

論文審査の結果の要旨

Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone

特発性肺線維症におけるピルフェニドンの肺癌抑制効果について

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

研究生 谷田貝 由記子

Respiratory Investigation 2018年 掲載

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は、原因不明で進行性かつ不可逆性の線維化をきたし、平均生存期間は2-3年と予後は不良である。IPFでは肺癌が高率に合併する(6.3-31.6%)が、肺癌の進行だけでなく、癌に対する治療が致命的な有害事象を生じ、予後を悪化させるため、肺癌予防はIPF患者における重要な課題である。ピルフェニドンは、有効な治療法がなかったIPFに対して世界で初めて承認された薬剤である。ピルフェニドンの主な作用は、呼吸機能低下抑制であるが、肺以外の臓器を含め、様々な作用について研究が進められている。本研究では、ピルフェニドンの肺癌発症抑制効果について検討した。

日本医科大学附属病院と茨城東病院におけるIPF患者(261例)を対象とし、ピルフェニドン投与群と非投与群における肺癌発症率を後方視的に比較した。IPFの診断は、国際ガイドラインに準拠し、観察期間は12か月以上とした。ピルフェニドン投与群(83例)と非投与群(178例)における背景因子では、ピルフェニドン群は、年齢、肺活量が有意に低く、1秒率、N-アセチルシステイン使用率が有意に高かった。肺癌発症率は、非投与群38例に対して、ピルフェニドン投与群では2例のみであり、有意に低かった(22.0% vs 2.4%、 $p<0.0001$)。多変量解析において、肺癌発症のリスク因子は気腫であった(ハザード比:3.22、95%信頼区間:1.35-7.70、 $p=0.009$)が、ピルフェニドンは、肺癌発症抑制に関連する唯一の因子であった(ハザード比:0.11、95%信頼区間:0.03-0.46、 $p=0.003$)。死亡率は、ピルフェニドン群と非投与群で差は認めず(43.4% vs 42.7%、 $p=1.00$)、主な死因は、IPF急性増悪、肺癌、呼吸不全、感染であり、過去の報告と同様であった。以上、ピルフェニドンが肺癌発症を抑制する可能性が示唆された。

第二次審査では、画像診断の問題点、死亡率に差がなかった理由、今後の臨床応用などについて質疑され、的確な回答が得られた。本研究は、ピルフェニドンが肺癌発症を抑制する可能性を示した意義ある論文であり、難治性呼吸器疾患の1つであるIPF合併肺癌の病態解明や今後の予防法や治療法の発展に寄与するところ大であり、学位論文として価値あるものと認定した。