

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09619

研究課題名(和文) ニンテダニブが肺サーファクタント蛋白質発現へ与える影響

研究課題名(英文) the efficacy of nintedanib for expression of surfactant protein

研究代表者

大塚 満雄(Otsuka, Mitsuo)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：10398323

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：IPF患者において血清SP-A、SP-D、KL-6が抗線維化薬の治療効果の指標となるか明らかにする。対象患者は93例で、6か月以上治療を継続していたのは49例であり、ピルフェニドンが23例、ニンテダニブが26例であった。そのうち、悪化群が17例、安定群が32例であった。安定群では、悪化群と比較して治療開始3、6ヶ月後の血清SP-A、KL-6は有意に低下していた。またSP-AとSP-Dの変化量は%FVCと%DLCOの変化量と有意に相関していた。血清SP-Aは抗線維化薬の治療効果を反映していた。血清SP-Aは抗線維化薬の治療効果を予測する指標となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、間質性肺炎の血清バイオマーカーであるSP-Aが、抗線維化薬の効果予測バイオマーカーになりうる事が明らかとなった。実臨床で測定可能であるので臨床応用可能である。

研究成果の概要(英文)：Background: We aim to clarify whether serum SP-A, SP-D, and KL-6 reflect therapeutic outcomes of pirfenidone and nintedanib administration in patients with IPF. Methods: We retrospectively investigated patients with IPF who were initiated on pirfenidone or nintedanib administration between January 2014 and June 2018 at our hospital. Changes in clinical parameters and serum SP-A, SP-D, and KL-6 levels were evaluated. Results: Forty-nine patients were included (pirfenidone, 23; nintedanib, 26). Stable group comprised 32 patients, while progression group comprised 17 patients. In the stable group, changes in SP-A and KL-6 from baseline to 3 and 6 months significantly decreased compared with the progression group. Changes in SP-A and SP-D levels showed significant negative correlations with the change in %FVC and %DLco. Conclusions: Serum SP-A has a potential as a biomarker of therapeutic outcomes of anti-fibrotic drugs.

研究分野：呼吸器病学

キーワード：特発性肺線維症 SP-A 抗線維化薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ニンテダニブは新規の特発性肺線維症(IPF)の治療薬でありその効果が期待される。しかし、ニンテダニブの治療効果を予測するバイオマーカーは存在しない。間質性肺炎のバイオマーカーである血清 SP-A、SP-D、KL-6 は、ニンテダニブ治療において、治療評価指標、治療効果予測とすることが予想される。また、SP-A、SP-D は肺胞Ⅱ型上皮細胞より産生され肺線維化に抑制的に作用しているが、ニンテダニブの肺胞Ⅱ型上皮細胞への作用は明らかとなっておらず、細胞増殖、サイトカイン産生、サーファクタントの発現に影響を及ぼしている可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、ニンテダニブ治療において血清 SP-A、SP-D、KL-6 のバイオマーカーとしての有用性を臨床的に評価することである。

3. 研究の方法

(1) 対象

2014年1月から2018年6月までの期間のうち、札幌医科大学附属病院に通院歴のある IPF 患者のうち、ピルフェニドンもしくはニンテダニブを新規に開始した 93 名の患者を対象とした。さらに、そのうち 6 ヶ月以上内服継続ができた患者 49 名を対象とした。IPF の診断は ATS/ERS/JRS の基準で診断した。対象患者のうち、悪性腫瘍、心疾患、膠原病などの合併症を有している場合は除外した。

(2) 臨床検査

投与前 1 ヶ月以内に、呼吸機能検査、6 分間歩行試験、血液検査、血清 SP-A、SP-D、KL-6、SP02、CT を行った。呼吸機能検査は 6 ヶ月後に行い治療効果を評価した。内服開始後 3、6 ヶ月後に合わせて血清バイオマーカーの測定をおこなった。

(3) 有効性評価

6 ヶ月後に呼吸機能検査を行い、FVC 10%以上もしくは DLCO 15%以上低下した群を進行群とし、それ以外を安定群とした。

(4) 統計解析

2 群の比較は Mann-Whitney U test もしくは、Wilcoxon signed-rank test で検討した。相関関係は Spearman rank correlation coefficient の検定で行った。ロジスティック回帰分析を用いて抗線維化薬により安定群となることを予測する因子を解析した。

4. 研究成果

(1) 患者 49 名のうち、23 名がピルフェニドンを内服、26 名がニンテダニブを内服していた。32 名 (ピルフェニドン 17 名、ニンテダニブ 15 名) が安定群で、17 名 (ピルフェニドン 6 名、ニンテダニブ 11 名) が進行群であった。ベースラインの患者背景に違いは見られなかった。安定群の FVC の変化量の中央値は 0.00 (-0.08-0.09) L、進行群は -0.16 (-0.29 to -0.11) L であった。

(2) 血清 SP-A、SP-D、KL-6 は、安定群では SP-A と KL-6 が治療前と比べて 3 ヶ月後、6 ヶ月後に有意に低下し (SP-A 治療前 60.3、3 ヶ月後 53.1、6 ヶ月後 49.2、KL-6 治療前 885、3 ヶ月後 775、6 ヶ月後 738)、進行群では SP-A は 3 ヶ月後、6 ヶ月後に有意に上昇していた (SP-A 治療前 56.6、3 ヶ月後 67.0、6 ヶ月後 69.3)。以上の結果はピルフェニドンとニンテダニブのそれぞれの群でみても同じ結果であった。

(3) 血清 SP-A と SP-D の 6 ヶ月間の変化量は 6 ヶ月間の FVC の変化量と有意な相関関係にあった (SP-A $r=-0.46$ $p<0.01$ 、SP-D $r=-0.39$ $p<0.01$)。血清 SP-A、SP-D と KL-6 の 6 ヶ月間の変化量は 6 ヶ月間の DLCO の変化量と有意な相関関係にあった (SP-A $r=-0.67$ $p<0.01$ 、SP-D $r=-0.54$ $p<0.01$ 、KL-6 $r=-0.47$ $p<0.01$)。

(4) ロジスティック解析を用いて 6 ヶ月後の治療効果を予測する因子を解析した。単変量解析では 3 ヶ月間の SP-A の変化量 (odds ratio [OR] 0.89, 95% CI 0.82-0.96, $p < 0.01$)、3 ヶ月間の KL-6 の変化量 (OR 0.96, 95% CI 0.92-0.99, $p < 0.01$)、6 ヶ月間の SP-A の変化量 (OR 0.89, 95% CI 0.84-0.95, $p < 0.01$)、6 ヶ月間の SP-D の変化量 (OR 0.95, 95% CI 0.92-0.99, $p < 0.01$)、6 ヶ月間の KL-6 の変化量 (OR 0.93, 95% CI 0.89-0.97, $p < 0.01$) が安定群となる予測因子として抽出された。3 ヶ月間と 6 ヶ月間の血清 SP-A、SP-D、KL-6 の変化量を因子として多変量解析を行ったところ、3 ヶ月間の血清 SP-A の変化量と 6 ヶ月間の血清 SP-A の変化量が抽出された (OR 0.89, 95% CI 0.76-0.98, $p < 0.05$; OR 0.88, 95% CI 0.76-0.96, p

< 0.01)。

(5) 血清 SP-A の変化は、抗線維化薬の効果を反映しており、血清 SP-A は抗線維化薬の治療効果を予測するバイオマーカーとなる可能性があることが示された。血清 SP-A は臨床上測定可能な検査であり、今後さらに症例を増やして検証をすすめることで、臨床応用可能な検査となりうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shioya Makoto, Otsuka Mitsuo, Yamada Gen, Umeda Yasuaki, Ikeda Kimiyuki, Nishikiori Hiroataka, Kuronuma Koji, Chiba Hirofumi, Takahashi Hiroki	4. 巻 2018
2. 論文標題 Poorer Prognosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Compared with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Advanced Stage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Canadian Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/6043053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chiba Hirofumi, Otsuka Mitsuo, Takahashi Hiroki	4. 巻 56
2. 論文標題 Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 384 ~ 391
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resinv.2018.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuronuma Koji, Honda Hiroyuki, Mikami Tessei, Saito Atsushi, Ikeda Kimiyuki, Otsuka Mitsuo, Chiba Hirofumi, Yamada Gen, Sato Toyotaka, Yokota Shin-ichi, Takahashi Hiroki	4. 巻 36
2. 論文標題 Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 4968 ~ 4972
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2018.06.062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taya Tetsuya, Chiba Hirofumi, Yamada Gen, Takahashi Mamoru, Ikeda Kimiyuki, Mori Yuki, Otsuka Mitsuo, Takahashi Hiroki	4. 巻 49
2. 論文標題 Risk factors for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in patients undergoing lung cancer treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1126 ~ 1133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyz115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yorozuya Takafumi, Ikeda Kimiyuki, Chiba Hirofumi, Saito Atsushi, Kuronuma Koji, Nishikiori Hirofumi, Miyajima Satsuki, Takahashi Mamoru, Yoshikawa Takumi, Takahashi Youhei, Taya Tetsuya, Mori Yuki, Umeda Yasuaki, Otsuka Mitsuo, Moriyama Hiroshi, Takahashi Hiroki	4. 巻 58
2. 論文標題 Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Diagnosed after Exposure to a Fire Extinguisher Containing Silica Powder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2067 ~ 2072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1557-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umeda Yasuaki, Otsuka Mitsuo, Nishikiori Hirofumi, Ikeda Kimiyuki, Mori Yuki, Kobayashi Tomofumi, Asai Yuichiro, Takahashi Yohei, Sudo Yuta, Kodama Kentaro, Yamada Gen, Chiba Hirofumi, Takahashi Hiroki	4. 巻 30
2. 論文標題 Feasibility of rapid on site cytological evaluation of lung cancer by a trained pulmonologist during bronchoscopy examination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytopathology	6. 最初と最後の頁 628 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cyt.12771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Tomofumi, Kuronuma Koji, Saito Atsushi, Ikeda Kimiyuki, Ariki Shigeru, Saitou Atsushi, Otsuka Mitsuo, Chiba Hirofumi, Takahashi Satoshi, Takahashi Motoko, Takahashi Hiroki	4. 巻 20
2. 論文標題 Insufficient serum L-ficolin is associated with disease presence and extent of pulmonary Mycobacterium avium complex disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-019-1185-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Takumi, Otsuka Mitsuo, Chiba Hirofumi, Ikeda Kimiyuki, Mori Yuki, Umeda Yasuaki, Nishikiori Hirofumi, Kuronuma Koji, Takahashi Hiroki	4. 巻 20
2. 論文標題 Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-020-1060-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉川 匠、大塚満雄、池田貴美之、錦織博貴、千葉弘文、高橋弘毅
2. 発表標題 抗線維化薬の治療効果の指標としての血清SP-A、SP - D、KL - 6の意義
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚満雄、吉川 匠、池田貴美之、錦織博貴、千葉弘文、高橋弘毅
2. 発表標題 特発性肺線維症患者におけるニンテグニブの有害事象と忍容性の後方視的検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikawa T, Otsuka M, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Miyajima S, Takahashi M, Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H
2. 発表標題 Change in serum surfactant protein (SP)-A, SP-D and KL-6 predict the therapeutic effect of antifibrotic drugs in IPF
3. 学会等名 European Respiratory Society Annual Congress: 2019 September 28-October 2: Madrid, Spain (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 弘毅 (Takahashi Hiroki) (60231396)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	