、H.R.C.、J.H.R.、J.B.、M.E.、K.R.F.、およびH.J.S.) がライブのWeb会議で確認および編集した。最終文書案は委員会全体でレビューし、最終決定して承認の上、ピアレビューのためATSおよびERSに提出した。外部レビューアから提案された適切なコメントならびにATS文書作成および施行委員会の編集者から提示された情報を取り込むため本文書の修正がなされた。修正した文書案をWeb会議で確認ならびに編集を行い (G.R.、J.J.E.、F.J.M.、H.R.C.、およびH.J.S.)、委員会全体に回覧し、さらなる情報や意見がないかを確認した。その後、最終案前の修正文書をWeb会議で最終決定した (G.R.、J.J.E.、F.J.M.、H.R.C.、およびH.J.S.)。推奨の重要性を伝達するために最も適切な単語の選択について一部の委員から挙げられた懸念は、委員長 (G.R.)、共同委員長 (F.J.M.およびJ.J.E.)、および委員 (H.J.S.、H.R.C.、A.U.W.、U.C.、およびJ.B.) を含む関係者全員の総意により解決され、文書に取り込まれた。1名の委員 (R.D.B.) より、治療セクションで使用された方法に懸念があるため、自分を本最終文書の共著者としないう要請があった。この委員は投票および文書作成に参加していたため、委員として記載されている。修正した文書は、著者らがレビュー、最終決定、承認の上、ATS文書作成および施行委員会の編集者に提出した。

文書の構成

本文書はIPFに関する現在の知見についてのエビデンスに基づくレビューを提示する構成となっており、定義および疫学；危険因子；自然経過；病期分類および予後；疾患経過のモニタリング；今後の方向性を含んだ、IPFの管理に関するガイドラインを掲載している。診断および治療のセクションでは、エビデンスに基づく実用的なGRADE法を採用した (2,3)。これらのセクションは、下記に示す具体的な質問を中心に構成されている。委員会は治療に関する質問について徹底的な文献の系統的レビューを実施した。文献検索およびエビデンスの評価はGRADE法に従って実施し、診断および治療のセクションのすべての質問について、エビデンスの質および推奨の強さを評価した。他のセクションは、入手可能な文献の徹底的なレビュー後に記述的レビュー形式で作成した。

トピックセクションおよび質問の作成

関連するセクションのトピックおよび質問は委員が特定した。追加の情報を団体および教育機関に所属する一般の呼吸器科医から募集した。

文献レビューおよびエビデンスプロファイルの作成

エビデンスプロファイルはGRADE法 (2,3) を使用して、質問ごとに作成した。文献については、委員会の作業開始時に1996年から2006年12月までのMEDLINE検索を実施した後、文書作成中にも定期的な更新を行いながら、2010年5月31日までに最終決定した。1996年以前の文献の検索は、2000年のコンセンサスステートメント (1) で広範に行っていたため、系統的には実施しなかった。今回の検索は、EMBASEおよび委員のファイルの検索も行うことで強化された。文献検索は、英語で発表された論文および英語以外で発表された論文では英文抄録のあるものに限定した。IPFの治療に関するセクションでは、該当するものがあれば試験のメタアナリシスも含む系統的レビューの方法を使用した (4-7)。このレビューでは、ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、および横断的研究を含む関連するすべての研究について調査を行った。数件の研究は、予備的な検討を行うもの

であったため、質問に基づく形式となったこの文書には含めなかった (8-11)。文献検索の方法および結果の詳細については、オンラインの補足資料を参照のこと。

エビデンスの質および推奨の強さ

エビデンスの質はATSのGRADE基準 (3) に従って決められた (表1および2)。GRADE法は、患者にとって重要なすべてのアウトカムを特定した上で、重大なアウトカムと、重要だが重大ではないアウトカムに選別するものである。推奨は、患者に重要なアウトカムのエビデンスおよびそれらの各アウトカムに関するエビデンスの質によって決定された。ランダム化比較試験に関するGRADEエビデンスプロファイルを本文書の表にまとめる (下記の治療の項目を参照)。各質問について、委員会は入手可能なエビデンスの質をグレーディング (高、中、低、または非常に低) した上で、肯定または否定の推奨を行った。推奨は多数決によって決定された。投票権を持つ委員は31名であった (文献検索の図書館員は投票権を持たなかった)。治療に関するすべての投票においては、賛成、反対、棄権、および欠席の票数が報告された。推奨は「強い」または「弱い」のいずれかとした。推奨の強さとは、その推奨の対象である患者全体に対して、望ましい効果が望ましくない効果を上回ると確信できる程度を反映するものである (3)。

推奨はすべて、対面の議論に参加した委員がエビデンスのプロファイルおよび質について詳細に話し合った後に作成された。ピルフェニドンの使用に関する推奨は対面の議論を行っている際に決定されていたが、その後、追加の科学的根拠が相当数発表されたため、質問自体が修正された。ATSとERSも、推奨が作成された際に完了したピルフェニドンの臨床試験によって得られた、科学的に公知となった追加のデータを委員会の推奨に含めるよう勧告した。入手可能であったピルフェニドンについてのデータのメタアナリシスをも含む新たなエビデンスは、すべての委員に電子的に送信され、ピルフェニドンに関する最終投票はEメールを介して行われた。したがって、ピルフェニドンについての質問に関する投票総数は、委員会の投票権を持つ全委員の数となる。すなわち、ピルフェニドンおよびその他のトピックスについて行われた対面での議論に参加していなかった委員の投票も含まれている。

正式な対面での最終投票以降に発表された新たなデータについては、委員がそのデータを徹底的にレビューおよび検討するのに十分な時間をとれなかったため、エビデンスに基づく推奨としての検討はなされなかった。正式な対面での議論を実施していないこれらの新たなデータは、本文書の本文中に要約として記載する。これらと他の新たな発表データは、将来、本文書を更新する際に正式なエビデンスに基づく推奨の決定に使用される予定である。

表1. エビデンスの質の決定

エビデンスの質	試験デザイン	以下の場合を下げる	以下の場合を上げる
高	ランダム化比較試験	<ul style="list-style-type: none"> 研究の質の限界 非直接性 非一貫性希薄なまたは不正確な結果 出版バイアスの存在の可能性 	<ul style="list-style-type: none"> 強い関連が示されており、それを説明する交絡因子がない 根拠ある用量反応勾配の存在 交絡因子が効果を減少させていると考えられる
中	グレードダウンのランダム化比較試験またはグレードアップの観察研究		
低	対照群のあるよくデザインされた観察研究		
非常に低	その他のエビデンス (例: 症例報告、症例シリーズ)		

表2. エビデンスの質の評価および意味

エビデンスの質 (GRADE)	エビデンスの質は、効果推定値が正しいと確信できる程度についての判断である。これらの判断はGRADEシステムを使用して行い、各アウトカムについて提示される。判断は試験デザインの種類 (ランダム化比較試験vs観察研究)、バイアスのリスク、試験間における結果の一貫性、および試験間における全体的推定値の精確性に基づく。各アウ
-----------------	---

	トカムについて、以下の定義を使用して、エビデンスの質を高、中、低、非常に低と評価する。
高 (⊕⊕⊕⊕)	今後の研究が効果推定値に対する確信を変える可能性は極めて低い。
中 (⊕⊕⊕○)	今後の研究が効果推定値に対する確信に重要な影響を及ぼす可能性があり、推定値を変えるかもしれない。
低 (⊕⊕○○)	今後の研究が効果推定値に対する確信に重要な影響を及ぼす可能性が高く、推定値を変える可能性がある。
非常に低 (⊕○○○)	推定値は非常に不確実である。(GRADEシステムに関する詳細な情報については、 www.gradeworkinggroup.org を参照)

外部レビュープロセス

本文書はATS理事会およびERS科学委員会によるレビューならびに外部ピアレビューを受けた。最終文書はATS、ERS、JRS、およびALATの理事会の承認を得た。

臨床医に対するIPF管理のためのエビデンスに基づく推奨の重要性この10年間で、IPFの管理に関連するエビデンスは増加している。本委員会は現在までに発表された広範な文献レビューを行い、頑健かつ透明性の高い手法に基づき、推奨を提示する。プロセスが透明であるため、本書の推奨は、臨床医が典型的なIPF患者に遭遇した際、患者の価値観や意向に合わせて、最も適切な決断を下そうとする際の役に立つものになるだろう。

表3は、エビデンスに基づく推奨および強さの指針の一覧である。ある介入に関して、専門家委員会（ガイドライン委員会）が現行の方法の変更の必要性を感じている場合や、たとえ頻繁に行われていたとしても、エビデンスに基づいて、利益よりも有害性が上回ると判断される場合、それらは行わないように推奨されることが特に重要である。強調すべきこととして、エビデンスに基づく推奨は典型的な患者に対してのみ当てはまるものであり、個々の患者によっては、エビデンスに基づく推奨が最善のものとして当てはまらない場合もあるということである。そのような決断に影響する因子は主に患者の価値観および意向に関連する。たとえ少ない利益で有害なリスクを伴う可能性のある介入であっても希望する患者がいる一方で、そうでない患者もいる。

推奨の強さは、エビデンスの質および委員の投票に基づき、強いまたは弱いいずれかとなる。推奨が特定の治療の使用（または特定の質問）を肯定するものである場合は「肯定」と示し、推奨が特定の治療の使用（または特定の質問）を否定するものである場合は「否定」と示す。したがって、推奨は（1）強い－肯定、（2）強い－否定、（3）弱い－肯定、または（4）弱い－否定のいずれかである。

強い推奨は、ほとんどの患者が推奨される方針を希望することを意味する。弱い推奨は、大多数の患者がその介入を希望するが、希望しない患者も多いことを意味する。具体的には、**弱い否定的推奨は、大多数の患者はその介入を希望しないが、希望する患者も多いことを意味する。**弱い推奨の場合、臨床医は特に十分な時間をかけて患者の価値観や意向について患者と話し合う必要がある。患者が最善の決断を下すためには、そのような徹底的な話し合いが必要である。そうすることにより、かなりの割合の患者が代替方法を選択する可能性がある。患者は十分な説明を受けることにより、最良のエビデンスおよび患者の価値観や意向の双方を統合した結論に辿り着くことができるはずである。

委員会は、IPFの治療における特定の薬剤の使用に関する承認申請を審査するのは規制当局であり、承認の決定は当局の方針および手続きに従って行われることを認識している。

表3. 患者、臨床医、および方針決定者のための推奨の意味

	強い		弱い	
	「強い－肯定」	「強い－否定」	「弱い－肯定」	「弱い－否定」
患者	この状況にある ほとんどの人 はその介入を 希望し 、希望しない人は わずか である。	この状況にある ほとんどの人 はその介入を 希望せず 、希望する人は わずか である。	この状況にある 大多数の人 はその介入を 希望するが 、 希望しない人も多い 。	この状況にある 大多数の人 はその介入を 希望しないが 、 希望する人も多い 。

臨床医	ほとんどの患者は、推奨される方針を受けるだろう。	患者が自らの価値観に合う決断を下すのを支援するため、さらに準備を行う。
方針決定者	その推奨は、ほとんどの場合、方針として採用できる。	相当な議論および利害関係者の関与が必要である。

結論および治療推奨の要約

結論

- IPFは、主に高齢者で生じる、肺に局限した、原因不明の慢性、進行性、線維化性間質性肺炎の一型で、UIPの病理学的パターンおよび/または画像パターンを伴うと定義される。
- IPFの診断には以下を要する。
 - 間質性肺疾患（ILD）のその他の既知の原因の除外（例：屋内および職業環境曝露、膠原病および薬剤性障害）
 - 外科的肺生検の対象ではない患者の高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）におけるUIPパターンの存在
 - 外科的肺生検の対象である患者のHRCTおよび外科的肺生検パターンの特定の組み合わせ
2000年のATS/ERSコンセンサスステートメントで提案された主診断基準および副診断基準は削除された。
- IPFの診断精度は、ILDの診断の経験が豊富な呼吸器科医、放射線科医、および病理医による集学的検討（Multidisciplinary Discussion: MDD）により高くなる。
- IPFは致死的な肺疾患であるが、自然経過はさまざまであり、予測不可能である。
 - 大部分のIPF患者は数年にわたり呼吸機能が徐々に悪化する；少数の患者は安定したままか急激に悪化する。
 - それまで安定していたにもかかわらず、急性に悪化する患者もいる。
- 疾患進行は、呼吸器症状の悪化、呼吸機能の悪化、HRCT上の線維症の進行、急性の呼吸状態の悪化、または死亡として認められる。
- IPF患者は、肺高血圧症、胃食道逆流、閉塞性睡眠時無呼吸、肥満、および肺気腫などの不顕性または顕性の併発疾患を有することがある。これらの疾患がIPF患者の転帰に及ぼす影響は不明である。

治療推奨

下記に詳述する推奨は、導入部に概説したGRADE法に基づく（3）。委員会は、現在までに得られた多くのエビデンスから、IPFに対する薬物療法には明確に証明された効果はないことが示唆されると考えた。このため、委員会はほとんどの療法に対し、それぞれ異なる強さの推奨を行うことを選択した。

各療法に関する治療推奨は以下の通りである（エビデンスの質は、括弧内の1~4つのプラス記号（⊕）で示す。ゼロ（○）は、プラス記号が4つ未満の場合のプレースホルダとする）。

- IPF治療において以下の薬剤の使用しないことを強く推奨する。
 - ステロイド単独療法（⊕○○○）
 - コルヒチン（⊕○○○）
 - シクロスポリンA（⊕○○○）
 - ステロイドおよび免疫調節薬併用療法（⊕⊕○○）
 - インターフェロンγ 1b（⊕⊕⊕⊕）
 - ボセンタン（⊕⊕⊕○）
 - エタネルセプト（⊕⊕⊕○）
- IPF治療において以下の薬剤の使用しないことを弱く推奨する；すなわち、これらの療法は大多数のIPF患者では使用すべきではないが、少数の患者では合理的な選択肢である場合がある。

- a. アセチルシステインおよびアザチオプリンおよびプレドニゾンの併用 (⊕⊕○○)
 - b. アセチルシステイン単独療法 (⊕⊕○○)
 - c. 抗凝固薬 (⊕○○○)
 - d. ピルフェニドン (⊕⊕○○)
3. 安静時低酸素血症を伴うIPF患者において長期酸素療法を行うことを強く推奨する (⊕○○○)。
 4. 適応を満たすIPF患者において肺移植を行うことを強く推奨する (⊕○○○)。
 5. 呼吸不全を伴うIPF患者において機械的人工換気を行わないことを弱く推奨する。；すなわち、機械的人工換気は大多数のIPF患者では使用するべきではないが、少数の患者では合理的な選択肢である場合がある (⊕⊕○○)。
 6. IPF患者において呼吸リハビリテーションを行うことを弱く推奨する；すなわち、呼吸リハビリテーションは大多数のIPF患者では実施するべきであるが、少数の患者では、呼吸リハビリテーションを実施しないことが合理的な選択肢である場合がある (⊕⊕○○)。
 7. 急性増悪期のIPF患者においてステロイドを使用することを弱く推奨する；すなわち、ステロイドは大多数の急性増悪期のIPF患者では使用するべきであるが、少数の患者ではステロイドを使用しないことが合理的な選択肢である場合がある (⊕○○○)。
 8. IPFに伴う肺高血圧症の治療を行わないことを弱く推奨する；すなわち、肺高血圧症は大多数のIPF患者では治療するべきではないが、少数の患者では治療が合理的な選択肢である場合がある (⊕○○○)。
 9. IPF患者における無症候性胃食道逆流の治療を行うことを弱く推奨する；すなわち、無症候性胃食道逆流は大多数のIPF患者では治療するべきであるが、少数の患者では無症候性胃食道逆流を治療しないことが合理的な選択肢である場合がある (⊕○○○)。

現在までに発表されたエビデンスからみて、効果が証明されているIPFの薬物療法は存在しない。数少ない研究で一部の治療薬が有効である可能性が示唆されているが、これらの薬剤に関する委員会の推奨は「弱いー否定」であった。十分な説明を受けた上で薬物治療を強く希望する患者には、使用を否定する弱い推奨（「弱いー否定」）を受けた治療法の中から薬剤の選択を行うことが提案される。

IPF患者における生活の質等の転帰の向上を目的とした、よくデザインされた臨床試験を進めるために、医師、患者、および治験依頼者は継続的に一致団結して努力をするべきである。委員会は、他の治療法の使用に関する新規かつ適切な質の高いエビデンスについての科学的レビューが実施可能になった場合には、治療推奨を更新する必要があることを認識している。

定義および疫学

定義

IPFは、主に高齢者で生じる、肺に限局した、原因不明の慢性、進行性、線維化性間質性肺炎の一型で、UIPの病理学的パターンおよび/または画像パターンを伴うと定義される (1, 12, 13)。IPFと確定するには、その他の特発性間質性肺炎や、環境曝露、薬剤、全身性疾患と関連する間質性肺炎を含むその他の間質性肺炎を除外する必要がある (1, 12)。

臨床像

原因不明の慢性労作性呼吸困難を認める成人患者では必ずIPFを考慮すべきであり、よく見られる症候には咳嗽、両肺底部吸気時ラ音、およびばち状指がある (14–16)。本疾患の発生率は年齢とともに上昇し、通常50～60代で症状が現れる (16–19)。50歳未満のIPF患者は稀である；それらの患者は、その後、IPF診断時には無症状だった基礎疾患である膠原病の明らかな特徴を示す可能性がある (20, 21)。IPFは女性よりも男性で多く報告されており、大多数の患者には喫煙歴がある (14–17, 22, 23)。

発生率および有病率

正式な推定値の根拠となる、IPFの発生率および有病率に関する大規模試験はない。IPFの発生率は、ニューメキシコ州ベルナリオ郡で実施された集団ベース研究において、1年あたり男性は100,000人につき10.7名、女性は100,000人に7.4名と推定された (23)。イギリスの試験で報告された全体的発生率は、100,000人-年につきわずかに4.6名であったが、IPFの発生率は1991年から2003年の間に年間11%増加したと推定された (16)。この増加は、対象集団の高齢化や軽症症例の発見の増加に起因するとは考えられなかった。アメリカからの3件目の試験では、健康保険の医療費請求の大規模なデータベースを使用して、IPFの発生率を100,000人につき6.8~16.3名と推定した (20)。

IPFの有病率の推定値は、一般集団において100,000人につき2~29名とさまざまである (17, 22-25)。このように数値の範囲が広い原因として、以前はIPF症例の特定に使用する統一された定義がなかったこと、ならびに試験デザインおよび対象集団の差異が考えられる。アメリカの大規模な健康保険の医療費請求データに基づく最近の解析では、有病率の推定値は、使用するIPFの定義によって、100,000人につき14.0~42.7名の範囲にわたると算出された (20)。IPFの発生率および有病率が地理、民族、文化、または人種的因子により影響されるかは不明である。

潜在的危険因子

特発性肺線維症は、病因不明の疾患と定義されているが、多数の潜在的危険因子が報告されている。

喫煙。喫煙は、喫煙歴が20箱-年超の患者では特に、IPFと強く関連する (22, 26-31)。これは家族性および孤発性IPFにも該当する (29)。

環境曝露。IPFのリスク増加はさまざまな環境曝露と関連することが知られている (22, 26, 27, 30, 32-34)。金属粉塵 (真鍮、鉛、およびスチール) および木材粉塵 (松の木) に曝露すると、リスクが大幅に増加することが認められている (26, 30, 33)。畜産、鳥の飼育、整髪料、石切り/研磨、ならびに家畜および野菜くず/動物からの粉塵への曝露もIPFと関連している (27)。剖検試験では、肺線維症患者のリンパ節に大量の無機粒子が検出されており、環境が病因であることを裏付けている (35)。環境危険因子の疫学研究にはさまざまなバイアスおよび限界があるため、このような観察所見は十分注意して解釈しなければならない。

微生物因子。いくつかの試験でIPFの病因における慢性ウイルス感染の役割を検討している (30, 36-52)。ほとんどの研究はEBウイルス (EBV) (38, 40, 41, 44-46, 48, 50, 52) およびC型肝炎ウイルス (30, 36, 37, 39, 42, 47, 49) に注目している。IPF患者の肺組織 (通常は肺胞上皮細胞) では、EBVの蛋白およびDNAの両方が特定されている (38, 44)。EBV DNA陽性のIPF生検18件中11件で、EBV複製増殖と関連するEBVゲノム再配列が認められた (48)。TangらがIPF患者33例の肺検体において、EBVを含む8つのヘルペスウイルスの有無を調べたところ、ほぼすべてのIPF肺で1種類以上のヘルペスウイルスが検出されたのに対し、対照肺で1種類以上のヘルペスウイルスが検出されたのは1/3であった (50)。検出されたウイルスにはEBV、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス (HHV) -7、およびHHV-8がある。しかし、関連がなかったとする試験も報告されている (41, 52)。C型肝炎の試験からは多様な結果が示されている (30, 36, 37, 39, 42, 47, 49)。サイトメガロウイルスに対する血清抗体の評価が報告されているが (43)、BKおよびJCポリオマウイルスなどのその他のウイルスとの関連性は認められていない (51)。ウイルスおよびその他の微生物とIPFとの関連を推定するには、交絡因子を考慮せねばならない: 患者は免疫抑制療法を受けている可能性が高く、感染は治療の合併症である可能性がある (40); 一般集団におけるEBVの有病率は高い: ある試験では、EBV DNAがIPF患者の96%で検出されたが、全身性硬化症に続発する線維化肺の100%および対照肺の71%でも検出された (45)。現在まで多数の試験が実施されているが、IPFにおける感染の役割について最終的な結論は出ていない。

胃食道逆流。数件の試験で、微小誤嚥との関連が推定されることから、異常な酸の胃食道逆流 (GER) が、IPFの

危険因子であることが示唆されている。IPF患者では、異常なGERがよくみられる (19, 53, 54)。退役軍人局における症例対照試験では、GERに関連するびらん性食道炎は、肺線維症などの多数の呼吸器疾患と関連していた (55)。GERは大多数のIPF患者では臨床的に無症状で (19, 53)、典型的症状の胸やけおよび逆流ではGERの有無を区別できない (54)。GERは強皮症関連肺線維症など進行性肺疾患だけでなく、正常集団でも頻繁に認められる (56)。異常なGERは非酸性成分を有する可能性があるため、IPF患者ではアルカリのGERも重要である。肺コンプライアンスが低いことによる胸腔内圧の変化が異常なGERにつながるかどうかは不明である。やはり、IPFにおけるGERの推定的な役割についてはさらなる研究が必要である。糖尿病などのその他の危険因子が最近報告されている (57)。

遺伝的素因

家族性肺線維症。割合は全IPF患者の5%未満であるが、家族性のIPF (同一の血のつながった核家族の構成員のうち2名以上が罹患している) が報告されている (58–64)。IPFの定義に用いる基準は、家族性症例においても散发性症例においても同一である；家族性IPFおよび散发性IPFは臨床的および組織学的には区別できない (59, 60) が、家族性IPFの方がより若年で発症し (59, 60, 64)、異なった遺伝子転写パターンを有すると考えられる (65)。フィンランド人コホートにおける家族性肺線維症の「創始者効果」(地理的は偏り)のエビデンスから、肺線維症発症における遺伝的素因の関連性が裏付けられる (60)。同著者らによる最近のゲノムワイド検索の結果、染色体4q31にある生物学的機能が不明な遺伝子ELMOD2が、家族性IPFの感受性遺伝子である可能性が示唆されている (66)。見かけの「家族性IPF」に関する多くの研究は、少なくとも家系の半分以上が複数の特発性間質性肺炎 (IIP) (例：IPF、非特異性間質性肺炎 [NSIP]、特発性器質化肺炎 [COP]、分類不能型ILD) を合併していることから、実際には家族性肺線維症の研究である (29)。

家族性症例において最も可能性が高い肺線維症の遺伝形式は常染色体優性で、浸透率はさまざまである (29, 61, 62, 67, 68)。染色体14との連鎖が示唆されている (68)。家族性特発性間質性肺炎とのより強い関連が、サーファクタント蛋白-C遺伝子の変異で認められているが (69)、この関連は散发性の患者では認められない (70–72)。別のサーファクタント蛋白-A2 (SFTPA2) をコードする遺伝子の稀な変異は、家族性肺線維症および肺癌と関連している (73)；この遺伝子座は大きな家系における遺伝的連鎖から発見され、関連する範囲内の候補遺伝子のシーケンシングにより2つの稀な変異が発見された。

複数の研究者による最近の報告では、テロメラーゼ遺伝子のヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) やヒトテロメラーゼRNA (hTR) 構成要素内の遺伝子変異が家族性肺線維症と関連しており、散发性のIPF患者の一部にもこの変異があることが示されている。これらの稀な変異は、家族性肺線維症の家系の最大15%、散发性のIIP症例の3%に認められ (74–78)、テロメア短縮をもたらし、最終的に肺胞上皮細胞などの細胞のアポトーシスを引き起こす。

散发性のIPF症例の遺伝的素因。散发性IPF患者では、サイトカイン (インターロイキン [IL] -1 α 、腫瘍壊死因子 [TNF] - α 、リンホトキシン α 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、およびIL-12 [79–88])、酵素 (α 1-アンチトリプシン [89, 90] およびアンジオテンシン変換酵素 [91])、線維化分子 (形質転換成長因子 [TGF] - β 1 [92])、凝固経路遺伝子 (プラスミノゲン活性化阻害因子 [PAI] --1および-2)、サーファクタント蛋白 [SP] -Aおよび-B遺伝子 (70)、免疫調節遺伝子 (補体受容体1、NOD2/CARD15 [93])、およびマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -1 (94) をコードする遺伝子多型の頻度が高いことが報告されている。これらの多くは疾患進行とも関連している。しかし、これらの所見はいずれも、その後の研究では検証されていない。ヒト白血球抗原 (HLA) クラスIおよびクラスII対立遺伝子ハプロタイプはIPF患者間で傾斜分布を示し (95)、民族的背景が臨床転帰の決定因子となる可能性がある (96)。メキシコ人コホートの最近のデータは、MHCクラスI鎖関連遺伝子A (MICA) とIPFの関連性を示唆している (94)。これらの関連に関する研究は、より大規模なコホートで行われる必要がある；現在のところ、散发性IPFと確実に関連する遺伝的素因はない。今後、遺伝子発現のマイクロアレイ解析が発症機序の解明、

分類法の洗練、および治療方法の候補を絞り込むことに有用と考えられるが、これらは現在開発の初期段階である (97)。

家族性肺線維症に関する遺伝学的研究によりIPFの発症機序について有用な見解が得られているが、その重要性を確認するさらなる機能的研究、およびその他の変異、相関、および遺伝子と環境の関連性を検討する研究が必要である。我々の現状の理解では、委員会は臨床評価の一環として家族性または散発性いずれかのIPF患者の遺伝子検査実施を推奨しない。

UIPパターンの定義

UIPパターン：HRCT上の特徴

HRCTはIPFの診断アルゴリズムとして必須の構成要素である (表4、図1)。ILDの評価に最適なHRCT法をオンラインの補足資料に示す (表E6参照)。UIPは、HRCT上の網状陰影の存在を特徴とし、牽引性気管支拡張を伴うことが多い (98, 99)。蜂巢肺が多くみられ、これは確定診断を行う上で非常に重要である。蜂巢肺は、HRCT上、密集した嚢胞状の気腔としてみられる。この気腔は通常、約3~10 mmの同等の直径であるが、2.5 cmと大きなものもある。通常、胸膜下にあり、明確な壁を特徴とする (100)。すりガラス陰影はよくみられるが、通常は網状陰影よりも広範ではない。HRCT上のUIPの分布は多くの場合、斑状であるが、その特徴として肺底部および末梢に存在する。胸膜異常 (例：胸膜斑、石灰化、著明な胸水貯留) が併発している場合、UIPパターンを示す別の病因が示唆される。小結節、エアートラッピング、非蜂巢状嚢胞、広範なすりガラス陰影、硬化像、または気管支血管周囲優位分布がある場合、別の診断を検討すべきである。軽度の縦隔リンパ節肥大 (通常、短軸が1.5 cm) が認められることがある (101, 102)。IPFが疑われる患者の評価では、胸部X線検査はHRCTよりも有用性が低い (103)。

数件の試験により、HRCTによるUIPの診断の陽性適中率は90~100%であることが認められている (103-108)。これらの試験は、生検で診断が証明された患者のみを対象としたため、選択バイアスの影響を受けている。それにも関わらず、HRCTにおいてUIPパターンが示された場合は、外科的肺生検でUIPパターンが存在する確度が非常に高い。蜂巢肺はないが、それ以外は画像の特徴がUIPの基準を満たしている場合、画像の特徴はUIPの可能性を示しているとみなして、外科的肺生検を実施し、確定診断を行う必要がある。HRCTがUIPパターンを示さない患者でも、外科的肺生検で病理組織学的にUIPパターンを示す可能性がある。

表4 UIPパターンの高分解能コンピュータ断層撮影基準

UIPパターン (下記4つを満たすこと)	Possible UIPパターン (下記3つを満たすこと)	Inconsistent with UIPパターン (下記7つのどれか)
<ul style="list-style-type: none"> 胸膜直下、肺底部優位 網状影 蜂巢肺 (牽引性気管支拡張±) UIPに合致しない所見を持たないこと (3番目の欄を参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 胸膜直下、肺底部優位 網状影 UIPに合致しない所見を持たないこと (3番目の欄を参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 上中葉優位な分布 位気管支血管周囲に優位 広範なすりガラス影 (網状影より範囲が広い) 多数の粒状影 (両側性ないし上葉優位) 嚢胞散在 (多発性、両側性、蜂巢肺から離れた領域に分布) びまん性モザイクパターン/air-trapping (両側性、3葉以上) 区域、葉に及ぶ浸潤影

略語の定義：UIP=通常型間質性肺炎。

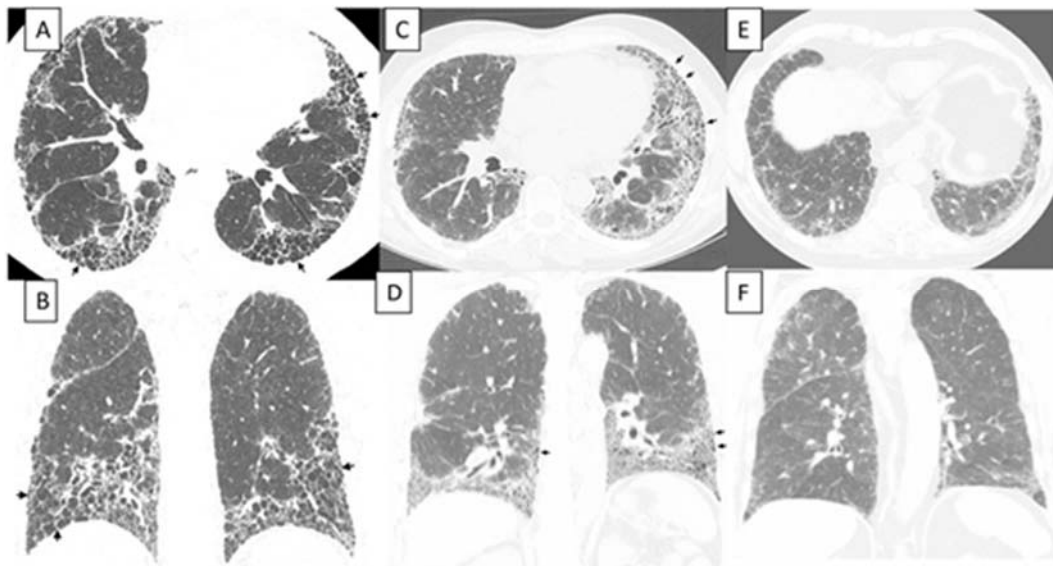


図1. 通常型間質性肺炎 (UIP) パターンおよびPossible UIPパターンを示す高分解能コンピュータ断層撮影 (HRCT) 画像。

(AおよびB) 広範な蜂巢肺を伴うUIPパターン：軸位断および冠状断HRCT画像は肺底部優位、末梢優位網状異常と多層の蜂巢肺を示す (矢印)。

(CおよびD) 比較的軽度の蜂巢肺を伴うUIPパターン：軸位断および冠状断CT画像は肺底部優位、末梢優位網状異常と胸膜下蜂巢肺を示す (矢印)。

(EおよびF) Possible UIPパターン：軸位断および冠状断画像は末梢優位、肺底部優位網状異常を示す。中程度の範囲のすりガラス異常はあるが、蜂巢肺はない。

UIPパターン：病理組織学的特徴

病理組織学的に主要な特徴および診断基準は、弱拡大において瘢痕や蜂巢肺を伴う線維化からなる病変部と、ほとんど変化を認めない領域や正常肺領域とが不均一に分布する像である (1, 12) (表5、図2)。多くの場合、これらの病理組織学的変化は、胸膜直下および小葉間隔壁近傍において最も高度である。炎症は通常軽度で、リンパ球や形質細胞が斑状に間質浸潤を示し、これらに関連した2型肺胞上皮細胞や気管支上皮の過形成を伴う。線維化領域は主に密な膠原線維から成るが、上皮下に線維芽細胞や筋線維芽細胞が凸状に増生する、いわゆる線維芽細胞巣を散在性に観察することが一貫した所見である。蜂巢肺は、線維化に囲まれた嚢胞状の気腔であり、高い頻度で気管支上皮に覆われ、内腔が粘液および炎症細胞で満たされている。また、間質における平滑筋化生が線維化および蜂巢肺の領域に多くみられる。

UIPの診断基準を厳格に適用する場合、病理学的UIPパターンの鑑別診断は比較的少ない。主要な鑑別診断としては、UIPを来すその他の臨床病態、すなわち膠原病や、慢性過敏性肺炎、および塵肺 (特に石綿肺症) などが挙げられる。

生検の観察において、上記のUIPパターンの診断基準に合致しない線維化のパターンを認める場合がある (1)。このような生検は「分類不能型線維症」と病理診断される可能性がある。明らかに別の疾患 (例：過敏性肺炎、サルコイドーシスなど) を示唆する組織学的特徴を認めない場合、そのような検体は適切な臨床情報および画像診断を用いて慎重に行われた集学的議論を経た後に、IPFと診断される可能性がある (表5および6)。

表5. UIPパターンの病理組織学的基準

UIPパターン (4つの基準すべてを満たす)	Probable UIPパターン	Possible UIPパターン (3つの基準すべてを満たす)	Not UIPパターン (6つの基準のいずれか)
<ul style="list-style-type: none"> 胸膜直下、小葉間隔壁近傍優 	<ul style="list-style-type: none"> 著しい線維化／肺の構造改変 	<ul style="list-style-type: none"> 斑状またはびまん性に分布 	<ul style="list-style-type: none"> 硝子膜*

<p>位に著しい線維化／肺の構造改変が見られる（蜂巢肺の有無を問わず）</p> <ul style="list-style-type: none"> 肺実質内の斑状の線維化 線維芽細胞巣の存在 UIP以外の診断を示唆する所見がない（Not UIPパターンの項目参照） 	<p>がみられる（蜂巢肺の有無を問わず）</p> <ul style="list-style-type: none"> 斑状の分布、線維芽細胞巣のうち、どちらか一方がない（ただし両方ともない場合は該当せず） UIP以外の診断を示唆する所見がない（Not UIPパターンの項目参照） <p>または</p> <ul style="list-style-type: none"> 蜂巢肺のみ[‡] 	<p>する線維化（間質の炎症細胞浸潤の有無を問わず）</p> <ul style="list-style-type: none"> UIPの他の診断基準がない（「UIPパターン」の項目参照） UIP以外の診断を示唆する所見がない（Not UIPパターンの項目参照） 	<ul style="list-style-type: none"> 器質化肺炎^{*†} 肉芽腫（複数）[†] 蜂巢肺から離れた部分に見られる著しい間質性炎症細胞浸潤 気道中心性優位の病変 他の診断を示唆する所見
--	---	--	---

略語の定義：HRCT＝高分解能コンピュータ断層撮影；UIP＝通常型間質性肺炎。

*特発性肺線維症の急性増悪の場合には付随し得る。

[†]孤立性または偶発的な肉芽腫および/または軽度な器質化肺炎パターンが外科的肺生検における他のUIPパターンで肺に併存することがある。

[‡]この状態は、他の部位にUIPパターンが存在するかもしれないが蜂巢肺領域のみが採取されたと考えられる、終末期肺線維化病変を示す。このような領域は通常、HRCTで明らかな蜂巢肺として認められるため、外科的肺生検を施行する前にHRCTを参照することで、生検部位から避けることが可能である。

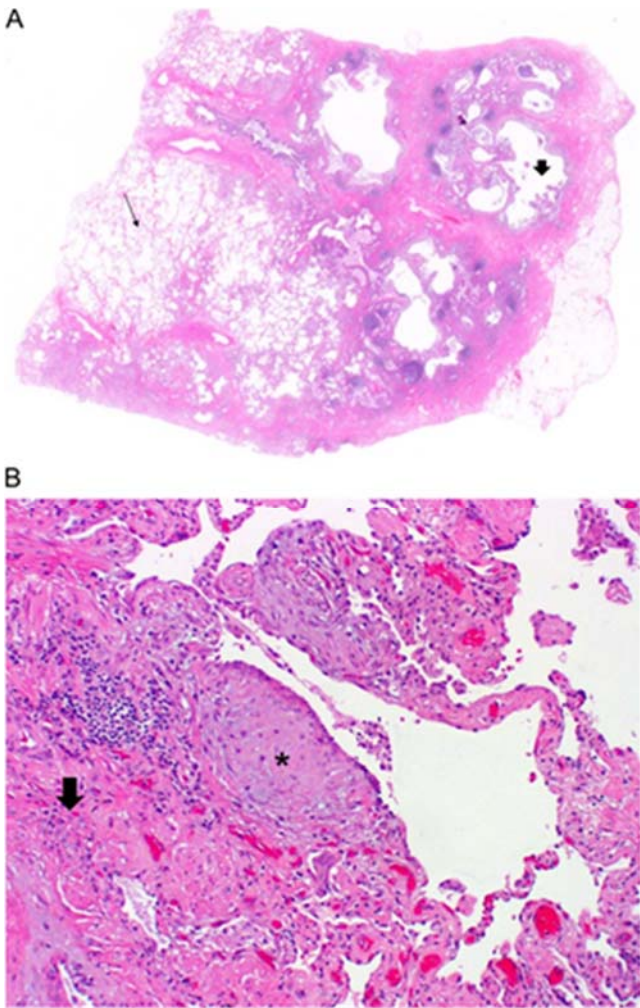


図2. UIPパターンを示す外科的肺生検検体。

(A) 光学顕微鏡画像。蜂巢肺領域（太い矢印）を伴った斑状分布を示し、正常肺領域も認める（細い矢印）。線維化領域は胸膜直下から肺内に進展する。

(B) 高度な慢性線維化領域（矢印）に隣接する線維芽細胞巣（星印）。凸状の形状と浮腫状を示す線維芽細胞の集簇で構成されており、比較的新しい肺傷害を示唆する。

診断

ILDとIPFが疑われる成人患者の診断基準およびアルゴリズムを図3および表6に示す。正確な診断を行う上で、ILD診断の経験が豊富な呼吸器科医、放射線科医、および病理医による集学的議論により他の病因を慎重に除外することが最も重要である。集学的議論を実施できない場合は、ILDの経験豊富な臨床専門家にコンサルトすることが推奨される。

本文書に示すIPFの診断基準は、以前のATS/ERSステートメント（1）に記載されていたものから大幅に変更されている。病理組織学的UIPパターン認識に対して、HRCTの特異度が優れているとする質の高いエビデンスが存在することを考慮すると、外科的肺生検は必須ではない（104, 105, 109, 110）。適切な臨床情報（上記の臨床像のセクションに記載した通り；これには詳細な病歴、職歴/環境歴および家族歴、身体的診察、生理学的検査、および臨床検査についての評価が含まれる）があり、HRCTにてUIPパターンを認めれば、IPFの診断は十分に可能である。このため、IPFの臨床（すなわち、非病理学的）診断の主基準および副基準は削除した。

表6. HRCTと外科的肺生検の組み合わせによるIPF診断（MDDが必要）

HRCTパターン*	外科的肺生検による病理組織学的パターン* (実施した場合)	IPFと診断する？†
UIP	UIP Probable UIP Possible UIP 分類不能型線維症‡ Not UIP	IPFと診断する しない
Possible UIP	UIP Probable UIP Possible UIP 分類不能型線維症‡ Not UIP	IPFと診断する IPFの可能性が高い§ IPFと診断しない
Inconsistent with UIP	UIP Probable UIP Possible UIP 分類不能型線維症‡ Not UIP	IPFを否定できない§ IPFと診断しない

略語の定義：HRCT＝高分解能コンピュータ断層撮影；IPF＝特発性肺線維症；UIP＝通常型間質性肺炎。

太字は、HRCTでIPFと診断される場合と、外科的肺生検の病理組織学的パターンの組み合わせを示す（一番右の欄が「IPFと診断する」）。（例えばHRCTでUIPと診断された場合、外科的肺生検による病理組織学的パターンにおいて、probable UIPやpossible UIP、または分類不能型線維症と判断された場合の組み合わせは、IPFと診断される；HRCTでIPFと診断されても、病理組織学的にUIPでないと診断された場合はIPFと診断されない。

*パターンについては表4および5に記載。

*分類不能型線維症：生検で、上記のUIPパターンの基準を満たさない場合や、その他の特発性間質性肺炎に該当しない線維化のパターンが認められる場合がある（1）（本文を参照）。このような生検は「分類不能型線維症」と診断され得る。

†IPFの診断精度はMDDにより高くなる。これは、放射線画像的および病理組織学的パターンが不一致である場合（例：HRCTがUIPと一致しないが、病理組織学的にはUIPである場合）に特に該当する。一般臨床の専門医と比較すると、間質性肺疾患の専門家によるMDDは診断精度を向上させることを示唆するデータがあり（126）、間質性肺疾患の専門家に適宜紹介することが推奨される。

‡MDDを行う際には、サンプリングエラーの可能性に関する議論や、HRCT診断の妥当性に関する再評価を含めるべきである。注：HRCTパターンが「Inconsistent with UIP」であり、外科的肺生検の病理組織学的パターンが「UIP」の場合、IPFと診断される可能性がまだ残されており、間質性肺疾患の専門家によるMDDで明確にすることが望ましい。

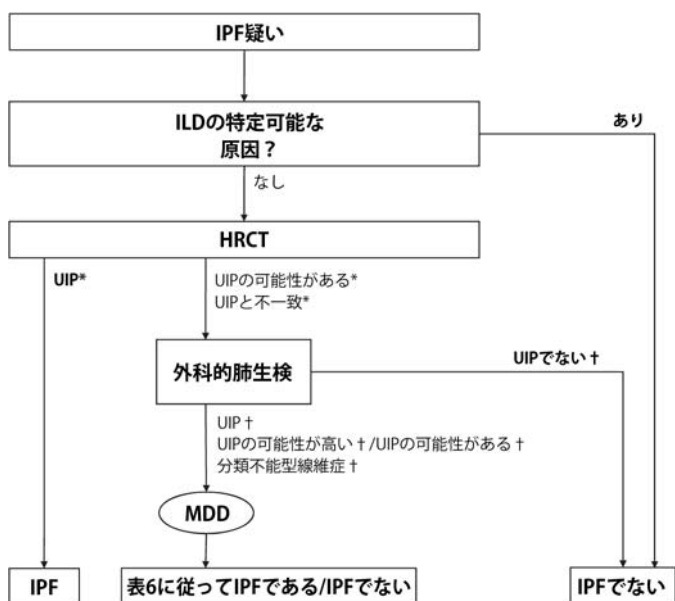


図3. 特発性肺線維症（IPF）の診断アルゴリズム。

IPFが疑われる患者（つまり、原因不明の労作性呼吸困難および/または間質性肺疾患（ILD）に伴う咳嗽を有する患者）は、ILDの特定可能な原因について慎重に評価するべきである。ILDの特定可能な原因がない場合、HRCTでUIPパターンが認められる場合はIPFと診断される。HRCTでUIPパターンが認められない場合、HRCTおよび病理組織学的パターンの組み合わせによりIPFと診断できる。IPFの診断精度はILD専門家によるMDDにより高くなる。*定義については表4を参照。†定義については表5を参照。

診断基準

IPFの診断には以下が必要である。

1. その他の既知のILDの原因（例：家庭内曝露および職業環境曝露、膠原病、および薬剤性障害）の除外
2. 外科的肺生検の対象外患者において、HRCT上UIPパターンが存在する場合（表4参照）
3. 外科的肺生検の対象患者において、HRCTおよび外科的肺生検による病理組織学的パターンの特定の組み合わせ（表5および6参照）

前述のように、IPFの診断精度は、臨床的、放射線学的、および病理組織学的な所見の組み合わせによって高くなり、ILD分野の経験豊富な臨床専門家によるMDDにより正確な診断が達成できる（111）。これは、放射線学的パターンと病理組織学的パターンが一致しない場合（例：HRCTがUIPと合致せず、病理組織学的にはUIPである場合）に特に当てはまる。HRCTまたは病理組織学的UIPパターンはIPFに完全特異的ではない（1, 12, 112–114）。複数の異なる肺区域から採取した外科的肺生検検体において病理組織学的パターンが不一致であった例が報告されている。UIPパターンと線維性NSIPパターン（不均一なUIP）を合併している症例は、すべての肺葉にUIPパターンがある症例（均一なUIP）と同様の臨床経過を示すと考えられる（115, 116）。このことは、IPFが疑われる患者では複数の肺葉から外科的肺生検を実施することを支持するものである。

いくつかの研究において胸腔鏡下手術（VATS: Video assisted thoracic surgery）と開胸術が比較されている（117-120）。VATSおよび開胸術にて採取された外科的肺生検検体の診断率はほぼ変わらない。VATSは開胸術よりも術後のリスクが低く、入院期間が短いものの、どちらの手技で生検を実施するかについては、患者の特性と外科医の判断に基づき決定すべきである。重度の生理学的障害もしくは高度の併存疾患を有する患者では、外科的肺生検のリスクが、IPFの診断を確定することの利益を上回る可能性がある。外科的肺生検の実施に関する最終的な決断は、個々の患者の臨床的状況に合わせて行わなければならない。

その他の既知の原因の除外

ILDのその他の既知の原因の除外は、広範で本質的に主観的な基準に基づくが、いくつか特異的な点を強調する必要がある。併存疾患、薬剤使用、環境曝露、および家族歴に焦点を当てた慎重な問診および診察が不可欠であり、医師は標準化された方法を用いるべきである。これについて検証済みのツールはないが、米国胸部専門医学会 (<http://www.chestnet> または [g/memberResources/downloads/networks/IDLDquestionnaire.pdf](http://www.chestnet.org/memberResources/downloads/networks/IDLDquestionnaire.pdf)) が提供しているテンプレートなどを使用できる。慢性過敏性肺炎はIPFに極めて類似していることがあるため、慢性過敏性肺炎の可能性がないか患者を徹底的に評価することが特に重要である。徹底的に調べても一部の患者では原因抗原を特定できない場合がある（121）；気管支肺胞洗浄（BAL）で40%以上のリンパ球増多症が示されると、潜在性の過敏性肺炎が示唆され、環境曝露のさらなる調査と、場合によっては外科的肺生検の実施が促される。膠原病の確立された基準を満たす患者はIPFではない。若年の、特に女性で、診察時に臨床的または血清学的特徴がない患者であっても、後に膠原病の臨床的特徴を示す可能性がある。したがって、若年患者（50歳未満）における膠原病の疑いは高くなる。

■質問：IPF疑いの診断評価では、BAL細胞分析を実施すべきか？

BALの細胞分析は特定のILDの診断では有用である。IPFが疑われる患者の評価では、BALの最も重要な適用は慢性過敏性肺炎の除外にある；著明なリンパ球増多症（40%超）の存在は、慢性過敏性肺炎の診断を示唆する。最近の後向きデータでは、HRCT UIPパターンを有する患者の8%は、別の診断を示唆するBAL所見を有する可能性があることが示されている（122）。BALによって、曝露歴の慎重な聞き取りおよび臨床評価に、大幅な診断特異度が追加されるかは不明である。

推奨：BAL細胞分析は、大多数の患者では、IPFの診断評価で実施すべきでないが、少数の患者では適切な場合がある（弱い推奨、質が低のエビデンス）。

評価：この推奨はIPF患者におけるBALの追加リスクおよびコストを重視しており、診断の特異度が向上する可能性は重視していない。

備考：この推奨はBALの細胞分画（「細胞分析」）についてのみである。感染、悪性腫瘍などの評価でのBALの使用には言及していない。現在のところ、BAL細胞分析は、IPF患者の評価において、施設/地域の臨床検査室での実施の可否および経験に基づき、治療担当医の判断で検討すべきである。（投票：BALの使用に賛成4名、BALの使用に反対18名、棄権1名、欠席8名）

■質問：IPF疑いの評価では、経気管支肺生検を使用すべきか？

経気管支肺生検は一部の限られた疾患（例：サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患）の評価では有用である。HRCTにてUIPパターンがある場合、これらの疾患の可能性は低くなる（104, 105, 109）。病理組織学的検査が必要な場合、経気管支生検により認識されたUIPパターンの特異度および正確性に関する厳密な検討はなされていない。経気管支生検検体はUIPの組織学的特徴をすべて観察できる可能性があるが（123）、UIPパターンの病理診断に関する感度および特異度は不明である。経気管支生検を実施すべき回数および部位も不明である。

推奨：経気管支生検は、大多数の患者においてIPFの評価で使用すべきでないが、少数の患者では適切な場合があ

る（弱い推奨、質が低のエビデンス）。

評価：この推奨は、外科的肺生検を実施する予定のIPF患者における経気管支肺生検のさらなる疾病発生を重視しており、特異的診断の可能性は重視していない。

備考：（投票：経気管支生検の使用に賛成0名、経気管支生検の使用に反対23名、棄権0名、欠席8名）

■**質問**：IPF疑いの評価では、膠原病の血清学的検査を使用すべきか？

IPFが疑われる患者における血清学的スクリーニング検査の役割について信頼できるデータがない。膠原病がUIPパターンを示す可能性があり（124）、ILDはこれらの疾患の唯一の臨床症状である場合があると報告されており、特定の膠原病の明確な症状に先行する可能性がある（125）。

推奨：膠原病の血清学的検査は、IPFの評価において大多数の患者で実施すべきであるが、少数の患者では適切ではない場合がある（弱い推奨、質が低のエビデンス）。

評価：この推奨は、膠原病とIPFの鑑別を重視しており、コストは重視していない。

備考：血清学的評価は、膠原病の徴候または症状がなくても実施すべきであり、リウマチ因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体、ならびに抗核抗体の力価およびパターンを含むべきである。抗合成酵素抗体（例：Jo-1）、クレアチンキナーゼおよびアルドラーゼ、シェーグレン抗体（SS-A、SS-B）、および強皮症抗体（scl-70、PM-1）などのその他の血清学的検査の日常的使用の利益は不明であるが、選択された症例では役立つ可能性がある。IPF患者は、結合組織のその他の臨床特徴を伴わず、軽度陽性の抗核抗体価および/またはリウマチ因子レベルを有する可能性がある。このような患者は、膠原病の徴候および症状（例：関節炎、レイノー現象、皮膚の変化、異常な食道運動）について慎重にスクリーニングすべきである。膠原病の診断を裏付ける追加の血清学的または臨床エビデンスがない場合、IPFの診断は適切である。経過観察中に繰り返し血清学および臨床評価を行うことにより、その後の膠原病の発症を確認することがある；そのような場合、診断を変更すべきである。（投票：血清学的検査の使用に賛成23名、血清学的検査の使用に反対0名、棄権0名、欠席8名）

■**質問**：IPF疑いの評価では、MDDを使用すべきか？

IPFの診断は、定義上、多分野に及ぶため、経験豊富な臨床医、放射線科医、および病理医の専門知識を活用する。IPFの診断に関与するさまざまな分野（呼吸器、放射線学、病理学）間での適切なコミュニケーションにより、経験豊富な臨床専門家間における最終診断についての観察者間一致率が向上することが示されている（111, 126）。

推奨：IPFの評価ではMDDを使用すべきであると推奨する（強い推奨、質が低のエビデンス）。

評価：この推奨は、IPFの正確な診断を重視しており、MDDのための専門家へのアクセスおよび利用可能性は重視していない。

備考：治療担当の呼吸器科医、放射線科医、および病理医間の正式なMDDは、多くの開業医にとって不可能であることが認識されている。しかし、症例の評価中に、専門医間で口頭でのコミュニケーションを促進するよう努めるべきである。地域社会における専門医間のMDDと比較して、ILDの専門家間のMDDにより診断精度が向上することを示唆するデータがある（126）；適時にILDの専門家に紹介することが推奨される。（投票：MDDの使用に賛成23名、MDDの使用に反対0名、棄権0名、欠席8名）

IPFの自然経過

IPFの自然経過は、呼吸不全または合併している併存疾患により最終的に死亡するまでの、自覚的および他覚的呼吸機能の進行性の低下であると報告されている（127–129）。入手可能な縦断的試験ではIPFの生存期間中央値を明確に評価できない。数件の後向き縦断的試験では、生存期間中央値を診断時から2～3年と示している（130–134）。しかし、呼吸機能が維持されている患者の最近の臨床試験データは、これが過小評価である可能性を示唆している（135–137）。

IPF患者にはいくつかの自然経過があると考えられる(図4)(138)。診断時に、各患者の自然経過を予測することはできない。大多数の患者は何年も経てゆっくりと徐々に進行する。一部の患者は安定したままであるが、急激に悪化する患者もいる(139)。急性の呼吸状態悪化のエピソードを呈する患者もいる。これらのさまざまな自然経過がIPFの異なる表現型を示しているのか、または自然経過が地理、民族、文化、人種、またはその他の因子の影響を受けるのかは不明である。肺気腫および肺高血圧症などのその他の併発疾患は疾患経過に影響する可能性がある(140-142)。

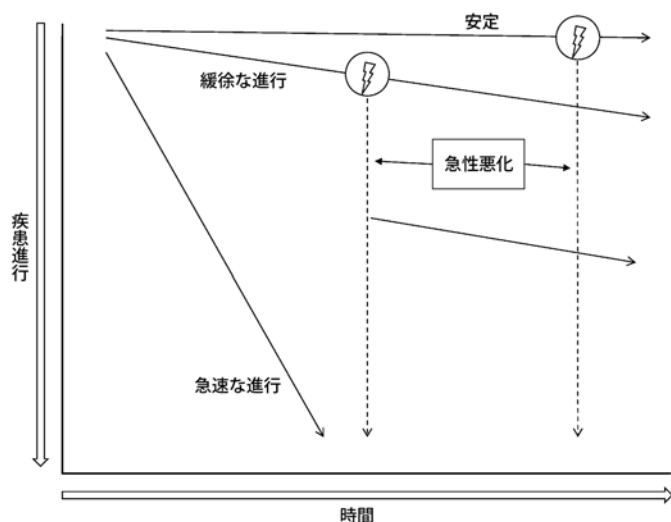


図4. IPFの自然経過。

IPF患者にはいくつかの自然経過があると考えられる。大多数の患者で緩徐であるが継続的な悪化を示す(「緩徐な進行」)。一部の患者は安定したまま(「安定」)であるが、一部は急激な悪化を示す(「急速な進行」)。少数の患者では、肺炎などの二次性合併症に起因するまたは未確認の理由のいずれかで、予測できない疾患の急性悪化(稲妻のマーク)が発現する可能性がある。この事象は致命的、または患者の疾患を大幅に悪化させる場合がある。これらの自然経過のそれぞれの相対的な頻度は不明である。

IPFの急性増悪

最近の観察から、ごく少数のIPF患者(約5~10%)では、毎年、急性の呼吸状態の悪化が発現することが示されている(137, 143, 144)。これらのエピソードは、肺炎、肺塞栓症、気胸、または心不全などのよくみられる疾患に続発して発現することがある(145, 146)。急性の呼吸状態悪化の原因が特定できない場合、IPFの急性増悪という用語を使用している(144, 145, 147-157)。現在のところ、IPFの急性増悪について、単純に未確認の呼吸器合併症(肺塞栓症、感染など)の症状がIPF患者の急性悪化に寄与しているのか、またはIPFに関与する病理生物学的な過程の固有の加速を反映するものなのかは不明である。IPFの急性増悪を有する患者の遺伝子発現プロファイリングから得られた最近のデータでは、感染性の病因は示唆されていない(158)。

従来より、IPFの急性増悪の基準には、1カ月以内の原因不明の呼吸困難の悪化、ガス交換の悪化または重度の障害により定義される低酸素血症の証拠、新たな肺浸潤影、および感染、肺塞栓症、気胸、または心不全などの別の原因がないことが含まれている(143)。急性増悪はIPFの経過のどの時点でも発現する可能性があり、初発症状であることもある(149, 153, 159, 160)。咳嗽の悪化、発熱、および/または喀痰増加が認められている(148, 149, 153)。IPFの急性増悪に既知の危険因子はないが、胸部手術(161-165)および気管支肺胞洗浄(149, 166)後の急性呼吸不全が報告されている。これらの事象が真の急性増悪または各手技の合併症であるのかは不明である。

IPFの急性増悪は、組織学的には、急性期または器質化期のびまん性肺胞障害(DAD)であるが、稀に、線維化領域から離れた比較的正常な領域における器質化肺炎として観察される(143)。経験則ではあるが、一部の患者では、サンプリングエラーによって、検体中に、UIP病変のみが観察されたり、UIPを伴わない器質化期のDADのみを示す検体が観察されたりすることがある(153)。

人口動態統計

肺線維症による死亡は加齢に伴って増加する (18, 167)。さらに、この20年間で肺線維症による死亡が増加していることを示唆するエビデンスがある (18, 167)。アメリカの死亡証明書データの最近の解析では、1992年から2003年まで、肺線維症による死亡が大幅に増加していることが認められている (167)。最も厳密なIPFの定義を適用すると、2003年のアメリカにおける死亡率は男性1,000,000名につき死亡61.2件、女性1,000,000名につき死亡54.5件であった (167)。日本でのIPFの死亡率は、男性1,000,000名につき33件、女性1,000,000名につき24件と推定された (22)。IPFに起因する死亡負荷は一部の癌よりも高い (168)。最近のエビデンスにより、アメリカではIPFによる死亡が冬季に多いことが示唆されている (169)。最も多い死因は原疾患の進行である (死亡の60%) (146, 167)。IPF患者における有病率および死亡率の追加の原因には冠動脈疾患 (170)、肺塞栓症、および肺癌がある。

病期分類および予後

診断時のIPF患者の疾患の程度および機能障害の重症度はさまざまである。この理由として、自覚症状の個人差および医療従事者の認知度の差が考えられる。最近の試験により、IPFの生存の予測因子が明らかになった。しかし、これらの試験の一部は後向きであったことおよび試験デザインのばらつきにより、これらの予測因子の精度には限界がある。

疾患の病期分類には、「軽度」、「中等度」、「重度」、「早期」、および「進行」などの用語が提案されている。病期案は一般に、安静時呼吸機能検査測定値および/または放射線学的異常の程度に基づく。しかし、これらの病期分類法が臨床的決断に関連するかは不明である。委員会は、2年以内の死亡リスクが高い患者を特定し、肺移植の検討を促すことの重要性を認識している。限られたデータから、臨床診療で多く認められる選択された特徴が死亡率の増加と関連することが示唆される (下記および表7参照)。IPFの自然経過の多様性のため、これらの特徴の1つ以上が認められることにより、「進行」または「末期」のIPF患者の部分集団を特定できるかは不明である。

表7. 特発性肺線維症における死亡リスク増加と関連する選択された特徴

ベースライン因子*
呼吸困難レベル†
DL _{CO} が予測値の40%未満
6MWT中に、酸素飽和度が88%以下に低下
HRCT上の蜂巢肺の程度†
肺高血圧症
縦断的因子
呼吸困難レベルの上昇†
努力性肺活量の絶対値の10%以上の減少
DL _{CO} の絶対値の15%以上の減少
HRCT上の線維症の悪化†

略語の定義: 6MWT=6分間歩行テスト; DL_{CO}=一酸化炭素肺拡散能; HRCT=高分解能コンピュータ断層撮影。

*ベースライン努力性肺活量の予後予測における価値は不明である。

†現在のところ、定量法に統一性はない。

患者背景

すべてではないが一部の試験で、高齢の男性患者は予後が不良であることが報告されている (15, 131, 171-177)。喫煙の影響はその後の死亡リスクの増加 (134, 178) および減少 (131) の両方との関連が示されている。地理、

民族、文化、および人種的因子の予後予測における価値は不明である。

呼吸困難

ベースライン時の呼吸困難は、生活の質および生存率と相関することが数件の試験で示されている (15, 179–182)。MRC息切れスケール、ベースライン呼吸困難指数、生活の質 (QoL) 測定ツールと呼吸器質問票、ボルグスケール、カリフォルニア大学サンディエゴ校の息切れ質問票、および臨床的-放射線学的-生理学的呼吸困難スコアなど、呼吸困難に関するさまざまな指標が使用されている (183–185)。どの呼吸困難の指標がIPF患者の転帰を最も予測するかはまだわかっていない。経時的な呼吸困難の変化も生存率の予測因子であることが示されている (186)。

生理機能

ベースラインの呼吸機能検査値はIPFの生存率と矛盾する関連を示している。これは、一部は肺気腫、肺血管疾患、および肥満などの併発疾患、または検査の技術的な差に起因すると考えられる。ベースラインFVCは予後予測における価値不明である (15, 173, 175, 177, 180, 186–189)。一酸化炭素肺拡散能 (DL_{CO}、1回呼吸法、ヘモグロビン補正) は、ベースライン時に、より高い信頼性で生存率を予測し、予測値の約40%という閾値は死亡リスクの増加と関連している (186, 187, 190, 191)。限られたデータから、ベースラインの総肺気量 (TLC) および肺泡気・動脈血酸素分圧較差 (P(A-a)O₂) は生存率を予測することが示唆されるが、明確な閾値は存在しない (186)。ベースラインの心肺運動負荷試験 (最大酸素摂取量) が生存率の予測因子であることが示唆されている (192)。生理機能の縦断的变化は明らかにIPFにおける死亡の重要な予測因子である。6カ月または12カ月にわたるFVCの減少は確実に生存率低下と関連している (177, 186, 187, 191, 193)。最近のデータでは、IPFにおいて、FVCの5～10%の減少は死亡を予測することが示される。一貫性は低いが、DL_{CO}の低下も生存率低下と関連している (186, 187, 191, 193)。12カ月後のP(A-a)O₂の15 mmHgを超える変化は生存の予測因子であることが示されている (187)。TLCおよびP(A-a)O₂の6カ月間の変化も生存の予測因子である (186)。

HRCT上の特徴

線維化および蜂巣肺のHRCT上の特徴は、FVCおよびDL_{CO}測定値と強く相関する (194)。いくつかのグループがHRCT上の線維化および蜂巣肺の程度はIPFの生存の予測因子であることを示している (109, 195–198)。

複合スコアリングシステム

より正確な予測情報を得るため、生理学的および放射線学的変数を使用して複合スコアリングシステムが開発された。HRCT上の疾患の程度を予測するため、FEV₁、FVC、およびDL_{CO}の値を使用する複合生理学的指標 (CPI) を開発した (141, 191)。このCPIはFEV₁、FVC、DL_{CO}、TLC、PaO₂などの個々の呼吸機能の測定値、臨床的-放射線学的-生理学的スコアリングシステム (CRP) (183) または新たなCRPスコアリングシステム (15) よりも死亡の強力な予測因子であった。しかし、この複合的方法は現在まで前向き臨床試験では検討されておらず、臨床的有用性は不明である。

6分間歩行テスト

6分間歩行テスト (6MWT) は臨床診療で広く使用されているが、IPF患者における本手技の標準化がなされていないため、予後予測における有用性には限界がある。一部の試験では、6MWT中の酸素飽和度低下 (すなわち、酸素飽和度の88%未満への低下) は、死亡リスク増加の指標であることが示唆されている (188, 199, 200)。歩行距離が短く、歩行テスト後の心拍数の回復が遅いほど、その後の死亡リスクが増加する (188, 201–203)。しかし、この集団における酸素飽和度低下、歩行距離、および6MWT中に測定したその他の変数が再現可能であるかは不

明である (204)。日本で最近実施された臨床試験では、IPF患者においてウォーキング用トレッドミルを使用した6分間の定常状態での運動試験を実施したが、この試験はまだ検証されておらず、臨床的有用性は不明である (144)。

病理組織学

複数箇所から外科的肺生検を施行した場合、同一患者にもかかわらず、異なる病理組織学的パターンが認められることがある。複数の肺葉から生検検体を採取した患者の12~26%で、UIPおよびNSIPパターンの両者が認められ (115, 116)、複数の肺葉で生検を実施することの重要性が浮き彫りとなった。不均一なUIP (UIPおよびNSIPパターンが混在する患者) の予後は、均一なUIP (生検検体のすべてがUIPである患者) と同等であると考えられる (115, 116)。

いくつかの研究では、線維芽細胞巢の数が多いほど、死亡リスクが増加するとしている (134, 175, 205-207)。さらに、線維芽細胞巢の数が多いほど、6カ月および12カ月後のFVCおよびDL_{CO}低下と相関する (205)。IPF患者の日常的な臨床管理における詳細な病理組織学的スコアリングシステムの有用性は評価されていない。

肺高血圧症

肺高血圧症の存在および重要性に関するデータの大部分は、肺移植の評価を受けたIPF患者に由来する。肺高血圧症 (安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg超と定義) があると、IPF患者の死亡リスクが増加する (140, 142, 176)。IPF患者70例を対象とした別のシリーズでは、受信者動作特性 (ROC) 解析により、平均肺動脈圧17 mmHgが死亡の最も優れた識別子であることが示唆された (189)。これらのデータは検証する必要がある。心エコーによる肺動脈収縮期圧の推定値は、必ずしも右心カテーテル検査と相関しない (208-210)。肺血管抵抗増加も生存率不良と関連している (211)。肺高血圧症を伴うIPFが明確な臨床表現型 (IPF-PH) であるかは不明である。

肺気腫

最近の後向きデータから、肺気腫を合併するIPF患者は肺気腫がない患者よりも転帰が不良であることが示唆される (140, 212)。IPFと肺気腫が合併している患者は両方の疾患に対する治療が必要である。限られたデータから、IPFおよび肺気腫を有する患者は長期の酸素療法が必要になる可能性が高く、著明な肺高血圧症を有することが示唆される。これらの差を調整した場合、肺気腫の存在は生存率を有意に予測しなかった (140)。したがって、肺気腫を合併するIPFが、明確な予後がある明確な臨床表現型 (肺線維症および肺気腫の合併) であるか、またはこれらの症例の肺気腫は単純に併存疾患であるかは不明である。

血清およびBALバイオマーカー

IPFの血清およびBALバイオマーカーの予測値に関して限定的な後向きデータが存在する。しかし、これらは日常的な臨床使用には使用できないことが多い。Krebs von den Lungen-6 (KL-6) はヒトMUC1ムチンに分類される高分子量糖蛋白で、再生II型肺細胞により生成される (213)。IPF患者では、血清KL-6値が上昇することが示されており、これらの値はその後の死亡リスク増加と相関する可能性がある (214, 215)。IPF患者では、血清サーファクタント蛋白-AおよびD値も上昇しており、生存率を予測する (216-218)。最近のデータから、血清CCL18、その他のケモカイン、および血清脳性ナトリウム利尿ペプチド値と死亡の関連性が示されている (219-223)。血漿中およびBAL中マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 値の試験において、IPF患者ではMMP1およびMMP7が増加しており、MMP7値は疾患の重症度と相関する可能性がある (224)。BALのSP-A値は生存の予測因子であると考えられる (225, 226)。IPFにおけるBAL細胞分析が有する予測における有用性は不明である (226, 227)。予備的エビデンスから、循環血中の線維化関連細胞 (間葉系前駆細胞) は不良な短期生存率と関連することが示唆される (228)。

治療

薬物療法

委員会はIPF患者に対する特定の薬物療法の使用を支持する十分なエビデンスを確認できなかった。しかし、一部の薬剤の臨床試験では利益の可能性が示唆されている。下記に詳述する推奨は、導入部に概説したエビデンスに基づく方法をベースとする；ピアレビューを受けた公表論文で追加のおよび/または新たなデータが得られた場合、これらの推奨は変更されることがある。治療に関するすべての投票で、賛成、反対、棄権、および欠席の投票数を報告する。棄権は、ほとんどの場合、委員会の委員が利益相反の可能性があると考えた質問で投票を控えた結果であった。

推奨の強さは、治療の望ましい作用が望ましくない作用を上回ると委員会が確信した程度を示す (3)。ほとんどの治療法を否定する推奨は強い；これらの治療法の日常的使用を支持する十分なエビデンスがない。その他の治療の推奨は弱く、より質の高いデータが必要であることおよび治療法の利益およびリスクに不確実性があることを示す。推奨の強さは、患者、臨床医、および方針決定者にとって重要な意味を持つ (表3)。

その使用を否定する弱い推奨を受けている治療法は、選択された患者では依然として適切である可能性がある。臨床医は、患者が自らの目標および価値観に合った、弱い推奨の特定の治療レジメンを使用するかどうかについて適切な決断を下すのを支援するため、準備すべきである。十分な説明を受けた患者が薬物療法を強く希望する場合は、その使用を否定する弱い推奨を受けている治療法の中から薬剤を選択することが推奨される。

■質問：IPF患者にステロイド単独療法を実施すべきか？

ステロイド単独療法によるランダム化比較試験は実施されていない (229, 230)。後向き非対照試験では、生存率の向上がないことが報告されているが、ステロイド単独療法を受けた少数の患者で呼吸機能が改善することが示唆されている (179, 231, 232)；対照比較データでは生存率の向上は認められなかった (14, 233)。長期ステロイド療法は関連合併症が多い (231)。

推奨：IPF患者にはステロイド単独療法を実施しないよう推奨する (強い推奨、質が非常に低のエビデンス)。

評価：この推奨は、治療関連合併症の予防を重視しており、質が非常に低のエビデンスに基づく呼吸機能の改善の可能性は重視していない。

備考：(投票：使用に賛成0名、使用に反対21名、棄権2名、欠席8名)

■質問：IPF患者にコルヒチンを投与すべきか？

コルヒチンは*in vitro*にて線維芽細胞増殖およびコラーゲン合成を抑制することが示されており (234)、IPF患者における初期の試験では利益の可能性が示唆された (235)。数件の前向き臨床試験でコルヒチンとさまざまな治療レジメンを比較したところ、臨床転帰に差は示されなかった (8, 236–238)。これらの試験はいずれも「無治療」の群を含まなかった。IPF患者487例における後向き試験で、治療プログラムごとの生存率を比較した (14)。無治療の場合と比較して、コルヒチンは生存率に影響を及ぼさなかった (表8参照)。

推奨：IPF患者にはコルヒチンを投与しないよう推奨する (強い推奨、質が非常に低のエビデンス)。

評価：この推奨は、利益がないこと示唆する、質が非常に低のエビデンスを重視している。

備考：(投票：使用に賛成0名、使用に反対21名、棄権2名、欠席8名)

表8. コルヒチンのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の 検討事項

死亡率（追跡調査 期間中央値1.5年）	1	ランダム化比較 試験ランダム化 比較試験	重大な限界なし ‡	重大な 非一貫性なし	重大§	非常に重大¶	なし
呼吸機能（高い値 ほど良好）	1	ランダム化比較 試験	重大¶	重大な 非一貫性なし	重大**	重大な 不精確なし	なし
結果の要約							
	患者数		効果				
	コルヒチン	コルヒチンなし	相対（95%CI）	絶対	質	重要性†	
死亡率（追跡調査 期間中央値1.5年）	10/14 (71.4%)	10/12 (83.3%) [‡]	RR, 0.86 (0.56~1.30)	1,000につき117減 少（367減少~250 増加）**	⊕○○非常に低	重大	
呼吸機能（高い値 ほど良好）	14**	12	—	§§	⊕⊕○○低	重要	

参考文献238の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、（治療方針を決定するのではなく）決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡特発性肺線維症の治療以外の理由で、プレドニゾン群におけるコルヒチンの2週間未満の使用、およびコルヒチン群におけるプレドニゾン（20 mg/日未満）の2週間未満の使用が認められた。これにより、治療効果が曖昧になった可能性がある。

§この試験での比較はステロイドで、無治療と比較したコルヒチンの単一効果を若干不明確としている。

‡この試験に登録された患者は26例のみであった。

‡このデータは公表文献に記載の図から引用・要約した。

**この試験では、ベースライン時の死亡リスクが高いため、明らかに小さな相対効果に基づき、絶対効果が大きくなった可能性があることに留意すること。

**患者にとっての呼吸機能測定項目の重要性には疑問の余地がある。

**ここでは要約推定値が示されていないが、いずれの差も有意ではなかった。

§§プレドニゾン投与被験者とコルヒチン投与被験者の間で、FVC（%予測値）に有意差はなかった（それぞれ-6.9および-5.1、 $P=0.385$ ）が、両群ともベースラインから有意な減少を示した（それぞれ $P=0.012$ および $P=0.027$ ）。プレドニゾン投与被験者とコルヒチン投与被験者の間で、ベースラインDL_{CO}（mL/分/mmHg）からの変化量に有意差はなかった（-2.0および-1.1、 $P=0.529$ ）；しかし、両群ともベースラインから有意な減少を示した（それぞれ $P=0.031$ および $P=0.017$ ）。

■質問：IPF患者にシクロスポリンAを投与すべきか？

英語の文献ではシクロスポリンAの使用に関するデータは限られている。小規模で、非対照のIPF患者群における初期の報告では利益の可能性が示唆された（239, 240）。より最近では、IPF患者10例を対象とした後向き試験で、シクロスポリン投与の明確な利益は示されなかった（241）。少数の肺移植後のIPF患者に、シクロスポリンを含む免疫抑制レジメンによる治療を実施した2件の試験では、自己肺での疾患進行が示されている（242, 243）。

推奨：IPF患者にはシクロスポリンAを投与しないよう推奨する（強い推奨、質が非常に低のエビデンス）。

評価：この推奨は、副作用およびコストの抑制を重視しており、結果が一致しない質が非常に低のエビデンスは重視していない。

備考：（投票：使用に賛成0名、使用に反対18名、棄権4名、欠席9名）

■**質問**: IPF患者にステロイドおよび免疫調節薬（例：アザチオプリンまたはシクロホスファミド）併用療法を実施すべきか？

後向き試験では、小規模の症例シリーズにおいて、アザチオプリン+プレドニゾンによる治療の利益の可能性が示唆されている（244）。ステロイドと、ステロイドおよびアザチオプリン併用療法を比較した小規模ランダム化比較試験では、ステロイドおよびアザチオプリン併用療法により生存率が向上する傾向が示された（245）（表9）。ステロイドおよびシクロホスファミド併用療法をステロイド単独療法と比較したところ、シクロホスファミドによる生存率向上が示された（246）。最近のIPF診断基準（1）を満たさない患者を含めると、この試験結果に交絡が生じる。シクロホスファミドの2件の後向き比較対照試験が発表されている。1件目では、164例の患者においてステロイドおよびシクロホスファミド併用療法群を無治療群と比較し、生存率に差がないことを認めた（172）。2件目では、82例の患者においてステロイドおよびシクロホスファミド併用療法群をステロイド単独療法群と比較し、併用療法による生存率の向上を認めた（247）。

推奨: IPF患者にはステロイドおよび免疫調節薬併用療法を実施しないよう推奨する（強い推奨、質が低のエビデンス）。

評価: この推奨は、治療関連合併症の予防およびこのレジメンへのアセチルシステインの追加が呼吸機能の低下を遅らせることを示唆する最近のデータ（下記参照）を重視している。呼吸機能の改善の可能性は重視していない。

備考: このエビデンスの質は低で、利益と害のバランスにさまざまな程度の不確実性が存在した。（投票：使用に賛成0名、使用に反対21名、棄権2名、欠席8名）委員会はこの推奨の強さについての合意は得られなかった；過半数が強い推奨に投票した。

表9. アザチオプリンのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率（追跡調査期間平均1年；直接評価）	1	ランダム化比較試験	重大 [‡]	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大 [§]	なし
有害作用（追跡調査期間平均1年；試験追跡調査）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし
努力性肺活量（%予測値）（追跡調査期間平均1年；%FVC予測値で測定；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	非常に重大**	重大な非一貫性なし	非常に重大**	重大な不精確なし	なし
結果の要約							
	患者数		効果				
	アザチオプリン	アザチオプリンなし	相対（95%CI）	絶対	質	重要性 [†]	
死亡率（追跡調査）	4/14	4/13	HR 1.0	算出なし—統計的	⊕⊕○○低	重大	

期間平均1年；直接評価)	(28.6%)	(30.8%)	(記載なし) †	有意でない		
有害作用 (追跡調査期間平均1年；試験追跡調査)	28/14 [†] (200%)	25/13 [†] (192.3%)	1	—	⊕⊕⊕⊕高	重大
努力性肺活量 (%予測値) 追跡調査期間平均1年；%予測値FVCで測定；高い値ほど良好)	14	13	—	平均4.8増加 ^{**}	⊕○○○非常に低	重要

参考文献245の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、(治療方針を決定するのではなく) 決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価基準：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡効果の測定値は算出しなかった。RRは約1である。

§無作為割り付けされた患者は27例のみであった。信頼区間は非常に広がった。

†1年後の追跡調査によると、各群で4例の患者が死亡した。年齢調整および最長9年間の追跡調査後のHRは0.26 (0.08~0.88) であった。

¶複数の事象が発現した患者。

**「臨床的悪化」のため、患者をある群から別の群にクロスオーバーした (n=3)。データは1年目に死亡しなかった患者についてのみ入手可能であった。

††%FVCの変化量が患者にとってどの程度重要かは不明である。

‡‡P値0.87。

■質問：IPF患者にステロイド、アザチオプリン、およびアセチルシステイン併用療法を実施すべきか？

アセチルシステインは抗酸化物質グルタチオンの前駆物質で、IPF患者の肺では減少している可能性がある (248, 249)。プレドニゾン+アザチオプリン投与患者において高用量アセチルシステインとプラセボを比較するランダム化比較試験が実施された (250) (表10)。この試験では、アセチルシステインを含む群で、12カ月間の肺活量および拡散能の減少が有意に少なかった (肺活量：0.18 L差；95%信頼区間 [CI]、0.03~0.32；P=0.02；拡散能：0.75 mmol/分/kPa差；95%CI、0.27~1.23；P=0.003)。死亡率または呼吸困難、生活の質、運動生理学的機能、またはX線像などのその他の副次的評価項目に差は認められなかった。本試験の限界には脱落が多いこと (約30%)、認められた治療効果の臨床的意義が不明確であること、および真の「無治療」群がないことがある (251, 252)。
推奨： 大多数のIPF患者にはステロイド、アザチオプリン、およびアセチルシステイン併用療法を実施すべきではないが、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 (弱い推奨、質が低のエビデンス)。
評価： この推奨は、治療関連合併症の予防を重視しており、真の「無治療」群がないなどの質が低のデータは重視していない。

備考： この推奨についてはかなりの議論があった。この質問に確実に対応するにはさらなるデータが必要であることにすべての委員が同意した。(投票：使用に賛成3名、使用に反対17名、棄権3名、欠席8名) この治療は、予測される利益がわずかでも、有害な影響を受け入れる用意がある患者では適切である可能性がある。十分な説明を受けた患者は、最良のエビデンスおよび患者の価値観および意向と一致する決断を下すのに最良の立場にある。

表10. ステロイド、アザチオプリン、およびアセチルシステイン併用のGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率（追跡調査期間12カ月；試験追跡調査）	1	ランダム化比較試験	重大 [‡]	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大 [§]	なし
有害アウトカム	1	ランダム化比較試験**	重大 ^{††}	重大な非一貫性なし	重大 ^{††}	重大な不精確なし	なし
FVC（追跡調査期間12カ月 ^{¶¶} ；Lで測定；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大 ^{¶¶}	重大な非一貫性なし	重大 ^{¶¶,}	重大な不精確なし ^{***}	なし ^{†††}
DL _{CO} （追跡調査期間12カ月 ^{¶¶} ；mmol/分/kPaで測定；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大 ^{¶¶¶}	重大な非一貫性なし	重大 ^{¶¶,}	重大な不精確なし ^{***}	なし ^{†††}
結果の要約							
	患者数		効果		質	重要性 [†]	
	ステロイドおよびアザチオプリンおよびアセチルシステイン	アザチオプリンおよびステロイド	相対 (95%CI)	絶対			
死亡率（追跡調査期間12カ月；試験追跡調査）	7/80 (8.8%)	8/75 (10.7%)	RR, 0.82 (0.31~2.15) [¶]	1,000につき19減少 (74減少~123増加) [†]	⊕⊕○○低	重大	
有害アウトカム	322/80 (402.5%) §§	303/75 (404%) §§	約RR1.0	—	⊕⊕○○低	重大	
FVC（追跡調査期間12カ月 ^{¶¶} ；Lで測定；高い値ほど良好）	71	68	—	平均0.18増加 (0.03~0.32増加)	⊕⊕○○低	重大	
DL _{CO} （追跡調査期間12カ月 ^{¶¶} ；mmol/分/kPaで測定；高い値ほど良好）	71	68	—	平均0.75増加 (0.27~1.23増加)	⊕⊕○○低	重要	

参考文献250の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、（治療方針を決定するのではなく）決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

[†]重要性の評価基準：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

*本試験では脱落が多かった。さらに、通常型間質性肺炎パターンおよび組織学的所見の確認がなされていないことから患者の組み入れを再評価したところ、無作為割り付け後に患者の除外が生じた。無作為割り付けした180例のうち、死亡率解析に含めたのは155例のみであった。

§原因の記載はなかった。

¶この比較のP値は0.69であった。

⌘相対推定値は信頼区間が広く、統計的に有意ではないので、絶対効果を算出した。

**この比較では、この3剤併用療法と無治療、またはアザチオプリンおよびステロイドと無治療を比較する観察研究を評価しなかった。

**脱落または組み入れの欠如に関する上記と同様の懸念が、有害アウトカムの原因に当てはまる。

**この試験ではアセチルシステイン+ステロイド+アザチオプリンの併用とステロイド+アザチオプリンのみを比較した。アセチルシステインはIPFの実際の疾患進行に影響したのではなく、むしろ標準とされる治療法による毒性を防いでいた可能性がある（よくデザインされた臨床試験では評価されなかった）。

**多くの患者で2件以上の有害事象が発現したことに留意すること。

**本試験では患者の重要な脱落があった。1年間追跡調査では、最初に無作為割り付けした患者の約30%を追跡調査できた。FVC解析では、欠測値を直前の値で補完する方法で、アセチルシステインおよびプラセボ群でそれぞれ合計71例および68例の患者から1年間追跡調査結果のデータを得た。1年間追跡調査後に実際にFVCデータが得られたのは、2群で合計53例および51例であった。部分的には、2群における死亡が、欠測値を直前の値で補完する方法を使用した理由であった。

"アウトカムのFVCおよびDL_{CO}が、生活の質、機能、および死亡率などの患者にとって重要なアウトカムにどの程度直接的に関連するのかという懸念もある。

***欠測値を直前の値で補完する方法に基づく解析で認められた呼吸機能の差がどの程度重要かは不明である。しかし、これ以上はグレードダウンしなかった。

***追加の試験が実施されたが、発表されなかった可能性は低い。

***本試験では患者の重要な脱落があった。1年間追跡調査では、最初に無作為割り付けした患者の約30%を追跡調査できた。DL_{CO}解析では、欠測値を直前の値で補完する方法で、アセチルシステインおよびプラセボ群でそれぞれ合計68例および63例の患者から1年間追跡調査結果のデータを得た。1年間追跡調査後に実際にDL_{CO}データが得られたのは、2群で合計48例および47例であった。部分的には、2群における死亡が、欠測値を直前の値で補完する方法を使用した理由であった。

■質問：IPF患者にアセチルシステイン単独療法を実施すべきか？

アセチルシステイン単独療法に関する最新のデータは、上記のステロイド、アザチオプリン、および経口アセチルシステインのセクションで取り上げたランダム化比較試験に記載されている（250）。この試験では、ステロイドおよびアザチオプリンに経口アセチルシステインを追加することで、有意に呼吸機能低下が抑えられることが見出された。18例の患者に経口アセチルシステインを12週間投与した過去の非対照試験でも、肺活量、拡散能、およびPaO₂などの呼吸機能指標の改善が示された（249）。別の過去の試験では、30例の患者を12カ月間の噴霧吸入アセチルシステインまたはプラセボに無作為割り付けし、CT画像上すりガラス陰影の有意な改善およびKL-6値の低下が認められた（253）（表11）。呼吸機能や6分間歩行の改善は認められなかった。

推奨：大多数のIPF患者にはアセチルシステイン単独療法を実施すべきではないが、少数の患者にはこの治療法が有効である可能性がある（弱い推奨、質が低のエビデンス）。

評価：この推奨は、治療にかかる費用を重視しており、真の「プラセボ」群がないことや有効性が間接的しか示されていないことなどの質が低のデータはあまり重視していない。

備考：この推奨についてはかなりの議論があった。この質問に対する確かな答えを得るにはさらなるデータが必要であることには、すべての委員が同意した。委員会では市販されているアセチルシステインの規格が適切でない国があること、および投与経路（経口または噴霧吸入）がそれぞれの臨床試験で異なっていることを認識している。（投票：使用に賛成5名、使用に反対15名、棄権3名、欠席8名）この治療は、予測される有益性がわずかでも有害事象を受容できる患者にはよい適応となるかもしれない。患者に十分に説明し臨床医が経験を積んでいれ

ば、最良のエビデンスを生み出すにふさわしい治療方針決定を行うことができる。またこれにより、患者の価値観および意向にも合致することができる。

表11. アセチルシステイン単独噴霧吸入療法のGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
生活の質（追跡調査期間12カ月；SF36で測定；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大 [‡]	なし
運動能力（追跡調査期間12カ月；6分間歩行テストで測定；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 [‡]	重大 [‡]	なし
有害作用（追跡調査期間12カ月；低い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大 [‡]	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大 [‡]	なし
肺活量(%予測値)（追跡調査期間12カ月；低い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 ^{**}	重大 [‡]	なし
酸素飽和度（追跡調査期間12カ月；SaO2で測定；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 [‡]	重大 [‡]	なし
結果の要約							
	患者数		効果		質	重要性 [†]	
	N-アセチルシステイン	ブロムヘキシン塩酸塩	相対 (95%CI)	絶対			
生活の質（追跡調査期間12カ月；SF36で測定；高い値ほど良好）	10	12	—	— [§]	⊕⊕⊕○中	重大	
運動能力（追跡調査期間12カ月；6分間歩行テストで測定；高い値ほど良好）	10	12	—	MD 66.4増加 (379減少～170.7増加)	⊕⊕○○低	重大	
有害作用（追跡調査期間12カ月；低	10	12	—	—	⊕⊕○○低	重大	

い値ほど良好)						
努力性肺活量 (% 予測値) 追跡調期 間査12カ月; 低い 値ほど良好)	10	12	—	MD 2.4増加 (6.9 減少~11.7増加)	⊕⊕○○低	重要
酸素飽和度 (追跡 調査期間12カ月; SaO2で測定; 高い 値ほど良好)	10	12	—	MD 7.1増加 (5.45 ~8.75増加)	⊕⊕○○低	重要

参考文献253の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、(治療方針を決定するのではなく) 決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価基準: 治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡症例数が少なく信頼区間が広い場合、実際の効果の程度は不確実である。

§SF36に有意差はなし、また各種指標間で変化の方向性は一定せず。

¶酸素飽和度は患者にとって重要な代替的アウトカムの指標で、直接的関係は不明。

‡有害事象を具体的に測定したかは不明。ただし、著者らは、有害事象は認められなかったと報告。

**呼吸機能は患者にとって重要な代替的アウトカムの指標で、直接的関係は不明。

■質問: IPF患者にインターフェロンγ 1bを投与すべきか?

インターフェロンγ 1b (IFN-γ) は、抗線維化および免疫調節特性を有する薬剤で、パイロット試験で有効性が示唆された後に、2件の大規模臨床試験で評価された (254) (表12)。最初の臨床試験では、IPF患者330例を対象として臨床的悪化または死亡までの時間を評価項目としており、IFN-γ 200 μg週3回皮下投与またはプラセボに1:1で無作為割り付けし、両群とも併用薬として低用量プレドニゾンを使用することは容認した (135)。主要評価項目には群間差はなかった; 事後解析により、ベースライン時に比較的軽症のサブグループではIFN-γにより生存率が向上する傾向が示唆された。その後、比較的軽症の患者を対象にIFN-γとコルヒチンを比較した非盲検試験でも有効性の可能性が示唆された (237)。最近の試験によれば、軽症患者800例以上を対象としてこの仮説を検証したところ、全体的死亡率に差がないことが確定的となった (プラセボ群での12.7%と比較して、IFN-γ群では14.5%) (136)。

推奨: IPF患者にはIFN-γを投与しないよう推奨する (強い推奨、質が高のエビデンス)。

評価: この推奨は、治療にかかる潜在性リスクと治療のコストを重視している。

備考: (投票: 使用に賛成0名、使用に反対17名、棄権6名、欠席8名)

表12. インターフェロンγ 1bのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率 (追跡調査 期間48~96週; 試験追跡調査)	3 [‡]	ランダム化比較 試験	重大な限界なし §	重大な 非一貫性なし	重大な 非直接性なし	重大な 不正確さなし [¶]	なし

インフルエンザ様疾患（追跡調査期間48～96週）	3	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし
発熱（追跡調査期間48～96週）	3	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし
疲労（追跡調査期間48～96週）	3	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし
あらゆる有害事象（追跡調査期間48～96週）	3	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし ^{††}	重大な不正確さなし	なし
結果の要約							
	患者数		効果				
	IFN- γ	IFN- γ なし	相対 (95%CI)	絶対	質	重要性 [†]	
死亡率（追跡調査48～96週；試験追跡調査）	95/722 (13.2%)	63/452 (13.9%)	RR、0.94 (0.69～1.28) [‡]	1,000につき8減少 (43減少～39増加)	⊕⊕⊕⊕高	重大	
インフルエンザ様疾患（追跡調査期間48～96週）	232/713 (32.5%)	57/443 (12.9%)	RR、2.31 (1.78～3.01) **	1,000につき169増加 (100増加～259増加)	⊕⊕⊕⊕高	重大	
発熱（追跡調査期間48～96週）	209/713 (29.3%)	41/443 (9.3%)	RR、3.22 (2.35～4.41) **	1,000につき205増加 (125増加～316増加)	⊕⊕⊕⊕高	重大	
疲労（追跡調査期間48～96週）	221/713 (31%)	98/443 (22.1%)	RR、1.35 (1.10～1.67) **	1,000につき77増加 (22増加～148増加)	⊕⊕⊕⊕高	重大	
あらゆる有害事象（追跡調査期間48～96週）	710/722 (98.3%)	439/452 (97.1%)	RR、1.01 (0.99～1.03)	1,000につき10増加 (10減少～29増加)	⊕⊕⊕⊕高	重要	

参考文献135、136、および254の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、（治療方針を決定するのではなく）決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

[†]重要性の評価基準：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

[‡]試験により追跡調査の期間が異なった。

[§]Ziescheらによるこの試験では、無作為化、不可視化の方法、およびその他の試験特性が明確に記載されていなかった。しかし、この結果が全体的な結果に及ぼす影響はほとんどなかったため、エビデンスの質についてグレードダウンしなかった。

[¶]2件の大規模な試験を実施したにも関わらず信頼区間が広いままに残っていたが、委員会は不正確さに関するグレードダウンを行わなかった。グレードダウンしなかった背景にある1つの理由は、治療法の欠点を考慮してもなお考えられる有効性（信頼区間に基づく）が、不利益を上回ることはないと考えられたからである。

^{||}Ziescheらによる試験の合計18例において、1年間の追跡調査で死亡は認められなかった。これらのデータは、KingらおよびRaghuらの試験のデータと固定効果モデルを使用して統合された。Ziescheらは、いずれの群でも死亡はなかったと報告した。

**このアウトカムの別途報告がなかったため、Ziescheらによる試験は含めなかった。

**あらゆる有害事象を集計することが治療方針決定に直接影響するかどうかには疑問の余地がある。これにより、重要な有害事象の及ぼす影響が曖昧になる可能性がある。

■質問：IPF患者にボセンタンを投与すべきか？

エンドセリン-1 (ET-1) は肺高血圧症およびIPFの発症に潜在的に関与する強力な血管収縮因子・増殖因子である。IPF患者では、血清中およびBAL中のエンドセリン値の上昇、および肺組織のエンドセリン受容体およびET-1の過剰発現が認められている (255)。エンドセリン受容体AおよびBの二重拮抗薬であるボセンタンのIPFに対する効果を、修正6分間歩行の変化を主要評価項目として第II相ランダム化比較試験で検討した (137) (表13)。主要評価項目では、有効であるという結論に到達しなかった。疾患進行または死亡までの時間、呼吸困難、および生活の質といった評価項目において、ボセンタンの有効性を示唆する傾向があった。事後解析により、外科的肺生検を実施したIPF患者では、疾患進行または死亡までの時間、および生活の質の評価項目において、ボセンタンの有効性が示唆された (256)。これらは後 (あと) 解析であるため、結果解釈力には限界がある。重要なこととして、ボセンタンが外科的肺生検を実施したIPF患者に有効であるかどうかを検討する試験が現在引き続いて実施されている。

推奨：IPF患者にはボセンタンを投与しないよう推奨する (強い推奨、質が中のエビデンス)。

評価：この推奨は、治療にかかる潜在性リスクと治療のコストを重視しており、副次評価項目の結果は重視していない。

備考：エビデンスの質は中程度で、有効性と不利益のバランスはあまり確定的でない。(投票：使用に賛成0名、使用に反対10名、棄権13名、欠席8名) 委員会では、この推奨の程度について合意が得られなかった；過半数は“(投与しないよう) 強く推奨する”に投票した。

表13. ボセンタンのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率または疾患進行	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大 [‡]	なし
運動能力 (追跡調査期間中央値12カ月；m単位)	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 [‡]	重大な不正確さなし	なし
結果の要約							
	患者数		効果				
	ボセンタン	ボセンタンなし	相対 (95%CI)	絶対	質	重要性 [†]	
死亡率または疾患進行	38/71 (53.5%)	43/83 (51.8%)	RR、1.03 (0.77~1.39)	1,000につき26増加 (518増加~518減少)	⊕⊕⊕○中	重大	
運動能力 (追跡調査期間中央値12カ月；m単位)	71	83	—	平均18 m増加 [‡]	⊕⊕⊕○中	重大	

参考文献137の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評

価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、（治療方針を決定するのではなく）決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価基準：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡このアウトカムについては全体的に事象が少なく、信頼区間が広いため、不正確さについてグレードダウンした。

§患者にとって6分間歩行の距離がどの程度重要であるかには疑問の余地がある。

¶本試験では、差の信頼区間が示されていない。

■質問：IPF患者にエタネルセプトを投与すべきか？

エタネルセプトは、遺伝子組換え可溶性ヒト腫瘍壊死因子（TNF）受容体で、*in vitro*においてTNFに結合し、その活性を中和する（257）。TNFは、肺線維症の発症に関与している（258,259）。最近行われた、IPF患者に対するエタネルセプトを用いたランダム化比較試験では、主要評価項目である48週間後のFVC変化に差を示すことができなかったが、この試験は検出力が不足していた。DL_{CO}、6分間歩行試験、または患者中心アウトカムにおいて有意な傾向は認められなかった（260）（表14）。

推奨：IPF患者にはエタネルセプトを投与しないよう推奨する（強い推奨、質が中のエビデンス）。

評価：この推奨は、治療にかかる潜在性リスクと治療のコストを重視しており、副次評価項目改善の可能性は重視していない。

備考：委員会はこの試験の検出力が不足しているため、有効性に関する明確な結論を出すことができないことを認識している。（投票：使用に賛成0名、使用に反対18名、棄権4名、欠席9名）

表14. エタネルセプトのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率または疾患進行（追跡調査期間48週；試験追跡調査）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし [‡] §	重大な非一貫性なし	重大 [†]	重大な不正確さなし [†]	なし
呼吸機能（追跡調査期間48週；高い値ほど良好）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし [†]	重大な非一貫性なし	非常に重大**	重大な不正確さなし	なし
有害アウトカム（追跡調査期間48週）	1	ランダム化比較試験	重大な限界なし [‡]	重大な非一貫性なし	非常に重大 ^{§§}	重大な不正確さなし	なし
結果の要約							
	患者数		効果				
	エタネルセプト	エタネルセプトなし	相対（95%CI）	絶対	質	重要性 [†]	
死亡率または疾患進行（追跡調査期間48週；試験追跡調査）	23/45（51.1%）	22/40（55%）	RR, 0.91（0.61～1.36）	1,000につき49減少（214減少～198増加）	⊕⊕⊕○中	重大	

呼吸機能（追跡調査期間48週；高い値ほど良好）	45	40	—	MD 0.1減少**	⊕⊕○○低	重要
有害アウトカム（追跡調査期間48週）	42/46 (91.3%)	37/41 (90.2%)	RR, 1.01 (0.88～1.16)	1,000につき9増加 (108減少～144増加)	⊕⊕○○低	重大

参考文献260の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、（治療方針を決定するのではなく）決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価基準：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡無作為割り付けした患者88例のうち、3例は開鍵前に解析から除外した。この3例のうち1例には治験薬を投与しておらず、2例は1施設での試験実施に関連する問題のため除外した。

§エビデンスの全体的な質は、死亡または疾患進行といったアウトカムの質に基づく。その他のアウトカムは、どれも重要な有効性を示していない。したがって、それらは同じ結論を導く。

¶死亡と疾患進行は区別しなかったが、死亡は明らかに疾患進行よりも重要なアウトカムであるため、疾患進行（%FVCの10%を超える減少と定義）というアウトカムとは直接関連しない。

‡すべてのアウトカムで有効性がみられないことから、死亡または疾患進行といったアウトカムに対して有益または不利益のいずれにしる全体的な有効性がないことが示唆される。そのため、不正確さについてグレードダウンしなかった。

**%FVCは患者にとっての重要性という面からは極めて間接的である。

††差の平均に関する信頼区間は報告されなかった。48週目の追跡調査時、エタネルセプト群の患者では実際のFVCがベースラインから平均0.1 (SD, 0.3) L減少したのに対し、プラセボ群の患者では平均0.2 (SD, 0.3) L減少した ($P=0.1076$)。アウトカムのDL_{CO} Hbについては、エタネルセプト群の患者ではDL_{CO} Hbの絶対値がベースラインから平均0.9 (SD 2.6) mL/分/mmHg減少したのに対し、プラセボ群の患者では平均1.7 (SD 2.9) mL/分/mmHg減少した ($P=0.158$)。

‡‡このアウトカムは、他のアウトカムの評価から除外した2例を含む87例の患者で報告されている。

§§有害事象アウトカムは、ごく軽度から極めて重篤な事象まで取り混ぜて含んでいる。

■質問：IPF患者に抗凝固薬を投与すべきか？

日本で実施された非盲検ランダム化比較試験で、ステロイド+抗凝固薬（再入院時の経過観察中は未分画または低分子量ヘパリン、および外来治療中はワルファリン）療法をステロイド単独療法と比較し、IPF治療における抗凝固療法を評価している（152）（表15）。抗凝固薬群で生存率の向上が認められ、これは急性増悪または疾患進行による入院中の死亡率低下に起因すると考えられた。本試験には、盲検化を実施していないこと、脱落率がさまざまであること、悪化の潜在的な原因として肺塞栓症を除外できないこと、および外来期間中の抗凝固の質に関する記録が不十分であることなどの重大な欠点があった。

推奨：大多数のIPF患者には抗凝固薬を投与すべきではないが、少数の患者にはこの治療法が選択肢として合理的である可能性がある（弱い推奨、質が非常に低のエビデンス）。

評価：この推奨は、治療にかかる潜在的リスクと治療のコストを重視しており、有効性を示す質が非常に低のデータは重視していない。

備考：この推奨についてはかなりの議論があった。エビデンスの質は非常に低く、有効性と不利益のバランスはあまり確定的でない。（投票：使用に賛成1名、使用に反対20名、棄権2名、欠席8名）この治療は、予測される有効性がわずかでも、有害事象を受け入れる用意がある患者では適応となる可能性がある。患者に十分に説明し臨

床医が経験を積んでいれば、最良のエビデンスを生み出すにふさわしい治療方針決定を行うことができる。またこれにより、患者の価値観および意向にも合致することができる。

表15. 抗凝固薬のGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率（追跡調査 期間中央値12カ 月）	1	ランダム化比較 試験	非常に重大 [‡]	重大な 非一貫性なし	重大な 非直接性なし	重大 [§]	なし
	結果の要約						
	患者数		効果				
	抗凝固薬	抗凝固薬なし	相対 (95%CI)	絶対	質	重要性 [†]	
死亡率（追跡調査 期間中央値12カ 月）	5/23 (21.7%)	20/33 (60.6%)	RR、0.36 (0.16～ 0.82)	1,000につき388減 少 (109減少～509 減少)	⊕○○○非常に低	重大	

参考文献152の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、（治療方針を決定するのではなく）決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

[†]重要性の評価基準：治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

[‡]原因の記載はなかった。

[§]信頼区間が広い。出血のリスクおよび抗凝固療法によるその他の患者負担を考慮し、委員会は不正確さについてグレードダウンした。

■質問：IPF患者にピルフェニドンを投与すべきか？

ピルフェニドンはTGF-β1作用に拮抗し、多面的に抗炎症、抗線維化、そして抗酸化の特性を有するピリドン化合物である。複数のパイロット試験により、本剤の利益性が示唆された (261,262)。その後のピルフェニドンとプラセボを比較した日本でのランダム化比較試験 (RCT) は、実薬群と比較して、プラセボ群で副次的評価項目の急性増悪が有意に高頻度で認められたことから、早期に中止された (144) (表16参照)。試験が早期に中止されたためデータセットは不完全ではあったが、プラセボ群と比較して実薬群では、6分間の定常状態での運動試験中の酸素飽和度（主要評価項目）に有益な治療効果が示唆され、有意な肺活量減少の抑制が認められた。ピルフェニドンとプラセボを比較した日本での2件目のRCTでは、ピルフェニドン群において、52週間にわたり肺活量の減少率の抑制が認められた (-90 mL vs. -160 mL, P値0.04) (263)。ピルフェニドン群を支持する、無増悪生存期間（死亡または10%を超える肺活量の減少と定義された）の差も認められた (P=0.03)。しかし、本試験には問題となる限界があった。これらには、検証されていない運動試験で酸素飽和度低下を示した患者を選択的に多く登録されていた。さらに、本試験の主要評価項目（これが選択された患者集団に対する目的）が開鍵前に変更されていた。

ピルフェニドンに関する2件の追加の国際的RCTの結果が最近、米国食品医薬品局 (USFDA) の審査を受け、詳細な報告書が入手可能である (264-267)。1件の試験 (PIPF-004) は、%FVCのベースラインからの絶対変化量を主要評価項目としており、ピルフェニドンがプラセボを%FVC で4.4%上回っていた。もうひとつの試験 (PIPF-006) は上記と同一の主要評価項目であったが、結果は得られなかった。いくつかの副次的有効性評価項目は数値

上で支持されていたが、試験間で一貫していなかった。脱落例を除外した全死因死亡に対する、生存率の向上は確立されなかった。ピルフェニドンは重大な胃腸有害事象、肝臓の臨床検査異常、光線過敏症、および発疹と関連していた。

推奨: 大多数のIPF患者にはピルフェニドンを投与すべきではないが、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（弱い推奨、質が低から中のエビデンス）。

評価: この推奨は、副作用およびコストを重視しており、呼吸機能低下のわずかに抑制する可能性は重視していない。

備考: 方法に詳述した通り、ピルフェニドンの投票は対面会議後に電子的に改訂されたため、この推奨の投票数は全委員（図書館員を除く）の投票を示す。したがって、この推奨の投票総数は、対面会議に出席した参加者により行われた他の推奨の投票よりも多い（電子的投票：使用に賛成4名、使用に反対10名、棄権17名、欠席0名）。この治療は、予測される利益がわずかでも、可能性のある有害事象を受け入れられる患者では適切であろう。十分な説明を受けた患者は、最良のエビデンスおよび患者の価値観および意向と一致する決断を下すのに最良の立場にある。委員会はこの科学的根拠に基づくガイドラインにおいて治療法の使用を肯定または否定する推奨を作成する際に使用した方法が、規制当局が使用する方法と異なることを認める。

表16. ピルフェニドンのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の検討事項
死亡率（追跡調査期間72週）	4	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし [‡]	重大 [§]	なし [¶]
急性増悪（追跡調査期間72週）	4	ランダム化比較試験	重大**	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大 [§]	なし [¶]
肺活量（追跡調査期間72週；%FVC、VCおよびFVCに基づくSMDで測定；高い値ほど良好）	4	ランダム化比較試験	重大な限界なし ^{††}	重大な非一貫性なし	非常に重大 ^{‡‡}	重大な不正確さなし	なし [¶]
光線過敏症（追跡調査期間72週）	4	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし [¶]
食欲不振	4	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし [¶]
疲労	3	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大な非直接性なし	重大な不正確さなし	なし [¶]
胃不快感	4	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 ^{***}	重大な不正確さなし	なし [¶]
DLco（低い値ほど良好）	4	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 ^{†††}	重大な不正確さなし ^{***}	なし
酸素飽和度（追跡調査期間9カ月；	2	ランダム化比較試験	重大な限界なし	重大な非一貫性なし	重大 ^{§§§}	重大な不正確さなし	なし

高い値ほど良好)						
結果の要約						
	患者数		効果		質	重要性
	ピルフェニドン	ピルフェニドンなし	相対 (95%CI)	絶対		
死亡率 (追跡調査期間72週)	30/526 (5.7%)	39/486 (8%)	RR、0.77 (0.49～1.21)	1,000につき18減少 (41減少～17増加)	⊕⊕⊕○中	重大
急性増悪 (追跡調査期間72週)	10/526 (1.9%)	14/486 (2.9%)	RR、0.69 (0.2～2.42)	1,000につき9減少 (23減少～41増加)	⊕⊕○○低	重大
肺活量 (追跡調査期間72週；%FVC、VCおよびFVCに基づくSMDで測定；高い値ほど良好)	521	485	—	SMD 0.23増加 (0.06～0.41増加)	⊕⊕○○低	重要 ^{§§}
光線過敏症 (追跡調査期間72週)	130/526 (24.7%)	30/489 (6.1%)	RR、5.3 (1.46～19.24) ^{¶¶}	1,000につき264増加 (28増加～1,119増加)	⊕⊕⊕⊕高	重要
食欲不振	78/526 (14.8%)	18/489 (3.7%)	RR、3.57 (2.15～5.93) ^{¶¶}	1,000につき95増加 (42増加～181増加)	⊕⊕⊕⊕高	重要
疲労	120/417 (28.8%) ^{¶¶}	72/382 (18.8%)	RR、2.54 (0.53～12.18)	1,000につき290増加 (89減少～2,107増加)	⊕⊕⊕⊕高	重要
胃不快感	54/526 (10.3%)	10/489 (2%)	RR、4.2 (2.17～8.11)	1,000につき65増加 (24減少～145増加)	⊕⊕⊕○中	重要
DL _{CO} (低い値ほど良好)	526	486 ^{***}	—	統合せず	⊕⊕⊕○中	重要
酸素飽和度 (追跡調査期間9カ月；高い値ほど良好)	171	135	—	MD 0.53増加 (1.01減少～2.06増加)	⊕⊕⊕○中	重要

参考文献144および263～267の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、(治療方針を決定するのではなく) 決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価基準：治療方針決定にわたるアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡ピルフェニドンの投与量は各試験でわずかに異なる。

§まばらなデータがあるため、不正確が生じる。試験中の事象および患者数が少なすぎるため、効果を示すことができない、または死亡率への重

要な効果は達成不能であることを確信を持って否定できない。信頼区間が広い。

*試験の数が少なく、試験が少数であることを考慮すると、出版バイアスを検出するのは困難である。

†追跡調査期間が72週の2件の試験（004および006）。

**増悪に関連する利益が確認されたため、1件の試験（Azumaら）は早期に中止された。

††データは試験004および006に帰属された。

‡‡%FVCの変化が患者にとってどの程度重要かは不明である。1件の試験では、FVCではなく、肺活量を測定した。

§§PFTデータの試験期間データを使用した。FVC（%FVCについてのみ）の絶対差の標準偏差がなかったため、SMDを使用した。ここで使用したFVCデータは試験004および006に関するFDA文書にあらかじめ記載された帰属データに由来する（表8）。

¶¶004および006のデータは別途記載しておらず、メタアナリシスでは、これがこのアウトカムに関する1件の試験であると仮定した。

||このアウトカムが連続であったか、また重症度がどの程度であったか（散発性または一過性であったか）は不明である。

***原因の記載はなかった。

†††DL_{CO}は患者にとって重要なアウトカムではない。

‡‡‡どの患者でDL_{CO}を測定したか不明であり、文献に記載のデータでは結果の統合ができない。

§§§このアウトカム評価項目の患者にとっての重要性および患者にとって重要なアウトカムとの関連性は不明確である。

推奨を受けていない治療法：正式な最終対面議論後に発表された新しいデータ（方法を参照）。

シルデナフィル。シルデナフィル（IPF患者において肺血管圧を安全に低下させることが示されている経口ホスホジエステラーゼ5阻害剤 [268]）は、IPFで肺高血圧症を有する患者の小規模コホートで試験されており、8~12週間にわたり歩行距離と肺血行動態を改善させたことが示されている（269, 270）。IPFにて重度のDL_{CO}低下を有する患者では肺血管疾患のリスクが増加する（271）。これらの観察所見に基づき、IPFにて重度のDL_{CO}低下（予測値の35%未満）を有する患者においてシルデナフィルの第III相ランダム化比較試験が最近実施され、オンラインで発表された（272）（表17）。被験者180例をシルデナフィル（20 mg、1日3回）またはプラセボに無作為割り付けし、12週間投与し、その後、12週間の非盲検期間にすべての患者に実薬を投与した。主要評価項目は12週目の6分間歩行距離の変化が20%あるかないか（カテゴリー評価）であった。主な副次的評価項目は呼吸困難、生活の質、ガス交換（例：PaO₂）および呼吸機能（例：DL_{CO}）であった。実薬群とプラセボ群間で主要評価項目に差はなかった（10.1% vs 6.6%、 $P=0.39$ ）。呼吸困難、PaO₂、DL_{CO}、および生活の質の変化における変化量には、シルデナフィルを支持する統計的に有意な差があった。重篤な有害事象または24週間の死亡率に差はなかった。2件目の試験は、IPF患者29例をシルデナフィルまたはプラセボに無作為割り付けした（273）。1件目の試験とは異なり、進行例への登録要求はなかった；本試験群の平均DL_{CO}は予測値の42%であった。主要評価項目は6カ月目の6分間歩行距離の変化であった。主要評価項目に有意差はなかった。また、労作性呼吸困難の変化にも差はなかった。

イマチニブ。イマチニブメシル酸塩は、血小板由来増殖因子受容体に対して活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤である。このため、IPFを含む、いくつかの疾患における抗増殖剤としてイマチニブの検討が行われた。イマチニブの第II相ランダム化比較試験において、最近（36カ月未満）診断され、呼吸機能が維持されている（FVC 55%超、DL_{CO} 35%超）、進行例121人を対象に、最長96週間の経口イマチニブ（600 mg、1日1回）またはプラセボ投与に無作為割り付けした（274）。主要評価項目は、FVCの10%超の減少により定義される病状進行または死亡の複合的評価項目であった。この評価項目の差は認められなかった（ハザード比、1.05；95%CI、0.56~1.96； $P=0.89$ ）。副次的評価項目に有意差はなかった。イマチニブは有害事象による脱落率が高かった（22% vs 10%）。

表17. シルデナフィルのGRADEエビデンスプロファイル*

	質評価						
	研究数	研究デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不正確さ	その他の

							検討事項
死亡率（コピー） （追跡調査期間 12～24週）	2	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし [‡]	重大な 非直接性なし	非常に重大 [§]	なし
増悪（追跡調査期 間平均12週）	1 [¶]	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大な 非直接性なし	非常に重大 [!]	なし
生活の質（SGRQ） （追跡調査期間 平均12週；低い値 ほど良好）	1	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大な 非直接性なし	重大 ^{**}	なし
FVC（追跡調査期 間12～24週；低い 値ほど良好）	2	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大 ^{††}	重大 ^{**}	なし
呼吸困難変化ス コアボルグ（追跡 調査期間12～24 週；低い値ほど良 好）	2	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大な 非直接性なし ^{**}	重大 ^{**}	なし
DL _{CO} （低い値ほど 良好）	2	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大 ^{§§}	重大 ^{**}	なし
6分間歩行距離 （低い値ほど良 好）	2	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大 ^{¶¶}	重大 ^{**}	なし
酸素飽和度（低い 値ほど良好）	2	ランダム化比較 試験	重大な限界なし	重大な 非一貫性なし	重大	重大 ^{**}	なし

結果の要約

	患者数		効果		質	重要性 ^{††}
	シルデナフィル	シルデナフィルな し	相対（95%CI）	絶対		
死亡率（コピー） （追跡調査期間 12～24週）	2/103（1.9%）	4/106（3.8%）	RR 0.51（0.1～ 2.72）	1,000につき18減 少（34減少～65 増加）	⊕⊕○○低	重大
増悪（追跡調査期 間平均12週）	1/89（1.1%）	3/91（3.3%）	RR 0.34（0.04～ 3.22）	1,000につき22減 少（32減少～73 増加）	⊕⊕○○低	重大
		3.3%		1,000につき22減 少（32減少～73 増加）		
生活の質（SGRQ） （追跡調査期間 平均12週；低い値 ほど良好）	89	91	—	MD 4.09減少 （7.31～0.87減 少）	⊕⊕⊕○中	重大

FVC (追跡調査期間12～24週; 低い値ほど良好)	103	106	—	SMD 0.07増加 (0.2減少～0.34増加)	⊕⊕○○低	重大
呼吸困難変化スコアボルグ (追跡調査期間12～24週; 低い値ほど良好)	103	106	—	MD 0.18減少 (0.61減少～0.25増加)	⊕⊕⊕○中	重要
DL _{CO} (低い値ほど良好)	103	106	—	SMD 0.01増加 (0.33減少～0.31増加)	⊕⊕○○低	重要
6分間歩行距離 (低い値ほど良好)	103	106	—	MD 2.75減少 (50.99減少～45.5増加)	⊕⊕○○低	重要
酸素飽和度 (低い値ほど良好)	103	106	—	SMD 0.04増加 (0.82減少～0.74増加)	⊕⊕○○低	重要

参考文献272および273の結果。

*全体的なエビデンスの質の評価を最初の行に記載しており、これは本文中で述べているものである。他の行に記載されているアウトカムの質の評価は異なる可能性がある。このような追加のアウトカムの質の評価は、(治療方針を決定するのではなく) 決定するための情報をもたらすものであるため、最終的な質の評価には影響しない。

†重要性の評価基準: 治療方針決定にとってのアウトカムの相対的重要性。「重大」の評価は、検査および治療戦略の選択について推奨すべきであることを意味する。「重要」の評価は、そのアウトカムが治療方法を推奨とするのに重要ではあるが、決定的ではないことを意味する。

‡Jacksonらの試験では事象なし。

§合計6件の事象のみ。

¶2件の試験のうち1件でのみ報告された。追跡調査期間は非常に短かった。

‡全体的に比較的少ない症例数で認められた事象は4件のみであった。

**これらの試験の患者は非常に少数である一連続アウトカム評価項目により患者が非常に少数であることが隠されている可能性がある。

††%FVCまたはFVCの変化が患者にとってどの程度重要かは不明である。

‡‡呼吸困難はかなり直接的なアウトカムであり、このアウトカム評価項目は検証済みである。

§§DL_{CO}は患者にとって重要なアウトカムではない。

¶¶6分間歩行距離が患者にとって重要なアウトカムかどうかについては幾分疑問がある。

‡‡‡このアウトカム評価項目の患者にとっての重要性および患者にとって重要なアウトカムとの関連性は不明確である。

非薬物療法

委員会は、適切なIPF患者において、いくつかの非薬物療法の使用を推奨する。

■質問: 安静時低酸素血症を伴うIPF患者に長期酸素療法を実施すべきか?

IPF患者における長期酸素療法の使用に関する情報を直接提供するデータはない。ある試験で、IPF患者コホートの生存率を後向きに比較したところ、患者の多くが酸素療法を受けていた (27%) (14)。多変量解析では、酸素の使用による生存率の向上は認められなかった。本試験には後向きデザインという限界があった。安静時低酸素血症患者において、酸素の使用により運動能力が向上したことを示すエビデンスは限られている (275)。閉塞性

肺疾患に関する2件の大規模ランダム化比較試験の間接的エビデンスでは、長期酸素療法による明らかな生存率の向上が示されている (276, 277)。これらの試験において、低酸素血症はPaO₂ 55~65 mmHgを定義としていた)。

推奨: IPFおよび臨床的に重大な安静時低酸素血症を有する患者には長期酸素療法を実施すべきであると推奨する (強い推奨、質が非常に低のエビデンス)。

評価: この推奨は、その他の慢性肺疾患のエビデンスを重視しており、患者の利便性の低さおよびコストは重視していない。

備考: 委員会はこの推奨の強さについて意見が分かれた。利益と患者の利便性の低さ/コストのバランスにある程度の不確実性が存在した。強い推奨とした要因は、生理学的根拠、臨床的に重大な安静時低酸素血症 (一般に安静時SpO₂が88%未満と定義される) を示す患者で酸素補給を控えることに関する倫理的問題、およびCOPDにおけるデータの外挿であった。委員会は酸素補給使用のPaO₂カットオフ値を規定することができない; 現在のところ、これは治療担当医師の裁量により決定しなければならない。労作時低酸素血症のみを示す患者における長期酸素補給療法が生存率を向上させるかは不明である。しかし、限られたデータから、これらの患者では酸素補給により歩行距離が改善することが示唆される (188)。(投票: 使用に賛成18名、使用に反対0名、棄権4名、欠席9名)

■質問: 適応のあるIPF患者に肺移植を実施すべきか?

IPFにおける肺移植後の5年生存率は、50~56%と推定される (278, 279)。肺移植のために紹介されたIPF患者46例を対象とした単施設試験では、肺移植を受けた患者において、5年後の死亡リスクが低下することが示された (280)。追加のエビデンスにより、肺移植を受けた肺線維症患者は、他の適応症と比較して長期生存率が高いことが示唆される (279)。移植の適格な時期の指針となる明確なデータはないが、拡散能および/または進行性疾患の存在に基づく基準が提案されている (190)。片側肺移植を受けた患者と両側肺移植を受けた患者で、生存率の向上が異なるかは不明である (281)。

推奨: 適切なIPF患者には肺移植を実施すべきであると推奨する (強い推奨、質が低のエビデンス)。

評価: この推奨は、生存率の向上を示す質が低のエビデンスを重視しており、コストおよび手技リスクは重視していない。

備考: 委員会は、肺移植プログラム間で移植リストへの記載の適格性および時期についてばらつきがあることを認識している。IPFのための肺移植に関する発表済みの後向き試験には大きな限界がある。最も重要なのは、これらの試験の患者集団にはその他の線維化病変を有する肺疾患が含まれることである。適切な患者では、診断時に肺移植を検討することが推奨される。また、他覚的所見の悪化に関する最初の徴候が認められた際に適宜、肺移植に関する詳細な評価を実施すべきである。(投票: 使用に賛成21名、使用に反対0名、棄権1名、欠席9名)

■質問: IPFによる呼吸不全がある患者に機械的人工換気を実施すべきか?

IPFおよび呼吸不全を有する患者における機械的人工換気に関する小規模試験が数件あるが、いずれも高い院内死亡率を示している (149, 282-291)。組み入れ基準は試験によって異なり、一部の試験では病因不明の呼吸不全を有する患者のみを組み入れた (149, 287)。機械的人工換気が必要なIPFおよび呼吸不全を有する患者23例における代表的な試験では、院内死亡率が96%と報告された (286)。唯一の生存者は、気管内挿管から6時間後、肺移植を受けた。IPFおよび呼吸不全を有する患者における機械的人工換気の系統的レビューでも同様に、報告された症例135例において87%と不良な院内死亡率が報告されている (292)。

推奨: IPFによる呼吸不全がある大多数の患者には機械的人工換気を実施すべきではないが、少数の患者には機械的人工換気が合理的な治療介入である可能性がある (弱い推奨、質が低のエビデンス)。

評価: この推奨は、この患者集団で認められた高い死亡率、および不要な苦痛の軽減を重視している。

備考: 臨床医は機械的人工換気を実施しないことを決断する前に、各患者を慎重に評価する必要がある。IPFにお

いて機械的人工換気に関連する死亡率が高いことを考慮すると、この治療法は患者およびその介護者とケアの目標について話し合った後にのみ使用すべきである。この状況で機械的人工換気を実施するかどうかは、価値観に基づき決断することであり、事前に（実施前の来院時が理想）、患者、臨床医、および家族により行われるのが最も望ましい。一部の患者では非侵襲的陽圧換気が適切な場合がある。稀に、肺移植までのつなぎとして、機械的人工換気が適切な場合がある。（投票：使用に賛成2名、使用に反対19名、棄権2名、欠席8名）

■**質問**：IPF患者に呼吸リハビリテーションを実施すべきか？

呼吸リハビリテーションプログラムには、有酸素コンディショニング、筋力および柔軟性トレーニング、患者教育、栄養学的介入、および心理社会的サポートが含まれる。最近、ILD患者における呼吸リハビリテーションに関する試験が実施されている。IPFでの呼吸リハビリテーションに関する2件の比較対照試験では、歩行距離および症状または生活の質の改善が示されている（293, 294）。その他の非対照試験でも同様の所見が認められている（295–298）。呼吸リハビリテーションの有益な効果は、ベースラインの機能状態が不良な患者でより大きい可能性がある（295）。

推奨：大多数のIPF患者には呼吸リハビリテーションを実施すべきであるが、少数の患者には呼吸リハビリテーションが合理的でない可能性がある（弱い推奨、質が低のエビデンス）。

評価：この推奨は、患者の機能状態や患者中心アウトカムを改善を示す質が中のデータを重視しており、コストおよび有益性がある期間に関する不確実性は重視していない。

備考：呼吸リハビリテーションの長期的な利益はまだ不明である。委員会は呼吸リハビリテーションのコンポーネントをこの患者集団の状況に合わせる必要があることを認識している。（投票：使用に賛成19名、使用に反対0名、棄権3名、欠席9名）

主要な合併症および併存疾患の治療

IPFに高頻度で発現する合併症および併存疾患への意識が高まりつつある。これらにはIPFの急性増悪、肺高血圧症、胃食道逆流症、肥満、肺気腫、および閉塞性睡眠時無呼吸がある（299）。これらの併存疾患の治療が臨床転帰に影響するかは不明である。IPFの場合、肥満、肺気腫、および閉塞性睡眠時無呼吸の治療のうちどれを推奨すべきかに関するデータはない。

■**質問**：IPFの急性増悪を有する患者にステロイドを投与すべきか？

IPFの急性増悪の治療では高用量ステロイドが処方されることが多いが（143, 144, 147–149, 152, 153, 155, 157, 300）、その有効性を判定するための比較対照試験はない。決定的な証拠となる結果は得られていないが、シクロスポリンAおよび抗凝固薬も使用されている（152, 241, 301）。

推奨：IPFの急性増悪患者の大多数にはステロイドを投与すべきであるが、少数の患者にはステロイドが合理的でない可能性がある（弱い推奨、質が非常に低のエビデンス）。

評価：この推奨は、有益性を示した事例報告およびIPFの急性増悪の高い死亡率を重視している。

備考：ステロイド療法の投与量、投与経路および投与期間に関する具体的な推奨を示すことはできない。2~3件の症例シリーズで、最大1g/日の経静脈的ステロイド投与が報告されている。IPFの急性増悪に対する治療の中心は支持療法であるとの合意があった。（投票：使用に賛成14名、使用に反対5名、棄権1名、欠席11名）

■**質問**：IPF患者の肺高血圧症を治療すべきか？

IPF患者における肺高血圧症（一般的に右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧が25 mmHg超と定義される）の治療に関するデータは限られている。ILDおよび肺高血圧症を有する患者8例（1例はIPFを有していた）を対象とした経動脈的および噴霧吸入エポプロステノールの単回投与試験では、肺血行動態の改善が認められたが、シャン

ト血流量および酸素化は悪化した (302)。ILDおよび肺高血圧症を有する患者19例 (8例はIPFを有していた) を対象とした経動脈的エポプロステノールまたは経口ボセンタンの長期療法に関する後向き試験では、6カ月間で6分間歩行距離および生活の質の改善が示された (303)。シルデナフィルの単回投与は、シャント血流量の増加または酸素化の悪化を引き起こすことなく、肺血行動態を改善することが示されている (268)。IPFおよび肺高血圧症を有する患者を対象としたシルデナフィルに関する2件の小規模非対照前向き試験では、8~12週間で歩行距離および肺血行動態の改善が認められた (269, 270)。

推奨: 大多数のIPF患者では肺高血圧症を治療すべきでないが、少数の患者には治療が合理的な選択肢である可能性がある (弱い推奨、質が非常に低のエビデンス)。

評価: この推奨は、コストおよび薬剤関連合併症の可能性を重視しており、限られた患者で有益性が示唆される程度の、質が非常に低のデータは重視していない。

備考: 右心カテーテル検査により中等度から重度の肺高血圧症 (すなわち、平均肺動脈圧が35 mmHg超) が確認された患者では、弱い推奨の解釈に従って、血管調節療法を試みるのが推奨される。委員会はこの患者集団における血管調節療法の臨床試験の必要性を認識している。(投票: 使用に賛成8名、使用に反対14名、棄権1名、欠席8名)

■ 質問: IPF患者の無症候性胃食道逆流症を内科的に治療すべきか?

異常な酸の胃食道逆流 (GER) はIPF患者で多く認められ、最大で半数の患者は無症候性である (19, 53, 304)。異常なGERは肺臓炎の既知の原因である誤嚥の危険因子であり、慢性気道炎症および線維化の原因となる可能性がある (305-307)。2件の後向き症例シリーズは、胃食道逆流の内科的および外科的管理により、呼吸機能および酸素需要量が安定するとしている (19, 308)。

推奨: 大多数のIPF患者では無症候性胃食道逆流症を内科的に治療すべきであるが、少数の患者には治療が合理的でない可能性がある (弱い推奨、質が非常に低のエビデンス)。

評価: この推奨は、有益な可能性もあるという質が非常に低のエビデンスを重視しており、コストおよび制酸薬療法による肺炎および骨粗鬆症のリスク増加の可能性は重視していない。

備考: この推奨は、非酸性の逆流の治療および外科的な噴門形成術には言及していない。IPF患者の異常なGERの治療についてはさらなる研究および臨床試験が必要である。(投票: 使用に賛成15名、使用に反対8名、棄権0名、欠席8名)

緩和ケア

緩和ケアでは、患者の疾患を治療することよりも、症状の軽減および痛みの緩和に重点を置いている。緩和ケアの具体的な目標には、身体的および精神的苦痛の緩和および患者や介護者に対する心理的および精神的サポートへの配慮がある。このようなケアは個別化する必要がある。緩和ケアは疾患特異的ケアの補助と考えるべきである。

咳嗽および呼吸困難などの症状の悪化はよくみられ、治療が困難である。限られたデータから、IPFにおける慢性咳嗽にはステロイドおよびサリドマイドが有効であることが示唆されている (309, 310)。重度の呼吸困難および咳嗽に対しては長期にオピオイドを使用できる; 副作用の慎重なモニタリングを実施すべきである (10)。事前指示および終末期ケアの問題は、すべてのIPF患者、特に重度の生理的障害および併存疾患を有する患者において、外来治療の段階で話し合うべきである。IPFに起因する寝たきりの患者では、ホスピスケアを検討すべきである。

疾患の臨床経過のモニタリング

IPF患者のモニタリングは、進行性疾患の患者の積極的な特定、症状および酸素化の悪化の把握、ならびに疾患または治療関連の合併症の検出のために必要である。さらに、臨床経過の慎重な評価は、患者が自らの疾患経過を

理解するのを助け、肺移植の検討を含め、適切で時宜にかなった治療的介入を開始するのに有用である。

進行性疾患患者のモニタリング

疾患が進行すると、呼吸器症状の増加、呼吸機能検査結果の悪化、HRCT上の線維化の進行、または急性呼吸不全が認められる。

他の特定可能な原因がない場合、以下の変化のいずれかがあると、進行性とみなす：

- 進行性呼吸困難（他覚的評価による）
- FVC絶対値のベースラインからの進行性で持続的な減少
- DL_{CO}絶対値（ヘモグロビン補正）のベースラインからの進行性で持続的な減少
- HRCT上の線維化のベースラインからの進行
- 急性増悪
- 呼吸不全による死亡

これらのパラメータは臨床試験のデータ（病期分類および予後を参照）に基づき開発された。進行性の呼吸困難は重要な自覚的変数である一方、呼吸困難の他覚的評価が推奨される（例：呼吸困難スコアの使用、カリフォルニア大学サンディエゴ校の息切れ質問票などの検証済みツールによる呼吸困難の評価）。さらなる研究を実施して、呼吸困難の評価およびその他の変数を取り入れることを検証する必要がある。現在までの数件の臨床コホートからのエビデンスから、FVC絶対値の10%の変化（同時にDL_{CO}の変化を伴う、または伴わない）またはDL_{CO}絶対値の15%の変化（同時にFVCの変化を伴う、または伴わない）は死亡率の代替マーカーであり、別の原因がない場合は疾患進行の証拠であることが示されている（177, 186, 187, 191, 193）。より小幅（5～10%）だが進行性で持続的なFVCの減少も疾患進行を示す（311）。委員会は疾患進行の判定に必要な最小のFVCおよびDL_{CO}絶対値の変化率を規定することができなかったが、FVCにおける5%未満およびDL_{CO}における10%未満の変化が単独で生じた場合は注意して解釈すべきである。この範囲内の変化は呼吸機能検査に固有の変動性と重複している可能性がより高い（312–316）。疾患進行は平均で、3～6カ月間にわたりモニタリングされるが、より短期間のうちに症状、生理学的検査所見、および画像所見に持続的な変化がある場合も疾患進行を特定できる。

上記パラメータのうち、呼吸機能検査は、疾患進行の他覚的モニタリングおよび定量化の最も標準的な方法となる。エビデンスにより、進行性の線維化病変は呼吸機能の段階的な低下および症状の悪化を引き起こすことが示唆される（317）。IPFに関する数件の大規模ランダム化比較試験におけるプラセボ群の結果から、登録時に軽度から中等度の呼吸機能異常を有するIPF患者全体では、FVCが平均で年間約0.2 L減少することが示唆されている（135, 137, 144, 260）。FVCの減少率は個々の患者で大幅に異なる。

別の原因がない場合のDL_{CO}絶対値の減少は進行性疾患を示すが、このような減少は肺血管構造の変化および肺高血圧症の併発を示す可能性もある。現在用いられている手法であるその他の臨床および生理学的変数（例：TLC、P(A-a)O₂）および6-MWT変数の縦断的測定には重大な限界があり、現時点では疾患進行のモニタリングでの日常的使用には推奨されない。ただし、6MWT中の酸素飽和度低下のモニタリングは、重大な運動耐容能低下を有する患者で、酸素療法の必要性を評価するのに有用である。

合併する肺気腫などの併存疾患が肺機能の経時的変化の予測値に及ぼす生理学的影響は不明であるが、交絡因子である可能性が高い（318）。委員会は重大な肺気腫はFVC測定値に影響を及ぼすため、FVCの変化のみでは、このような状況での疾患進行の信頼性が高い指標とはならないことを認識している（319–321）。このような場合に疾患進行を評価するには、FVCおよびDL_{CO}の併用が有用である。

委員会は、傾向を追跡するため、ATS/ERS基準に従って、日常的なモニタリング中にFVCおよびDL_{CO}を測定することを推奨する（312–316）。3～6カ月間隔のFVCおよびDL_{CO}測定により疾患経過を日常的にモニタリングすることが適切である一方、急速進行性または急性増悪を示す患者では前回の測定から進行を示さない可能性がある（145）。FVCおよびDL_{CO}の再測定までの最適な間隔は正式には検討されていない。進行性呼吸困難またはより急

速な進行を示す他の特徴がある場合、より低い閾値で短期間にFVCおよびDL_{CO}を再測定するなど、柔軟に疾患進行のモニタリングを実施する必要がある。

症状悪化のモニタリング

呼吸器症状（例：呼吸困難）の悪化を有する患者の特定は、管理上の重要事項である。呼吸器症状の悪化が発現した患者には、進行性疾患の評価、安静時および労作時の酸素化能の評価、ならびに二次性合併症（例：深部静脈血栓症および肺塞栓症の発症）の迅速な検出が必要である。さらに、一部の患者では症状に基づく治療法が有効である。呼吸困難の定量化に利用できる研究ツールがいくつかある。これらのツールのどれが臨床的有用性を有するかは不明である。

酸素化の悪化のモニタリング

酸素化状態の適切性、ベースライン時および経過観察中の酸素療法の必要性を確認するため、症状に関わらず、すべての患者で、安静時および労作時にパルスオキシメトリによる酸素飽和度を測定すべきである。循環動態不良および不適切な脈波信号に関連する潜在的な問題を克服するため、パルスオキシメトリの記録および信号に十分注意する必要がある。一般的に、酸素療法の導入基準には、正式な6MWTまたは同等の検査中に酸素飽和度が88%未満に低下することが使用されている（322）。このような測定はベースライン時、および3～6カ月間隔での経過観察中に実施すべきである。正式な心肺運動試験は明確な役割を有さず、日常的なモニタリングには推奨されない。

合併症および併存疾患のモニタリング

IPFでは、肺高血圧症、肺塞栓症、肺癌、および冠動脈疾患などの併存疾患が生じることが知られている。これらの併存疾患の発症は生存率に影響する一方、IPF患者におけるこれらの合併症を特定する定期的スクリーニング（例：肺癌サーベイランスのための年1回のHRCT）が果たせる役割は不明である。したがって、定期的スクリーニングを推奨することはできない。進行性疾患を示す患者では、肺高血圧症の特定は肺移植の適応患者の検討に影響するため、評価実施が推奨される。線維性肺疾患を有する患者で肺血行動態を推定する場合、心臓超音波検査は不正確であり、肺高血圧症の存在および重症度を評価する際に信頼すべき検査ではない（208, 210, 271）。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値は中等度から重度の肺高血圧症と相関することが示されているが、スクリーニングツールとして十分には検証されていない（220, 221）。臨床的予測モデルも提案されているが、独立した検証が必要である（323）。現時点で、肺高血圧症の存在を確認するためには、右心カテーテル検査が必要である。膠原病を有する患者（例：若年女性）の一部は、全身性疾患の明らかな症状が生じる前に、IPFに類似の肺病変を示す場合があるため、これらの患者で症状が生じた場合は、膠原病の適切な血清学的モニタリングを検討すべきである。

急性呼吸不全を示す患者では、IPFの急性増悪の可能性を検討すべきであり、肺塞栓症、気胸、呼吸器感染、または誤嚥など急性不全の別の病因の迅速な評価を実施すべきである。

薬物療法に関連する合併症のモニタリングは、各治療レジメンの既知の副作用プロファイルに合わせて行う必要がある。

IPFの管理のまとめ

委員会はこれらの検討に基づき、臨床管理に関する推奨を経路図にまとめた（図5）。

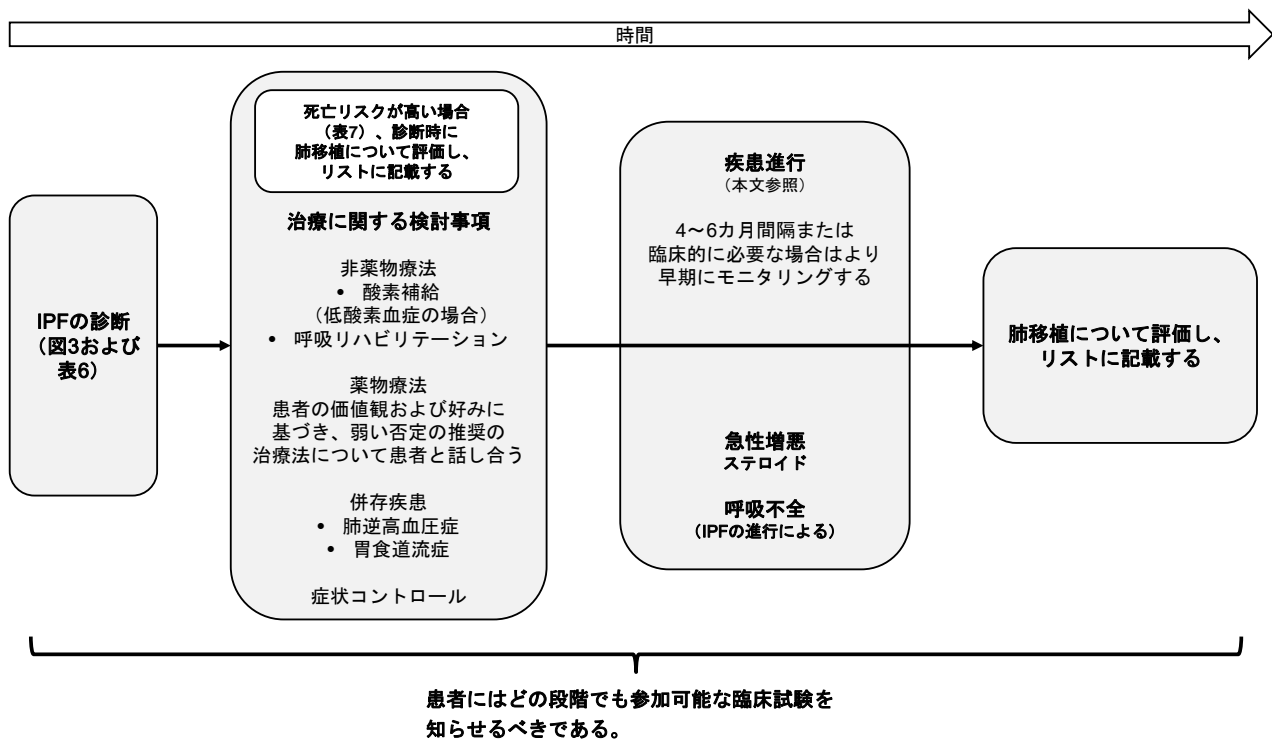


図5. IPF患者の臨床管理の経路図。

臨床医は十分な時間をかけて患者の価値観、意向、および予後について患者と話し合う必要がある。すべての患者に参加可能な臨床試験を知らせるべきである。死亡リスクが高い患者では、肺移植を検討すべきである。薬物治療は、予測される有益性がわずかでも、起こりうる有害事象を受容できる患者のみに限定すべきである。薬物療法の具体的な推奨については本文を参照のこと。酸素療法（低酸素血症の場合）および呼吸リハビリテーションは推奨される治療である（それぞれ、強い推奨および弱い推奨）。疾患進行および合併症の特定のため、すべての患者を4～6カ月間隔または臨床的に必要な場合はより早期にモニタリングすべきである。ステロイドは、急性増悪に適切な治療選択肢である（弱い推奨）。機械的人工換気は、疾患進行による呼吸不全を有する患者の大多数では推奨されない（弱く推奨しない）。症状コントロール（緩和ケア）は、患者の疾患の治療よりも、症状（例：咳嗽および呼吸困難）の軽減および痛みの緩和を重視する。事前指示は、外来治療の段階で話し合っておくべきである。その他の詳細については本文を参照のこと。

今後の方向性

本文書はエビデンスに基づくIPFの管理に関する最新情報を示している。これは新たなエビデンスが生じた場合、修正が必要となる。エビデンスに基づく推奨で実施できるのは診断および治療分野のみであり、今後、特にその他の領域（例：自然経過、バイオマーカー、モニタリング）に焦点を絞った研究が必要である。

IPFの定義および診断は、本疾患の発症機序および生物学的知見がさらに解明された場合、修正する必要がある。例えば、マイクロアレイによる差次的遺伝子発現の測定により、診断特異度の向上または、臨床的意義のある差異を有するIPF内の明確な表現型の特定に有用な、新規の疾患特異的パターンが明らかになるかもしれない。

IPFの予後予測は依然として困難であり、多変数予測モデルを特定する総合的アプローチがないことによる限界がある。このような取り組みは非常に重要で、病期分類および臨床試験でのその他の代替評価項目（例：バイオマーカー）の特定などの問題を明らかにする。委員会はこの目的のため、情報が十分にある大規模コホートの使用を推奨する。例えば、複数の生理学的評価項目（例：FVCおよびDLco）のわずかな変化が組み合わさることにより、疾患進行の有用な評価項目と証明される可能性がある。呼吸機能検査のわずかな変化の臨床的有意性は今後の研究で評価する必要がある。6MWT中に評価する変数（例：歩行距離、歩行速度、酸素飽和度低下までの時間）はさらに研究する必要がある。

IPFの新たな治療法に関する質の高い追加の前向き比較対照臨床試験が必要である。委員会は、IPFの治療の成功

には線維増殖に関与する複数の経路を標的とした治療法の併用が必要になると考える。今後の臨床試験では、臨床的価値が証明された評価項目を取り入れ、洗練された試験デザインおよび統計方法を利用し、予防対策（例：胃食道逆流の治療）の影響を検討し、異なる機序で作用する有望な治療法の併用を検討すべきである。生存率の向上は臨床試験の重要な評価項目であるが、委員会の見解では、死亡率だけが適切なアウトカム評価項目ではない。今後の臨床試験の評価項目は、試験集団の臨床的特性（疾患の程度および重症度、肺気腫の存在、肺高血圧症など）および治療標的に基づき、慎重に選択すべきである。IPFの臨床試験における臨床的に有意なおよび意味のある評価項目について合意するために、治験責任医師と規制当局との間での話し合いが必要である。

最後に、基礎および臨床の研究者が引き続き協力して、IPFの原因の解明、発症前および疾患早期の検出、転帰および生活の質の改善、生存期間の延長、および最終的にはIPFの治癒を実現することが期待される。幹細胞移植研究および遺伝子治療を含む、遺伝学的研究ならびに予防および再生戦略が期待されており、積極的に推進すべきである。

このステートメントはATS/ERS/JRS/ALAT特発性肺線維症委員会が作成した。

ATS/ERS/JRS/ALAT特発性肺線維症委員会委員：

GANESH RAGHU, M.D. (委員長)

JIM J. EGAN, M.D. (共同委員長)

FERNANDO J. MARTINEZ, M.D., M.S. (共同委員長)

呼吸器

JULIO ANCOCHEA, M.D.

JUERGEN BEHR, M.D.

DEMOSTHENES BOUROS, M.D., PH.D.

KEVIN K. BROWN, M.D.

CARLOS CARVALHO, M.D.

HAROLD R. COLLARD, M.D.

JEAN-FRANÇOIS CORDIER, M.D.

ULRICH COSTABEL, M.D.

ROLAND DU BOIS, M.D.*

KEVIN R. FLAHERTY, M.D.

DONG SOON KIM, M.D.

TALMADGE E. KING, JR., M.D.

YASUHIRO KONDOH, M.D.

JOSPEH A. LASKY, M.D.

LUCA RICHELDI, M.D., PH.D.

JAY H. RYU, M.D.

MOISÉS SELMAN, M.D.

JEFFREY J. SWIGRIS, D.O., M.S.

ATHOL U. WELLS, M.D.

呼吸器およびエビデンスに基づく方法、疫学および生物統計学

HOLGER J. SCHÜNEMANN, M.D., PH.D., M.Sc.

放射線学

DAVID M. HANSELL, M.D.

TAKESHI JOHKOH, M.D., PH.D.

DAVID A. LYNCH, M.D.

NESTOR L. MÜLLER, M.D. PH.D.

病理学

THOMAS V. COLBY, M.D.

MASAHITO EBINA, M.D.

JEFFREY MYERS, M.D.

ANDREW G. NICHOLSON, F.R.C.PATH., D.M.

文献検索図書館員

ROSALIND F. DUDDEN, M.L.S.

BARBARA S. GRISS, M.L.S.

SHANDRA L. PROTZKO, M.L.S.

* Dr. du Boisは委員会の委員であったが、本文書の著者として記載しないよう要請があった。